

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

2015. március 27-én a Vale Pharmaceuticals decentralizált eljárás keretében kérelmet nyújtott be az Egyesült Királyságnak az 500 mg paracetamol és 150 mg ibuprofén fix dózisú kombináció vonatkozásában.

A referencia-tagállam az Egyesült Királyság, az érintett tagállamok pedig Ausztria (AT), Belgium (BE), Franciaország (FR), Hollandia (NL), Horvátország (HR), Írország (IE), Luxemburg (LU), Németország (DE), Portugália (PT) és Spanyolország (ES).

A UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC és UK/H/6176/001/DC számú decentralizált eljárások 2015. július 23-án kezdődtek. A számos érintett tagállam által felvetett, súlyos hatásossági és biztonságossági problémák megoldatlanok maradtak, és potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatnak tartották azokat; ezért az eljárást a 2001/83/EK irányelv 29. cikke (1) bekezdése alapján a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) elé terjesztették. Mivel a CMDh eljárás során nem sikerült megállapodásra jutni, az eljárást a CHMP elé terjesztették.

Ezért a referencia-tagállam, az Egyesült Királyság 2016. október 21-én a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti beterveztést kezdeményezett, mivel ezeket a problémákat potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatnak tartották.

A fő problémák alkották az alapját a CHMP elé benyújtott betervezésnek; ezek a következők: nem tartották indokoltnak a fix dózisú kombináció magyarázatát, az új fix dózisú kombináció többlet előnyét a monokomponensekkel szemben nem igazolták, valamint az új fix dózisú kombináció vonatkozásában elfogadható biztonságossági profilt nem bizonyítottak.

### Klinikai hatásosság

Az alábbi fő vizsgálatokat nyújtotta be a kérelmező a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem alátámasztására.

Az *AFT-MX-1 vizsgálat* egy fázis III, pivotális vizsgálat volt a paracetamol és ibuprofén kombináció, az önmagában adott paracetamol és az önmagában adott ibuprofén fájdalomcsillapító hatásának prospektív, párhuzamos csoportú, kettős vak összehasonlításával posztoperatív fájdalomtól szenvedő betegeknél. A célja az volt, hogy összehasonlítsák a paracetamol és ibuprofén kombináció fájdalomcsillapító hatását és biztonságosságát az önmagában adott paracetammal vagy az önmagában adott ibuprofénrel posztoperatív fájdalomtól szenvedő felnőtteknél. Az eredmények azt mutatták, hogy a paracetamol és ibuprofén kombináció fájdalomcsillapító hatása nagyobb mértékű volt, mint az azonos adagban, önmagában alkalmazott ibuproféné. Az elsődleges cél azt mutatta, hogy a kombináció statisztikailag felülmúlta a külön-külön adott hatóanyagokat. A másodlagos elemzések nem, vagy a kombináció javára mutattak eltérést.

Az *AFT-MX3 vizsgálat* egy dózis-válasz vizsgálat volt, a különböző paracetamol és ibuprofén kombinációs dózisok és a placebo hatásainak kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált, párhuzamos csoportú összehasonlítása 2-4 bölcességfog eltávolítását követően fellépő fájdalomtól szenvedő betegek esetében. A vizsgálat célja az volt, hogy a dózis-válasz összefüggés típusának meghatározása céljából a négy kezelési csoport között összehasonlítsák a vizuális analóg skála (VAS) fájdalomintenzitási pontszám kiindulási szintjéhez képest az időben korrigált, összesített fájdalomintenzitási eltéréseket (summed pain intensity difference; SPID) a vizsgálati gyógyszer első dózisának alkalmazása után legfeljebb 24 órával. Az eredmények azt mutatták, hogy az időben korrigált SPID értékek átlaga a placebo csoportban (átlag=6,63, standard deviáció: SD=19,79)

szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a ¼ dózisu kombinációs csoport (átlag=19,25, SD=19,99), a ½ dózisu kombinációs csoport (átlag=20,44, SD=20,78), illetve a teljes dózisu kombinációs csoport (átlag=20,12, SD=18,01) esetében. A vizsgálatban igazolták, hogy a hatóanyagok mind statisztikailag felülmúlják a placebo-t. Ezek számszerűleg mind egymáshoz hasonlóknak tűnnek; azonban a hatóanyagok formális összehasonlítását nem végezték el.

Az *AFT-MX-4 vizsgálat* egy fázis II, feltáró vizsgálat volt, a paracetamol és ibuprofén kombináció, a paracetamol, valamint az alacsony és magas dózisu ibuprofén hatásainak kettős vak, randomizált, párhuzamos csoportú összehasonlításával a térd oszteoartrózisából eredő fájdalomtól szenvedő betegeknél, egy 12 hónapos nyílt elrendezésű kiterjesztéssel. A vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsák a kombináció (500 mg paracetamol és 150 mg ibuprofén), valamint három másik kezelési csoport (500 mg paracetamol; alacsony dózisu ibuprofén 150 mg; magas dózisu ibuprofén 300 mg) fájdalomcsillapító hatásosságát és klinikai biztonságosságát a térd fájdalmas oszteoartrózisában szenvedő betegeknél. Ez a fázis II, feltáró vizsgálat azt igazolta, hogy a kombináció hatásos oszteoartrózisos fájdalomban.

Az *AFT-MX-6E vizsgálat* egy fázis III vizsgálat volt egy másik akut fájdalom modell esetében (artroszkópia). Ez a vizsgálat egy akut fájdalom vizsgálat volt enyhe vagy közepesen súlyos fájdalom esetében, mivel az artroszkópia egy minor sebészeti eljárás, amely kismértékű, folyamatos fájdalmat eredményez, és tulajdonképpen – ahogy alább ismertetjük – a fájdalom gyorsan szűnik. Ezt a fázis III vizsgálatot a fix dózisu kombináció (2 tablettá, mindegyik 500 mg paracetamolt és 150 mg ibuprofént tartalmazott) klinikai hatásosságának és biztonságosságának prospektív, párhuzamos csoportú, kettős vak, placebo-kontrollált összehasonlításaként tervezték az egyes komponensekkel (1000 mg paracetamol vagy 300 mg ibuprofén), illetve placebóval 300 olyan betegnél, akik közepesen súlyos vagy súlyos fájdalomtól szenvedtek az artroszkópiás térdműtétet követően.

Az *AFT-MX6 vizsgálat* egy másik, fázis III, placebo-kontrollált, prospektív, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú vizsgálat volt, a 30. napon biztonságossági utánkövetéssel. A vizsgálatban olyan, 18-60 év közötti, nők és férfiak vehettek részt, akiknél legalább két beékelődött (impaktált) bñlcsességfog mñtėti eltávolítását végezték el. A primer hatásossági végpont a fájdalomintenzitási eltérések időben korrigált összege volt a kiindulási állapothoz képest egy 48 órás időszak alatt. Lineáris interpolációt alkalmaztak a hiányzó köztes értékek becslésére. Az elsődleges végpont elemzésénél figyelembe vették a sürgősségi gyógyszerfogyasztást a sürgősségi gyógyszer alkalmazását megelőző VAS fájdalom pontszám átvitele révén. Az eredmények azt mutatták, hogy a kombináció szignifikánsan nagyobb mértékű fájdalomcsillapítást nyújtott, mint bármelyik monokomponens ( $p < 0,001$ ). A fájdalom érzékelhető csillapodásáig eltelt medián idő szignifikánsan rövidebb volt a kombináció esetében, mint az ibuprofén és a placebo esetén ( $p < 0,05$ ), és nem volt szignifikáns eltérés a paracetamolhoz képest.

A CHMP tagok néhány aggályt fejeztek ki azzal kapcsolatban, hogy az igazolt előny egyetlen posztoperatív fájdalom modellre (bñlcsességfog eltávolítása) korlátozódik, hogy egy másik pivotális vizsgálatban nem sikerült bizonyítani a társítás előnyét egy másik fájdalom modell (artroszkópia) esetében, és hogy nem állt rendelkezésre bizonyíték az előnyt illetően az enyhe fájdalom kezelésében. A közepesen súlyos fájdalom esetében a relatíve kis mennyiségű ibuprofén előnyeit sem igazolták meggyőzően.

A CHMP figyelembe vette a tagjainak aggályait, azonban egyetértett abban, hogy összességében a kombináció hatásossága igazolt a rövid, 3 napos alkalmazási időtartamban.

#### Klinikai biztonságosság

A paracetamol és az ibuprofén két fájdalomcsillapító vegyület hosszú klinikai alkalmazási múlttal, és mindkettő biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult a maximális javasolt napi dózisban. A

javasolt fix dózisú kombináció hatásereőssége bőven a javasolt dózistartományon belül esik, különösen az ibuprofén adagját illetően.

A fix dózisú kombinációval végzett klinikai vizsgálatok sem jeleztek más mellékhatásokat, mint azokat, amelyek már ismertek az önmagában adott paracetamol és ibuprofén esetében. A kérelmező figyelembe vette az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket is, amelyek több mint 89 millió forgalmazott tablettára vonatkoznak, és nem utaltak további vagy váratlan kockázatokra. Az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések kétségkívül széles életkort és javallatot fednek le a valós forgalmazási tapasztalatok alapján. Ezért a fix dózisú kombináció, valamint az önmagában adott paracetamol vagy ibuprofén tartós alkalmazása esetén az előny-kockázat profilnak hasonlóknak kell lennie.

Továbbá egy vizsgálatban, amelyben 1,2 millió beteg vett részt, és a célja az volt, hogy értékeljék és összehasonlítsák az egyes biztonságossági kimenetek kockázatát azoknál a betegeknél, akik számára egyidejűleg írtak fel ibuprofént és paracetamolt, azon betegeknél, akiknek ibuprofént vagy paracetamolt írtak fel önmagában, arra a következtetésre jutottak, hogy a vizsgált biztonságossági kimenetek ismert kockázata látszólag nem változik az ibuprofén és a paracetamol egyidejű alkalmazásával az önmagukban adott monokomponensekhez képest. Az értékelt biztonságossági kimenetek a következők voltak: felső gasztrointesztinális események, miokardiális infarktus, stroke, veseelégtelenség (kivéve krónikus), kongesztív szívelégtelenség, szándékos vagy véletlen túladagolás, öngyilkos viselkedés és mortalitás. Összefoglalva, a vizsgált biztonságossági kimenetek az ibuprofén és a paracetamol egyidejű alkalmazása esetén megfeleltek az önmagában adott paracetamolnak vagy ibuprofénnek.

A paracetamol és ibuprofén tartós alkalmazásával társuló, fontos biztonságossági kockázatok jól ismertek, ezek a hepatotoxicitás, peptikus fekélyek és gasztrointesztinális vérzés, nefrotoxicitás, kardiális, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris hatások. A kérelmező rendelkezésre bocsátotta a benyújtott vizsgálatokból és az összesített vizsgálati adatokból – beleértve a kombináció expozícióját idős betegek esetében – származó biztonságossági adatok átfogó áttekintését. A kérelmező szakirodalmi kutatási stratégiát mutatott be. A kérelmező által benyújtott klinikai adatok alapján új biztonságossági problémát nem azonosítottak. A mellékhatások előfordulási gyakorisága megfelel a várhatónak, és leggyakrabban a gasztrointesztinális rendszer érintett. Még fontosabb, hogy ez megfelel a kombináció alkalmazására vonatkozó, forgalomba helyezés utáni tapasztalatoknak mind világszerte, mind pedig az EU országokban. A CHMP kérte, hogy különösen a májkárosodott és vesekárosodott betegek speciális csoportjában a biztonságossági információk teljessége érdekében a paracetamol alkalmazására vonatkozó figyelmeztetések feleljenek meg a monokomponensek kísérőirataiban szereplő figyelmeztetéseknek.

A CHMP megbeszélés során a tagok különböző nézeteket fogalmaztak meg, amelyek főként a túlkezelés miatt jelentkező ritka, de súlyos nemkívánatos események fokozott kockázatának lehetőségén, az egyes kezelési csoportokban fennálló bizonytalanságokon, továbbá azon alapultak, hogy a várható előnyöket nem tartották elégségesnek a fokozott kockázatok elfogadásához, és hogy nem nyújtottak be bizonyítékokat, amelyek alátámasztják a készítmény vagy annak első vonalbeli alkalmazásának szükségességét. A CHMP figyelembe vette ezeket a hozzászólásokat.

A CHMP figyelembe vette ezeket a hozzászólásokat, és úgy ítélte meg, hogy a kísérőiratok kiegészítő módosításával az alkalmazás legfeljebb 3 napra történő korlátozását illetően, valamint a speciális populációk, köztük az idősek vonatkozásában benyújtott, további adatokkal együtt ennek a fix dózisú kombinációnak a biztonságossága elfogadható az enyhe vagy közepesen súlyos fájdalom rövid távú, tüneti kezelésének javallatában.

A fix dózisú kombinációs arány alkalmazásának magyarázata

A kérelmező magyarázata bemutatta a CHMP számára a fix dózisú kombináció szükségességét az akut fájdalom rövid távú kezelésében.

Először is, a fix dózisú kombináció két hatóanyagát kiterjedt publikált és szabályozói bizonyítékok, valamint a múltbéli hatásosság és biztonságosság támasztják alá.

Másodszor, a paracetamol és az ibuprofén aránya (3,3:1) elsődleges fontosságú, mivel határozott additív hatás áll fenn mind az akut, mind pedig a krónikus fájdalom modellek esetében, amely az arány csökkenésekor elveszik. Az ibuprofén a legbiztonságosabb NSAID, és ezért optimális választás.

Harmadszor, orvosi igény áll fenn egy olyan, új, fix dózisú kombinációs fájdalomcsillapító iránt, amely nem tartalmaz opioid komponenst az akut fájdalom csillapítására. Megjegyezték, hogy az EU-ban jelentős az opioid kombinációk alkalmazása. Számos beszámoló azt mutatja, hogy a gyakori, nem opioid fájdalomcsillapítók kiegészítése kodeinnel további fájdalomcsillapítást ér el a tolerálhatóság rovására, veszélyeztetve ezzel az előny-kockázat profilt. Továbbá ennél a hatóanyag-kombinációnál az egyes metabolikus útvonalak nem befolyásolják egymást, és különböző farmakológiai utakon fejtik ki hatásukat.

Végül a biztonságosságot illetően rendelkezésre állnak alátámasztó adatok, hogy kizárják az additív mellékhatásokat a gyomoreróziókra és -vérzésre, ha a paracetamolt 3,3:1 arányban alkalmazzák együtt ibuprofénnel, és a fix dózisú kombináció által az egyes komponenseken felül biztosított hatásosság csökkent tolerálhatóságot/biztonságosságot mutat.

A fix dózisú kombináció kikerüli az opioidokra váltás szükségét azok összes, a biztonságossággal és a függőség kockázatával kapcsolatos következményével együtt. Ez jelentős, mivel egyre erősödnek az aggályok az opioidokkal – például a kodeinnel – kapcsolatos biztonságossági problémákkal kapcsolatosan, ha azokat paracetamol kiegészítéseként alkalmazzák. A javasolt kombináció ezért alternatív terápiás lehetőséget jelent az ilyen opioidalapú kombinációk mellett. Meg kell jegyezni, hogy a keresett javallat a rövid távú (3 nap) expozícióra vonatkozik.

A CHMP elfogadta a kérelmező ezen indoklását, mivel a fix dózisú kombináció iránti igény az akut fájdalom rövid távú kezelésében számos okból elfogadható.

#### Kockázatkezelés

Ez a gyógyszer már engedélyezésre került a decentralizált eljárás első és második hullámában, mint vényköteles gyógyszer számos EU tagállamban.

A tartós alkalmazással társuló, valamennyi kockázatot biztonságossági aggályként azonosították a jelenlegi kockázatkezelési tervben. Ezek a kockázatok jól ismertek és kontrolláltak a rendszeres farmakovigilanciái gyakorlat által, amit a CHMP elfogadott.

A CHMP javasolta a fix dózisú kombináció rövid távú alkalmazását (legfeljebb 3 napig), és a kérelmező elfogadta azt. Ennek megfelelően az adagolásra vonatkozó utasítások és az alkalmazás időtartamával kapcsolatos figyelmeztetések szerepelnek a kísérőiratokban.

A kérelmező megjegyezte, hogy a javasolt három napos időtartamot meghaladó, tartós alkalmazás kizárólag egy egészségügyi szakember felelősségére és szoros felügyelete alatt történhet, akinek biztosítania kell a gyógyszer ésszerű és felelős alkalmazását, mérlegelnie az előnyöket és a kockázatokat, valamint kontrollálnia a beteget a hatás, a mellékhatások és a folytatás szükségességének értékelése érdekében. Mivel a javasolt fix dózisú kombináció alkalmazása legfeljebb 3 napig ajánlott, a tartós alkalmazás lehetőségét nagyrészt csökkentették. A kiterjedt forgalomba hozatal utáni tapasztalatok az EU-n kívüli országokban azt jelzik, hogy a tartós alkalmazás lehetősége valószínűleg nem válik valóra. Ezért egy ilyen lehetőség jóformán nincs befolyással a gyógyszer előny-kockázat profiljára.

Az egészségügyi szakember felügyelete nélkül végzett kezelés lehetősége miatt a kiszereelési egység korlátozása egy további lehetséges kockázatminimalizáló intézkedés lenne annak érdekében, hogy ne lépjék túl a maximális javasolt napi adagot, amely legfeljebb három napig alkalmazott, 3000 mg paracetamol és 900 mg ibuprofén (6 tablettá).

A fentiekkel összhangban kockázatkezelési tervet nyújtottak be.

### **Előny-kockázat értékelés**

A paracetamol és az ibuprofén két fájdalomcsillapító vegyület hosszú klinikai alkalmazási múlttal, és mindkettő biztonságosnak és jól tolerálhatónak bizonyult a maximális javasolt napi dózisban. A javasolt fix dózisu kombináció hatáserőssége bőven a javasolt dózistartományon belül esik, különösen az ibuprofén adagját illetően.

A felülvizsgálati eljárás során a fix dózisu kombináció jobb hatásosságát az egyes monokomponensekkel hasonlították össze. Az AFT-MX-1 vizsgálatban kapott adatokat megerősíti az AFT-MX-6 jelölésű, nagy méretű, fázis III hatásossági vizsgálat. Az AFT-MX-6-ból származó eredmények konzisztensek az AFT-MX-1 eredményeivel, ami tulajdonképpen tovább erősíti az AFT-MX-1 eredmények validitását. A VAS értékelésekben a fájdalom nem szisztematikus jelentése ellenére az alanyok által észlelt fájdalom időtartama hasonló volt a csoportok között, ezáltal a standardizált összehasonlítás lehetséges.

A fix dózisu kombináció biztonságosságát illetően a klinikai vizsgálatok adatainak és az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés értékelését, valamint a publikált szakirodalomban végzett, kiterjedt kutatást követően arra a következtetésre jutottak, hogy az önmagukban adott monokomponensekkel összehasonlítva az ibuprofén és a paracetamol egyidejű alkalmazása esetén az ismert biztonságossági kimenetek várhatók. Az értékelt biztonságossági kimenetek a következők voltak: felső gasztrointesztinális események, miokardiális infarktus, stroke, veseelégtelenség (kivéve krónikus), kongesztív szívelégtelenség, szándékos vagy véletlen túladagolás, öngyilkos viselkedés és mortalitás. A korábbi felhasználókkal összehasonlítva a legtöbb biztonságossági kimenetel tekintetében az egyidejűleg adott paracetamolt és ibuprofént jelenleg alkalmazók esetén a relatív előfordulási gyakoriságok az önmagukban ibuprofént és paracetamolt jelenleg alkalmazókra jellemzők között voltak. Összefoglalva, a biztonságossági kimenetek ismert kockázata látszólag nem változik az ibuprofén és a paracetamol egyidejű alkalmazása során az önmagában adott paracetamolhoz vagy ibuprofénhez képest.

A CHMP megvizsgálta a rendelkezésre álló adatokat és a szakirodalomból származó, további alátámasztó adatokat a kombinációnak a fájdalom rövid távú kezelésében való alátámasztására. Összességében, az adatok azt mutatták, hogy a paracetamol és az ibuprofén kombinációja a megadott dózisban biztonságos és hatásos az előírányzott javallatban, alkalmazási időtartamban és populációban, beleértve az idős betegeket is. Különösképpen a kombináció esetén nem merül fel az opioidabúzus és -visszaélés kockázata. A fix dózisu kombináció hiányában a fájdalom sürgősségi kezelése ehelyett opioidok használatát eredményezi. A fix dózisu kombináció időt ad mind a betegeknek, mind pedig az orvosoknak, mielőtt egy opioidot tartalmazó készítményt használnának.

A CHMP továbbá a fix dózisu kombináció rövid távú alkalmazását (legfeljebb 3 napig) javasolta. Az adagolásra vonatkozó utasítások és az alkalmazás időtartamával kapcsolatos figyelmeztetések szerepelnek a kísérőiratokban.

### **Általános előny-kockázat profil**

A kérelmező által benyújtott adatok összességének mérlegelését követően a CHMP úgy vélte, hogy az előny-kockázat profilt megfelelően igazolták. A CHMP azon a véleményen volt, hogy a Paracetamol /

ibuprofen 500 mg / 150 mg filmtabletták és kapcsolódó nevek fix dózisú kombináció előny-kockázat profilja kedvező, amennyiben a kísérőiratokban foglalt feltételeknek megfelelően alkalmazzák.

### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az Egyesült Királyság által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerint benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést az alapján, hogy Franciaország, Németország, Spanyolország és Hollandia úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély kiadása potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot vetne fel.
- A bizottság áttekintette az enyhe vagy közepesen súlyos fájdalom rövid távú, tüneti kezelésében a Paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg filmtabletta és kapcsolódó nevek fix dózisú kombináció hatásosságát alátámasztó, a kérelmező által benyújtott adatok összességét.
- A bizottság azon a véleményen van, hogy a rendelkezésre álló adatok alátámasztják az enyhe vagy közepesen súlyos fájdalom rövid távú, tüneti kezelésében a Paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg filmtabletta és kapcsolódó nevek fix dózisú kombináció hatásosságát.
- A bizottság továbbá úgy vélekedett, hogy a javasolt, legfeljebb 3 napig tartó alkalmazási időtartamon túli használat kockázatának minimalizálása érdekében megfelelő információk szerepelnek a javasolt kísérőiratokban és a frissített kockázatkezelési tervben ebből a szempontból. Ezenfelül megerősítették a speciális populációkra, köztük az idősekre, valamint a máj- és vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó biztonságossági információkat a monokomponens alkalmazásával kapcsolatos figyelmeztetések tükrözése céljából.
- A bizottság többségi döntéssel arra a következtetésre jutott, hogy ennek a gyógyszernek az előny-kockázat profilja kedvező az enyhe vagy közepesen súlyos fájdalom rövid távú, tüneti kezelésében.

Figyelembe véve a fentieket, a CHMP többségi döntéssel javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását, amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírást, a címkeszöveget és a betegtájékoztatót módosították a koordinációs csoport eljárása során elért, a III. mellékletben említett, végleges változatot követően a Paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg filmtabletta és kapcsolódó nevek fix dózisú kombinációra vonatkozóan (lásd I. melléklet).