

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Vale Pharmaceuticals ha presentato al Regno Unito una domanda ai sensi della procedura decentrata di autorizzazione per la combinazione a dose fissa di paracetamolo 500 mg e ibuprofene 150 mg il 27 marzo 2015.

Lo Stato membro di riferimento è il Regno Unito e gli Stati membri interessati Austria (AT), Belgio (BE), Croazia (HR), Francia (FR), Germania (DE), Irlanda (IE), Lussemburgo (LU), Paesi Bassi (NL), Portogallo (PT) e Spagna (ES).

Le procedure decentrate di autorizzazione UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC e UK/H/6176/001/DC sono iniziate il 23 luglio 2015. Le principali problematiche relative all'efficacia e alla sicurezza sollevate da diversi Stati membri interessati sono rimaste irrisolte e sono state considerate come un potenziale rischio grave per la salute pubblica; pertanto, la procedura è stata deferita al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 1, della direttiva n. 2001/83/CE. Poiché al momento della procedura del CMDh nessun accordo è stato raggiunto, la procedura è stata deferita al CHMP.

Il 21 ottobre 2016 lo Stato membro di riferimento, il Regno Unito, ha dunque attivato un deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, affinché queste problematiche fossero considerate un potenziale rischio grave per la salute pubblica.

Le problematiche principali sono state il fondamento del deferimento al CHMP ed erano che la motivazione logica della combinazione a dose fissa non è considerata giustificata, non è stato dimostrato l'ulteriore beneficio di questa nuova combinazione a dose fissa rispetto ai mono-componenti e non è stato mostrato un accettabile profilo di sicurezza della nuova combinazione a dose fissa.

### Efficacia clinica

Il richiedente ha presentato i seguenti studi principali a supporto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

*AFT-MX-1* era uno studio cardine di fase III con confronto prospettico a gruppi paralleli in doppio cieco dell'effetto analgesico di una combinazione di paracetamolo e ibuprofene, di paracetamolo da solo o di ibuprofene da solo in pazienti affetti da dolore postoperatorio. L'obiettivo era quello di confrontare gli effetti analgesici e la sicurezza di paracetamolo e ibuprofene combinati rispetto al paracetamolo da solo o all'ibuprofene da solo in adulti affetti da dolore postoperatorio. I risultati hanno mostrato che la combinazione di paracetamolo e ibuprofene aveva una maggiore efficacia analgesica rispetto alla stessa dose di ibuprofene da solo. L'obiettivo primario ha mostrato che la combinazione era statisticamente superiore ai singoli principi attivi. Le analisi secondarie non hanno mostrato alcuna differenza o sono risultate a favore della combinazione.

*AFT-MX-3* era uno studio di risposta alla dose e di confronto randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato da placebo degli effetti di varie dosi della combinazione di paracetamolo e ibuprofene rispetto al placebo in partecipanti con dolore causato dalla rimozione di 2-4 terzi molari. L'obiettivo era quello di confrontare la somma delle differenze di intensità del dolore (Summed Pain Intensity Difference, SPID) aggiustata per il tempo dal basale dei punteggi di intensità del dolore VAS (Visual Analogue Pain) fino a 24 ore dopo la prima dose del medicinale di studio tra i quattro gruppi di trattamento per determinare la forma della relazione dose-risposta. I risultati hanno mostrato che le medie delle SPID aggiustate per il tempo nel gruppo placebo (media=6,63, DS=19,79) sono significativamente inferiori a quelle del gruppo trattato con  $\frac{1}{4}$  della dose della combinazione (media=19,25, DS=19,99), del gruppo trattato con  $\frac{1}{2}$  dose della combinazione

(media=20,44, deviazione standard (DS)=20,78) o del gruppo trattato con dose intera della combinazione (media=20,12, DS=18,01). Nello studio, è stato dimostrato che tutti i principi attivi sono statisticamente superiori al placebo. Sembrano tutti numericamente simili tra loro, tuttavia non è stato effettuato alcun confronto formale tra i principi attivi.

*AFT-MX-4* era uno studio esplorativo di fase II con confronto randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco degli effetti di paracetamolo e ibuprofene combinati con quelli di paracetamolo e di ibuprofene a dosi basse ed elevate su pazienti affetti da dolore derivato dall'osteoartrite del ginocchio, e un'estensione in aperto di 12 mesi. L'obiettivo era quello di confrontare l'efficacia analgesica e la sicurezza clinica della combinazione (paracetamolo 500 mg e ibuprofene 150 mg) con gli altri tre gruppi di trattamento (paracetamolo 500 mg; basso dosaggio di ibuprofene 150 mg; elevato dosaggio di ibuprofene 300 mg) in pazienti affetti da osteoartrite dolorosa del ginocchio. Questo studio esplorativo di fase II ha dimostrato che per il dolore da osteoartrite la combinazione è efficace.

*AFT-MX-6E* era uno studio di fase III su un altro modello di dolore acuto (artroscopia). Si tratta di uno studio sul dolore acuto da lieve a moderato, poiché l'artroscopia è una procedura chirurgica minore che provoca un dolore lieve continuo che, in effetti, come discusso qui di seguito, svanisce rapidamente. Questo studio di fase III è stato concepito come confronto prospettico con placebo, a gruppi paralleli, in doppio cieco sull'efficacia e sulla sicurezza cliniche della combinazione a dose fissa (2 compresse, ciascuna contenente 500 mg di paracetamolo e 150 mg di ibuprofene) rispetto ai singoli componenti (1 000 mg di paracetamolo o 300 mg di ibuprofene) e rispetto al placebo su 300 pazienti affetti da dolore da moderato a grave causato da chirurgia post-artroscopia del ginocchio.

*AFT-MX6* era un altro studio di fase III, prospettico, randomizzato, controllato da placebo, a disegno parallelo, in doppio cieco con un follow-up di sicurezza al giorno 30. Per questo studio erano idonei partecipanti maschi e femmine di età compresa tra 18 e 60 anni, sottoposti a rimozione chirurgica di almeno due terzi molari impattati. L'endpoint primario di efficacia era la somma aggiustata per il tempo delle differenze di intensità del dolore dal basale per un periodo di 48 ore. È stata utilizzata l'interpolazione lineare per stimare i valori mancanti intermittenti. Il consumo di farmaci di soccorso è stato calcolato nell'analisi dell'endpoint primario riportando il punteggio del dolore VAS di pre-soccorso. I risultati hanno mostrato che la combinazione alleviava il dolore in modo significativamente maggiore rispetto a un mono-componente ( $p < 0,001$ ). Il tempo mediano per alleviare in modo percettibile il dolore era significativamente più breve per la combinazione rispetto a ibuprofene e placebo ( $p < 0,05$ ) e non significativo rispetto al paracetamolo.

I membri del CHMP hanno espresso alcuni dubbi circa la superiorità dimostrata, essendo limitata a un modello di dolore postoperatorio (estrazione di molari), esistendo un altro studio cardine che non è riuscito a dimostrare la superiorità dell'associazione su un altro modello di dolore (artroscopia) e non essendovi prove disponibili della superiorità nel trattamento del dolore lieve. Per il dolore moderato, anche i benefici della quantità relativamente ridotta di ibuprofene non sono stati dimostrati in modo robusto.

Il CHMP ha preso atto dei dubbi di tali membri, ma ha convenuto che complessivamente sia stata dimostrata l'efficacia della combinazione per la breve durata di utilizzo di 3 giorni.

#### Sicurezza clinica

Paracetamolo e ibuprofene sono due composti analgesici con una lunga storia di uso clinico ed entrambi hanno dimostrato di essere sicuri e ben tollerati alle dosi massime giornaliere raccomandate. Le concentrazioni utilizzate nella combinazione a dose fissa proposta ricadono ampiamente nell'intervallo di dose raccomandato, in particolare per quanto riguarda la dose di ibuprofene.

Le sperimentazioni cliniche con la combinazione a dose fissa non hanno inoltre mostrato altri effetti indesiderati rispetto a quelli noti per il solo paracetamolo o il solo ibuprofene. Il richiedente ha inoltre rilevato che i rapporti PSUR riguardanti oltre 89 milioni di compresse per uso di mercato non hanno indicato rischi aggiuntivi o inattesi. I PSUR contemplano indubbiamente una gamma di età e usi basati su un'esperienza reale di mercato. Pertanto, il rischio di un uso prolungato della combinazione a dose fissa e di solo paracetamolo o ibuprofene dovrebbe avere un profilo del rapporto rischi/benefici simile.

Inoltre, in uno studio di popolazione che comprendeva 1,2 milioni di pazienti, il cui scopo era quello di valutare e confrontare il rischio di esiti specifici per la sicurezza in pazienti cui erano stati prescritti contemporaneamente ibuprofene e paracetamolo con quelli in pazienti cui era stato prescritto solo ibuprofene o paracetamolo, si è giunti alla conclusione che il rischio noto degli esiti relativi alla sicurezza esaminati non sembra essere modificato dall'uso concomitante di ibuprofene e paracetamolo rispetto ai mono-componenti da soli. Gli esiti relativi alla sicurezza valutati erano eventi gastrointestinali superiori, infarto miocardico, ictus, insufficienza renale (esclusa quella cronica), insufficienza cardiaca congestizia, sovradosaggio intenzionale o accidentale, comportamento suicidario e mortalità. In conclusione, gli esiti relativi alla sicurezza esaminati erano coerenti nell'uso concomitante di ibuprofene e paracetamolo rispetto al solo paracetamolo o al solo ibuprofene.

Gli importanti rischi relativi alla sicurezza associati all'uso prolungato di paracetamolo e ibuprofene sono ben noti e sono epatotossicità, ulcera peptica e sanguinamento gastrointestinale, nefrotossicità, effetti cardiaci, cardiovascolari e cerebrovascolari. Il richiedente ha fornito una revisione completa dei dati di sicurezza provenienti sia dagli studi presentati sia dai dati complessivi di studi, compresa l'esposizione alla combinazione nei pazienti anziani. Il richiedente ha presentato la strategia di ricerca della letteratura. Sulla base dei dati clinici forniti dal richiedente, non sono state individuate nuove problematiche relative alla sicurezza. L'incidenza di eventi avversi è pari a quella attesa e più comunemente coinvolge il tratto gastrointestinale. Ancora più importante, ciò è coerente con l'esperienza post-immissione in commercio dell'uso della combinazione sia a livello mondiale sia nei paesi all'interno dell'UE. Il CHMP ha chiesto che, specificamente per le popolazioni speciali di pazienti affetti da insufficienza epatica e renale, le avvertenze relative all'utilizzo di paracetamolo siano tutte in linea con le avvertenze esistenti nelle informazioni sul prodotto del mono-componente, per la completezza delle informazioni di sicurezza.

Durante la discussione del CHMP, i membri hanno espresso opinioni divergenti basate principalmente sul potenziale aumento dei rischi di eventi avversi rari ma gravi dovuti a sovradosaggio, sull'incertezza in alcune popolazioni trattate, sul fatto che i benefici attesi non sono considerati sufficienti per accettare tale aumento dei rischi e che non è stata fornita alcuna prova per supportare la necessità di questo prodotto o del suo utilizzo di prima linea. Il CHMP ha tenuto conto di tali osservazioni.

Il CHMP ha preso in considerazione tali osservazioni e ha ritenuto che, con le modifiche aggiuntive alle informazioni sul prodotto per quanto riguarda la restrizione d'uso a una durata massima di 3 giorni e i dati supplementari forniti per popolazioni speciali, compresi gli anziani, la sicurezza complessiva di questa combinazione a dose fissa sia accettabile nell'indicazione del trattamento sintomatico a breve termine del dolore da lieve a moderato.

#### Motivazione logica per l'uso del rapporto della combinazione a dose fissa

La motivazione logica del richiedente presentata al CHMP prospettava l'esigenza di una combinazione a dose fissa nel trattamento a breve termine del dolore acuto.

Innanzitutto, i due principi attivi di questa combinazione a dose fissa sono supportati da dettagliate prove pubblicate e normative e da una storia di efficacia e sicurezza.

In secondo luogo, il rapporto tra paracetamolo e ibuprofene (3,3:1) è di fondamentale importanza in quanto vi è un effetto additivo distinto in entrambi i modelli di dolore acuto e cronico, che viene perduto se si diminuisce il rapporto. L'ibuprofene è il più sicuro dei FANS e rappresenta quindi una scelta ottimale.

In terzo luogo, esiste un'esigenza clinica di un nuovo analgesico in combinazione a dose fissa che non contenga un componente oppioide per alleviare il dolore acuto. Si osserva che nell'UE esiste un uso significativo di combinazioni di oppioidi. Una pluralità di relazioni dimostra che l'aggiunta di codeina a comuni analgesici non oppioidi fornisce un ulteriore sollievo dal dolore a scapito della tollerabilità, compromettendo così il rapporto rischi/benefici. Inoltre, per questa combinazione di sostanze, non vi è interferenza con i relativi percorsi metabolici individuali ed essi agiscono anche attraverso percorsi farmacologici differenti.

Infine, in termini di sicurezza, esistono dati di sostegno per escludere eventuali effetti avversi aggiuntivi sulle erosioni gastriche e sul sanguinamento quando il paracetamolo è aggiunto all'ibuprofene nel rapporto 3,3:1 e l'efficacia fornita dalla combinazione a dose fissa su uno dei singoli componenti mostra diminuzione della tollerabilità/sicurezza.

La combinazione a dose fissa evita la necessità di passare agli oppiacei con tutte le loro implicazioni per quanto riguarda i rischi di sicurezza e di dipendenza. Ciò è significativo in quanto esistono timori crescenti relativi alle problematiche di sicurezza associate agli oppiacei, come la codeina, quando utilizzati in aggiunta al paracetamolo. Pertanto, la combinazione proposta offre un'opzione terapeutica alternativa a tali combinazioni basate su oppiacei. Vale la pena di notare che l'indicazione richiesta è per un'esposizione a breve termine (3 giorni).

Il CHMP ha accettato questa giustificazione da parte del richiedente relativa alla necessità di una combinazione a dose fissa nel trattamento a breve termine del dolore acuto, ritenendola accettabile per diversi motivi.

#### Gestione del rischio

Questo medicinale è già autorizzato durante la prima e la seconda fase della procedura decentralizzata come medicinale soggetto a prescrizione medica in molti paesi dell'UE.

Tutti i rischi associati all'uso prolungato sono stati identificati come timori connessi alla sicurezza nell'attuale piano di gestione del rischio. Tali rischi sono ben noti e controllati da pratiche di farmacovigilanza di routine che il CHMP ha approvato.

L'uso a breve termine (massimo per 3 giorni) di questa combinazione a dose fissa è stato raccomandato dal CHMP e accettato dal richiedente. In modo appropriato, nelle informazioni sul prodotto sono state fornite istruzioni nella sezione della posologia e avvertenze sulla durata dell'uso.

Il richiedente ha osservato che l'uso prolungato superiore al periodo raccomandato di tre giorni può essere solo a discrezione e sotto stretta supervisione di un operatore sanitario, il quale deve garantire l'uso razionale e responsabile del medicinale, considerare il rapporto benefici/rischi e riesaminare il paziente per valutare gli effetti, gli effetti indesiderati e la necessità di continuare il trattamento. Poiché la combinazione a dose fissa proposta è raccomandata per l'uso non superiore a 3 giorni, il potenziale uso prolungato è ampiamente ridotto. L'ampia esperienza post-immissione in commercio in paesi al di fuori dell'UE indica che un potenziale uso prolungato non è probabile che si verifichi. Pertanto, tale potenziale non ha praticamente alcun impatto sullo stato rischi/benefici del medicinale.

Nell'eventualità che il medicinale sia assunto senza la supervisione da parte di un operatore sanitario, una potenziale attività aggiuntiva di minimizzazione del rischio è la riduzione delle dimensioni della confezione al fine di non superare la dose massima giornaliera raccomandata di 3 000/900 mg di paracetamolo/ibuprofene (6 compresse) per una durata massima di tre giorni.

È stato presentato un piano di gestione del rischio in linea con quanto sopra.

### **Valutazione rischio/beneficio**

Paracetamolo e ibuprofene sono due composti analgesici con una lunga storia di uso clinico ed entrambi hanno dimostrato di essere sicuri e ben tollerati alle dosi massime giornaliere raccomandate. Le concentrazioni utilizzate nella combinazione a dose fissa proposta ricadono ampiamente nell'intervallo di dose raccomandato, in particolare per quanto riguarda la dose di ibuprofene.

Durante il processo di riesame l'efficacia superiore della combinazione a dose fissa è stata confrontata con ciascun mono-componente. I dati ottenuti in AFT-MX-1 sono rafforzati dall'ampio studio di efficacia di fase III AFT-MX-6. I risultati di AFT-MX-6 sono coerenti con AFT-MX-1 che difatti rafforza ulteriormente la validità dei risultati di AFT-MX-1. Nonostante la segnalazione non sistematica del dolore delle valutazioni VAS, la durata in base a cui i soggetti hanno valutato il proprio dolore era simile tra i gruppi, consentendo così un confronto standardizzato.

Per quanto riguarda la sicurezza di questa combinazione a dose fissa, in seguito alla valutazione dei dati negli studi clinici e del PSUR e di un'ampia ricerca della letteratura pubblicata, si è giunti alla conclusione che sono attesi gli esiti noti relativi alla sicurezza con l'uso concomitante di ibuprofene e paracetamolo rispetto ai mono-componenti da soli. Gli esiti relativi alla sicurezza valutati erano eventi gastrointestinali superiori, infarto miocardico, ictus, insufficienza renale (esclusa quella cronica), insufficienza cardiaca congestizia, sovradosaggio intenzionale o accidentale, comportamento suicidario e mortalità. Nel confronto con gli utilizzatori passati, per la maggior parte degli esiti relativi alla sicurezza, gli utilizzatori attuali di paracetamolo e ibuprofene concomitanti avevano tassi relativi compresi tra quelli degli utilizzatori attuali di solo ibuprofene e di solo paracetamolo. In conclusione, il rischio noto degli esiti relativi alla sicurezza esaminati non sembra essere modificato dall'uso concomitante di ibuprofene e paracetamolo rispetto al solo paracetamolo o al solo ibuprofene.

Il CHMP ha valutato i dati disponibili e i dati aggiuntivi di supporto dalla letteratura per sostenere l'uso di questa combinazione nel trattamento a breve termine del dolore. Nel complesso, i dati hanno dimostrato che l'uso della combinazione di paracetamolo e ibuprofene alle dosi specificate è sicuro ed efficace nell'indicazione, nella durata d'uso e nella popolazione previste, inclusi gli anziani. In particolare, la combinazione non presenta i rischi di abuso e uso improprio degli oppiacei. In assenza di tale combinazione a dose fissa, il rimedio di soccorso per il dolore determina invece l'uso di oppiacei. L'uso della combinazione a dose fissa consente ai pazienti e ai medici di procrastinare l'utilizzo di un prodotto contenente oppiacei.

Il CHMP ha inoltre raccomandato l'uso a breve termine (massimo per 3 giorni) di questa combinazione a dose fissa. Nelle informazioni sul prodotto sono state fornite istruzioni nella sezione della posologia e avvertenze sulla durata dell'uso.

### **Rapporto rischi/benefici complessivo**

Dopo aver considerato tutti i dati presentati dal richiedente, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici sia stato adeguatamente dimostrato. Il CHMP è del parere che il rapporto rischi/benefici della combinazione a dose fissa di paracetamolo/ibuprofene 500 mg/150 mg compresse rivestite con film e denominazioni associate sia considerato favorevole se utilizzato in conformità ai termini delle informazioni sul prodotto.

### ***Motivi del parere del CHMP***

Considerato che,

- il comitato ha preso in esame la notifica del deferimento avviato dal Regno Unito ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, sulla base del fatto che Francia, Germania, Spagna e Paesi Bassi hanno ritenuto che la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio costituirebbe un potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il comitato ha esaminato tutti i dati presentati dal richiedente a sostegno dell'efficacia della combinazione a dose fissa delle compresse rivestite con film di paracetamolo/ibuprofene da 500 mg/150 mg e denominazioni associate nel trattamento sintomatico a breve termine del dolore da lieve a moderato;
- il comitato è del parere che i dati disponibili supportino l'efficacia della combinazione a dose fissa delle compresse rivestite con film di paracetamolo/ibuprofene da 500 mg/150 mg e denominazioni associate nel trattamento sintomatico a breve termine del dolore da lieve a moderato.
- A questo proposito, il comitato ritiene altresì che informazioni adeguate al fine di ridurre al minimo eventuali rischi di utilizzo al di fuori della durata d'uso raccomandata di un massimo di 3 giorni siano state incluse nelle informazioni sul prodotto proposte e nel piano di gestione del rischio aggiornato. Inoltre, sono state rafforzate le informazioni relative alla sicurezza su popolazioni speciali, inclusi anziani, pazienti con insufficienza epatica e renale, al fine di rispecchiare le avvertenze relative all'uso del mono-componente.
- Il comitato ha concluso a maggioranza che il rapporto rischi/benefici di questo medicinale nel trattamento sintomatico a breve termine del dolore da lieve a moderato è favorevole.

Tenuto conto di quanto sopra, il CHMP ha raccomandato a maggioranza la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la quale sono stati modificati il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo in seguito alla versione finale raggiunta durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III per la combinazione a dose fissa di paracetamolo/ibuprofene 500 mg/150 mg compresse rivestite con film e denominazioni associate (vedere allegato I).