

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Vale Pharmaceuticals diende op 27 maart 2015 bij het Verenigd Koninkrijk een aanvraag in het kader van de gedecentraliseerde procedure (DCP) in voor de vaste-dosiscombinatie van paracetamol 500 mg en ibuprofen 150 mg.

De rapporterende lidstaat (RMS) is het Verenigd Koninkrijk en de betrokken lidstaten (CMS) zijn België (BE), Duitsland (DE), Frankrijk (FR), Ierland (IE), Kroatië (HR), Luxemburg (LU), Nederland (NL), Oostenrijk (AT), Portugal (PT) en Spanje (ES).

De gedecentraliseerde procedures UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC en UK/H/6176/001/DC werden op 23 juli 2015 ingeleid. Belangrijke kwesties met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid die door verschillende betrokken lidstaten naar voren werden gebracht, bleven onopgelost en werden een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid geacht; derhalve werd de procedure krachtens artikel 29, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG verwezen naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)). Omdat er tijdens de procedure van de CMD(h) geen overeenstemming kon worden bereikt werd de procedure verwezen naar het CHMP.

Daarom werd op 21 oktober 2016 door de RMS, het Verenigd Koninkrijk, een verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in gang werd gezet aangezien in verband met deze kwesties, die een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid werden geacht;

De voornaamste kwesties, die de basis vormden voor de verwijzing naar het CHMP, waren dat de rationale voor de vaste-dosiscombinatie niet gerechtvaardigd wordt geacht, dat het aanvullende voordeel van deze nieuwe vaste-dosiscombinatie ten opzichte van de monoccomponenten niet is aangetoond en dat er geen aanvaardbaar veiligheidsprofiel voor de nieuwe vaste-dosiscombinatie is aangetoond.

Klinische werkzaamheid

Ter ondersteuning van de vergunningaanvraag werden de volgende hoofdonderzoeken door de aanvrager ingediend.

Onderzoek AFT-MX-1 was een fase III-hoofdonderzoek met prospectieve, parallelle groepen waarin het analgetische effect van een combinatie van paracetamol en ibuprofen dubbelblind werd vergeleken met paracetamol alleen of ibuprofen alleen bij patiënten met postoperatieve pijn. De doelstelling van het onderzoek was de analgetische effecten en de veiligheid van paracetamol en ibuprofen gecombineerd te vergelijken met paracetamol alleen of ibuprofen alleen bij volwassenen met postoperatieve pijn. De resultaten lieten zien dat de combinatie van paracetamol en ibuprofen een grotere analgetische werkzaamheid had dan dezelfde dosis van ibuprofen alleen. Met betrekking tot de primaire doelstelling bleek dat de combinatie statistisch superieur was aan de werkzame stoffen afzonderlijk. Uit de secundaire analyses kwam geen verschil of een voordeel van de combinatie naar voren.

Onderzoek AFT-MX-3 was een dosis-responsonderzoek en een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde vergelijking met parallelle groepen van de effecten van verschillende combinatiedoses paracetamol en ibuprofen en placebo bij deelnemers met pijn na verwijdering van 2-4 derde molaren. De doelstelling van dit onderzoek was een vergelijking te maken van de tijdgecorrigeerde som van de verschillen in pijnintensiteit (SPID, ofwel Summed Pain Intensity Differences) ten opzichte van baseline van de visuele analoge pijnscores (VAS) tot 24 uur na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel in de vier behandelingsgroepen om de vorm van de dosis-responsrelatie vast te stellen. De resultaten wezen uit dat het gemiddelde van tijdgecorrigeerde SPID's in de placebogroep (gemiddelde=6,63, standaarddeviatie (SD)=19,79)

significant lager is dan het gemiddelde van de groep ¼ dosis combinatie (gemiddelde=19,25, SD=19,99), de groep ½ dosis combinatie (gemiddelde=20,44, SD=20,78) en de groep volledige dosis combinatie (gemiddelde=20,12, SD=18,01). Alle werkzame stoffen bleken in het onderzoek statistisch superieur te zijn aan placebo. Ze lijken onderling allemaal numeriek vergelijkbaar te zijn; er werd echter geen formele vergelijking gemaakt tussen de werkzame stoffen.

Onderzoek AFT-MX-4 was een verkennend fase II-onderzoek met een dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijking met parallelle groepen van de effecten van paracetamol, ibuprofen gecombineerd met paracetamol en een lage en hoge dosis ibuprofen bij patiënten met pijn als gevolg van osteoartritis van de knie, en een 12 maanden durend open-label verlengingsonderzoek. De doelstelling van dit onderzoek was een vergelijking te maken tussen de analgetische werkzaamheid en klinische veiligheid van de combinatie (paracetamol 500 mg en ibuprofen 150 mg) en de andere drie behandelingsgroepen (paracetamol 500 mg, lage dosis ibuprofen 150 mg, hoge dosis ibuprofen 300 mg) bij patiënten met pijnlijke osteoartritis van de knie. Dit verkennende fase II-onderzoek toonde aan dat de combinatie werkzaam is bij pijn bij osteoartritis.

Onderzoek AFT-MX-6E was een fase III-onderzoek in een ander acute pijn-model (artroscoopie). Dit is een onderzoek naar matige acute pijn aangezien artroscoopie een kleine chirurgische procedure is die weinig aanhoudende pijn veroorzaakt; de pijn verdwijnt snel, zoals hieronder wordt beschreven. Dit fase III-onderzoek werd opgezet als een prospectieve, dubbelblinde, placebogecontroleerde vergelijking met parallelle groepen tussen de klinische werkzaamheid en veiligheid van de vaste-dosiscombinatie (2 tabletten, die ieder 500 mg paracetamol en 150 mg ibuprofen bevatten) en die van de afzonderlijke componenten (ofwel 1000 mg paracetamol ofwel 300 mg ibuprofen) en die van placebo bij 300 patiënten met matige tot ernstige pijn als gevolg van een operatie van de knie na artroscoopie.

Onderzoek AFT-MX6 was ook een placebogecontroleerd, prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek met parallelle groepen met een veiligheidsfollow-up op dag 30. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers tussen de 18 en 60 jaar oud bij wie ten minste twee aangetaste derde molaren werden verwijderd, kwamen voor dit onderzoek in aanmerking. Het primaire eindpunt van de werkzaamheid was de tijdgecorrigeerde som van de verschillen in pijnintensiteit ten opzichte van baseline over een periode van 48 uur. Er werd lineaire interpolatie toegepast om een schatting te maken van intermitterende ontbrekende waarden. In de analyse van het primaire eindpunt werd rekening gehouden met het gebruik van noodmedicatie door de VAS-pijnscore vóór toediening van de noodmedicatie door te trekken. De resultaten wezen erop dat de combinatie significant meer pijnverlichting bood dan elk van beide monocomponenten ($p < 0,001$). De mediane tijd tot waarneembare pijnverlichting was significant korter voor de combinatie dan voor ibuprofen en placebo ($p < 0,05$) en niet significant voor de vergelijking met paracetamol.

CHMP-leden hadden enkele bedenkingen over het gegeven dat de aangetoonde superioriteit beperkt bleef tot één postoperatief pijnmodel (molaarextractie), dat in een ander hoofdonderzoek de superioriteit van de combinatie in een ander pijnmodel (artroscoopie) niet werd aangetoond en dat er geen bewijs beschikbaar was van de superioriteit bij de behandeling van lichte pijn. Voor matige pijn werden de voordelen van de betrekkelijk kleine hoeveelheid ibuprofen evenmin robuust aangetoond.

Het CHMP nam nota van de bedenkingen van deze leden, maar was van mening dat de werkzaamheid van de combinatie voor kortdurend gebruik van drie dagen over het geheel genomen was aangetoond.

Klinische veiligheid

Paracetamol en ibuprofen zijn twee analgetische verbindingen met een lange voorgeschiedenis op het gebied van klinisch gebruik en van beide is gebleken dat ze veilig zijn en goed verdragen

worden bij de maximaal aanbevolen dagelijkse doses. De in de voorgestelde vaste-dosiscombinatie gebruikte dosissterkten bevinden zich ruim binnen het aanbevolen dosisbereik, met name met betrekking tot de dosis ibuprofen.

Klinische onderzoeken met de vaste-dosiscombinatie wezen ook niet op andere bijwerkingen anders dan de bijwerkingen die bekend zijn voor paracetamol alleen of ibuprofen alleen. De aanvrager wees er ook op dat uit de PSUR-rapporten op basis van het gebruik van meer dan 89 miljoen tabletten op de markt geen aanvullende of onverwachte risico's naar voren zijn gekomen. De PSUR's hebben ongetwijfeld betrekking op een breed spectrum van leeftijden en gebruikstoepassingen op basis van echte marktvaringen. Het risico van langdurig gebruik van de vaste-dosiscombinatie en paracetamol of ibuprofen alleen zou derhalve een vergelijkbaar baten-risicoprofiel moeten hebben.

Verder werd in een onderzoek met een populatie van 1,2 miljoen patiënten, met als doel het risico van specifieke veiligheidsuitkomsten bij patiënten die gelijktijdig ibuprofen en paracetamol kregen voorgeschreven te beoordelen en te vergelijken met die van patiënten die ibuprofen of paracetamol alleen kregen voorgeschreven, geconcludeerd dat het bekende risico van de onderzochte veiligheidsuitkomsten bij gelijktijdig gebruik van ibuprofen en paracetamol niet blijkt te veranderen ten opzichte van de monocomponenten alleen. De beoordeelde veiligheidsuitkomsten waren voorvallen met betrekking tot het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, myocardinfarct, beroerte, nierfalen (niet-chronisch), congestief hartfalen, opzettelijke of onbedoelde overdosering, suïcidaal gedrag en mortaliteit. Concluderend wordt gesteld dat de onderzochte veiligheidsuitkomsten bij gelijktijdig gebruik van ibuprofen en paracetamol consistent waren met die van paracetamol of ibuprofen alleen.

De belangrijke veiligheidsrisico's in verband met langdurig gebruik van paracetamol en ibuprofen zijn algemeen bekend en zijn hepatotoxiciteit, ulcus pepticum en gastro-intestinale bloeding, nefrotoxiciteit, cardiale, cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten. De aanvrager heeft een uitgebreide beoordeling ingediend van de veiligheidsgegevens van de ingediende onderzoeken alsook van de totale verzameling van onderzoeksgegevens waaronder de blootstelling aan de combinatie bij oudere patiënten. De aanvrager presenteerde een literatuuronderzoekstrategie. Op basis van klinische gegevens die door de aanvrager werden ingediend, werden geen nieuwe veiligheidskwesties vastgesteld. De incidentie van bijwerkingen is zoals verwacht en heeft meestal betrekking op het maag-darmkanaal. Belangrijker nog is dat dit in overeenstemming is met de ervaring na het in de handel brengen met de combinatie, wereldwijd alsook in de EU-lidstaten. Het CHMP verzocht om specifiek voor de speciale populaties van patiënten met nier- en leverinsufficiëntie alle waarschuwingen met betrekking tot het gebruik van paracetamol af te stemmen op de bestaande waarschuwingen in de productinformatie voor de monocomponent, omwille van de volledigheid van de veiligheidsinformatie.

Tijdens de discussie binnen het CHMP uitten leden uiteenlopende standpunten, voornamelijk op basis van de potentiële toename van risico's op zeldzame maar ernstige bijwerkingen wegens overbehandeling, onzekerheid in sommige behandelpopulaties dat de verwachte voordelen niet toereikend geacht worden om deze toegenomen risico's te aanvaarden en dat er geen bewijs was geleverd om de noodzaak van dit product of het eerstelijnsgebruik ervan te ondersteunen. Het CHMP heeft deze opmerkingen in aanmerking genomen.

Het CHMP heeft deze opmerkingen in aanmerking genomen en was van mening dat met de aanvullende wijzigingen in de productinformatie met betrekking tot de gebruiksbepijking tot maximaal drie dagen en de ingediende aanvullende gegevens voor speciale populaties waaronder ouderen, de algehele veiligheid van deze vaste-dosiscombinatie voor de indicatie kortdurende symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn aanvaardbaar is.

Rationale voor het gebruik van de vaste-dosiscombinatieverhouding

De aanvrager presenteerde de rationale voor het gebruik van de vaste-dosiscombinatie bij de kortdurende behandeling van acute pijn aan het CHMP.

Ten eerste wordt het gebruik van de twee werkzame stoffen in deze vaste-dosiscombinatie ondersteund door uitgebreid gepubliceerd en reglementair bewijs en de voorgeschiedenis op het gebied van de werkzaamheid en veiligheid.

Ten tweede is de verhouding tussen paracetamol en ibuprofen (3,3:1) van het allergrootste belang aangezien er een duidelijk additief effect in acute en chronische pijnmodellen optreedt, dat verloren gaat als de verhouding tussen de twee componenten wordt verkleind. Ibuprofen is de veiligste van de NSAID's en is dus een optimale keuze.

Ten derde is er een medische behoefte aan een analgeticum in de vorm van een nieuwe vaste-dosiscombinatie die geen opioïde component voor de verlichting van acute pijn bevat. Er wordt opgemerkt dat er sprake is van een significant gebruik van opioïde combinaties in de EU. Uit diverse rapporten blijkt dat de toevoeging van codeïne aan gewone niet-opioïde analgetica extra pijnverlichting biedt ten koste van de verdraagbaarheid, wat de baten-risicoverhouding negatief beïnvloedt. Verder verstoort deze combinatie van stoffen de metabole routes van de afzonderlijke stoffen niet en werken de stoffen ook via verschillende farmacologische routes.

Tot slot zijn er in termen van veiligheid ondersteunende gegevens om additieve negatieve effecten met betrekking tot gastrische erosie en bloeding uit te sluiten wanneer paracetamol aan ibuprofen wordt toegevoegd in de verhouding 3,3:1, en de extra werkzaamheid die de vaste-dosiscombinatie biedt ten opzichte van beide afzonderlijke componenten gaat ten koste van de verdraagbaarheid/veiligheid.

De vaste-dosiscombinatie neemt de noodzaak weg om over te gaan op opioïden met alle gevolgen van dien met betrekking tot veiligheid en verslavingsrisico's. Dit is een significant gegeven met het oog op de toenemende bezorgdheid over veiligheidskwesties in verband met opioïden zoals codeïne wanneer deze naast paracetamol worden gebruikt. De voorgestelde combinatie biedt derhalve een alternatieve therapeutische optie voor dergelijke combinaties op basis van opioïden. Het is vermeldenswaard dat de beoogde indicatie voor kortdurende blootstelling (drie dagen) is.

Het CHMP is van mening dat deze rechtvaardiging van de aanvrager voor de noodzaak van de vaste-dosiscombinatie bij kortdurende behandeling van acute pijn om verschillende redenen aanvaardbaar is.

Risicobeheer

Dit geneesmiddel werd tijdens de eerste en tweede periode van de gedecentraliseerde procedure in diverse EU-lidstaten reeds goedgekeurd als receptplichtig geneesmiddel.

Alle risico's in verband met langdurig gebruik zijn in het huidige risicobeheerplan aangemerkt als veiligheidsrisico's. Deze risico's zijn algemeen bekend en worden onder controle gehouden door standaard praktijken op het gebied van geneesmiddelenbewaking die door het CHMP worden onderschreven.

Het CHMP heeft kortdurend gebruik (maximaal drie dagen) van deze vaste-dosiscombinatie aanbevolen en dit werd door de aanvrager aanvaard. Op passende wijze werden instructies in de rubriek over de dosering en waarschuwingen met betrekking tot de gebruiksduur in de productinformatie opgenomen.

De aanvrager merkte op dat langdurig gebruik langer dan de aanbevolen periode van drie dagen alleen dient te geschieden naar inzicht en onder nauwlettend toezicht van een professionele zorgverlener, die het rationele en verantwoorde gebruik van het geneesmiddel moet waarborgen,

de voordelen en risico's moet afwegen en de patiënt dient te beoordelen op basis van het effect, bijwerkingen en de noodzaak om de behandeling voort te zetten. Aangezien wordt aanbevolen de voorgestelde vaste-dosiscombinatie niet langer dan drie dagen te gebruiken, wordt het potentiële risico van langdurig gebruik grotendeels weggenomen. Uit de uitgebreide ervaring na het in de handel brengen in landen buiten de EU blijkt dat het potentiële risico van langdurig gebruik zich waarschijnlijk niet zal voordoen. Een dergelijk potentieel risico heeft derhalve vrijwel geen effect op de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel.

Met het oog op het potentiële risico van het geneesmiddel zonder toezicht door een professionele zorgverlener zou beperking van de verpakkingsgrootte om te voorkomen dat de aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 3000 / 900 mg paracetamol/ibuprofen (zes tabletten) voor een maximale duur van drie dagen wordt overschreden, een aanvullende risicobeperkende maatregel zijn.

Overeenkomstig het bovenstaande werd een risicobeheerplan ingediend.

Baten-risicobeoordeling

Paracetamol en ibuprofen zijn twee analgetische verbindingen met een lange voorgeschiedenis op het gebied van klinisch gebruik en van beide is gebleken dat ze veilig zijn en goed verdragen worden bij de maximaal aanbevolen dagelijkse doses. De in de voorgestelde vaste-dosiscombinatie gebruikte dosisssterkten bevinden zich ruim binnen het aanbevolen dosisbereik, met name met betrekking tot de dosis ibuprofen.

Tijdens de beoordelingsprocedure werd de superieure werkzaamheid van de vaste-dosiscombinatie vergeleken met de afzonderlijke monocomponenten. De gegevens die zijn verkregen in onderzoek AFT-MX-1 worden versterkt door het grote fase III-werkzaamheidsonderzoek AFT-MX-6. De resultaten van AFT-MX-6 zijn consistent met die van AFT-MX-1, hetgeen de validiteit van de resultaten van AFT-MX-1 verder versterkt. Ondanks de niet-systematische rapportage van VAS-pijnscores was de periode waarover proefpersonen in de verschillende groepen hun pijn beoordeelden vergelijkbaar, zodat een gestandaardiseerde vergelijking mogelijk was.

Met betrekking tot de veiligheid van deze vaste-dosiscombinatie werd naar aanleiding van de beoordeling van de gegevens in de klinische onderzoeken en de PSUR alsook een uitgebreid onderzoek van de gepubliceerde literatuur geconcludeerd dat bij gelijktijdig gebruik van ibuprofen en paracetamol dezelfde bekende veiligheidsuitkomsten worden verwacht als bij gebruik van de afzonderlijke monocomponenten. De beoordeelde veiligheidsuitkomsten waren voorvallen met betrekking tot het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, myocardinfarct, beroerte, nierfalen (niet-chronisch), congestief hartfalen, opzettelijke of onbedoelde overdosering, suïcidaal gedrag en mortaliteit. Ten opzichte van gebruikers in het verleden lagen de relatieve gegevens voor de huidige gebruikers van gelijktijdig toegediende paracetamol en ibuprofen voor de meeste veiligheidsuitkomsten tussen de gegevens voor de huidige gebruikers van ibuprofen alleen en die van paracetamol alleen. Concluderend wordt gesteld dat het bekende risico van de onderzochte veiligheidsuitkomsten bij gelijktijdig gebruik van ibuprofen en paracetamol ten opzichte van paracetamol of ibuprofen alleen niet blijkt te veranderen.

Het CHMP beoordeelde de beschikbare gegevens en de aanvullende ondersteunende gegevens uit de literatuur ter ondersteuning van het gebruik van deze combinatie bij kortdurende behandeling van pijn. Over het geheel genomen bleek uit de gegevens dat het gebruik van de combinatie van paracetamol en ibuprofen bij de toegediende doses veilig en werkzaam is voor de bedoelde indicatie, gebruiksduur en populatie, met inbegrip van ouderen. Door het gebruik van de combinatie worden met name de risico's van misbruik en verkeerd gebruik van opioïden vermeden. Als deze vaste-dosiscombinatie niet beschikbaar is, leidt de noodbehandeling tot het gebruik van

opioïden. Door het gebruik van de vaste-dosiscombinatie duurt het langer voordat patiënten en artsen een opioïde zullen gebruiken.

Het CHMP heeft kortdurend gebruik (maximaal drie dagen) van deze vaste-dosiscombinatie ook aanbevolen. Instructies in de rubriek over de dosering en waarschuwingen met betrekking tot de gebruiksduur werden in de productinformatie opgenomen.

Algehele baten-risicoverhouding

Na beoordeling van alle door de aanvrager ingediende gegevens was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding afdoende was aangetoond. Het CHMP was van mening dat de baten-risicoverhouding van de vaste-dosiscombinatie paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg filmomhulde tabletten en verwante namen gunstig is wanneer deze wordt gebruikt overeenkomstig de voorwaarden van de productinformatie.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door het Verenigd Koninkrijk in gang werd gezet, in aanmerking genomen, op basis van het gegeven dat Duitsland, Frankrijk, Nederland en Spanje van mening waren dat het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen een potentieel ernstig risico betekent voor de volksgezondheid;
- het CHMP heeft alle door de aanvrager ingediende gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid van paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg filmomhulde tabletten en verwante namen voor de kortdurende symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn beoordeeld;
- het CHMP is van mening dat de werkzaamheid van de vaste-dosiscombinatie paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg filmomhulde tabletten en verwante namen voor de kortdurende symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn door de beschikbare gegevens wordt ondersteund;
- het CHMP is in dit opzicht ook van mening dat in de voorgestelde productinformatie en in het bijgewerkte risicobeheerplan passende informatie is opgenomen om het risico op het gebruik buiten de aanbevolen gebruiksduur van maximaal drie dagen tot een minimum te beperken; daarnaast werd de veiligheidsinformatie over speciale populaties waaronder ouderen en patiënten met nier- en leverinsufficiëntie versterkt om de waarschuwingen met betrekking tot gebruik van de monocomponenten weer te geven;
- het CHMP concludeerde bij meerderheid van stemmen dat de baten-risicoverhouding van dit geneesmiddel voor de kortdurende symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn gunstig is;

heeft het CHMP gezien het bovenstaande bij meerderheid van stemmen aanbevolen de handelsvergunning te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter werd aangepast naar aanleiding van de definitieve versie die is overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III voor de

vaste-dosiscombinatie paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg filmomhulde tabletten en verwante namen. (zie bijlage I).