

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 27 martie 2015, compania Vale Pharmaceuticals a transmis Regatului Unit, în cadrul procedurii descentralizate (DCP), o cerere care vizează combinația în doză fixă de paracetamol 500 mg și ibuprofen 150 mg.

Statul membru de referință (SMR) este Regatul Unit, iar statele membre interesate (SMI) sunt Austria (AT), Germania (DE), Croația (HR), Irlanda (IE), Luxemburg (LU), Franța (FR), Belgia (BE), Țările de Jos (NL), Portugalia (PT) și Spania (ES).

Procedurile descentralizate UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC și UK/H/6176/001/DC au fost inițiate la 23 iulie 2015. O serie de probleme majore privind eficacitatea și siguranța, semnalate de mai multe SMI, au rămas nerezolvate și au fost considerate un potențial risc grav pentru sănătatea umană; prin urmare, procedura a fost înaintată Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh), în conformitate cu articolul 29 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE. Întrucât în cadrul procedurii CMDh nu s-a putut ajunge la un acord, procedura a fost înaintată către Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Prin urmare, la 21 octombrie 2016 SMR Regatul Unit a declanșat o sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, întrucât aceste aspecte erau considerate un potențial risc grav pentru sănătatea publică.

Problemele principale care au stat la baza sesizării CHMP au fost faptul că argumentele în favoarea combinației în doză fixă nu sunt considerate justificate, faptul că nu a fost demonstrat beneficiul suplimentar al acestei noi combinații în doză fixă comparativ cu monocomponentele și faptul că nu s-a demonstrat un profil de siguranță acceptabil pentru noua combinație în doză fixă.

Eficacitatea clinică

Solicitantul a transmis următoarele studii principale ca documente justificative pentru cererea de autorizare de punere pe piață.

Studiul AFT-MX-1 a fost un studiu pivot de fază III care a constatat într-o comparație prospectivă, cu grupuri paralele, de tip dublu-orb, între efectul analgezic al unei combinații dintre paracetamol și ibuprofen și al paracetamolului în monoterapie sau al ibuprofenului în monoterapie, administrate la pacienți cu dureri postoperatorii. Obiectivul studiului a fost să se compare efectele analgezice și siguranța combinației dintre paracetamol și ibuprofen față de paracetamol în monoterapie sau ibuprofen în monoterapie, la adulți cu dureri postoperatorii. Rezultatele au arătat că eficacitatea analgezică a combinației de paracetamol și ibuprofen este mai mare decât la administrarea aceleiași doze de ibuprofen în monoterapie. Obiectivul principal al studiului a dovedit că, din punct de vedere statistic, combinația este superioară față de substanțele active administrate individual. Din analizele secundare a reieșit fie că nu există nicio diferență, fie că este mai eficace combinația de medicamente.

Studiul AFT-MX-3 a constatat într-un studiu privind efectul doză-răspuns și o comparație cu grupuri paralele, de tip dublu-orb, controlată cu placebo și randomizată, între efectele unor doze diferite ale combinației de paracetamol și ibuprofen și efectul placebo la participanți cu dureri în urma extracției molarilor de minte 2-4. Obiectivul a fost să se compare valoarea ajustată în funcție de timp a indicatorului SPID (suma diferențelor de intensitate a durerii) față de scorurile inițiale de intensitate a durerii din scala analog vizuală (SAV) într-o perioadă de până la 24 de ore după prima doză din medicația studiată, în cele patru grupuri de tratament, pentru a determina forma relației doză-răspuns. Rezultatele au arătat că media valorilor SPID ajustate în funcție de timp în grupul placebo (medie =

6,63; abatere standard = 19,79) este semnificativ mai mică decât oricare dintre valorile înregistrate în grupul tratat cu combinația de medicamente la ¼ din doză (medie = 19,25; abatere standard = 19,99), în grupul tratat cu combinația de medicamente la ½ din doză (medie = 20,44; abatere standard = 20,78) sau în grupul tratat cu combinația de medicamente la doză întreagă (medie = 20,12; abatere standard = 18,01). În cadrul studiului, s-a demonstrat că toate substanțele active sunt superioare din punct de vedere statistic efectului placebo. Din punct de vedere numeric, toate valorile par similare; însă nu s-a efectuat o comparație formală între substanțele active.

Studiul AFT-MX-4 a fost un studiu explorator de fază II, constând într-o comparație cu grupuri paralele, de tip dublu-orb și randomizată, între efectul combinației dintre paracetamol și ibuprofen, efectul paracetamolului și efectul ibuprofenului în doză mică și în doză mare la pacienții cu dureri de la osteoartrita genunchiului, și într-o fază de extensie deschisă cu durata de 12 luni. Obiectivul a fost să se compare eficacitatea analgezică și siguranța clinică a combinației (paracetamol 500 mg și ibuprofen 150 mg) cu celelalte 3 grupuri de tratament (paracetamol 500 mg; ibuprofen în doză mică 150 mg; ibuprofen în doză mare 300 mg) la pacienții cu osteoartrită dureroasă a genunchiului. Acest studiu explorator de fază II a demonstrat eficacitatea combinației în tratarea durerii provocate de osteoartrită.

Studiul AFT-MX-6E a fost un studiu de fază III desfășurat pe un alt model de durere acută (artroscopie). Acesta este un studiu al durerii acute pentru durerea de intensitate ușoară-moderată, întrucât artroscopia este o procedură chirurgicală minoră, care produce puțină durere continuă și, așa cum este menționat mai jos, durerea se disipează de fapt rapid. Acest studiu de fază III a fost conceput ca o comparație prospectivă, de tip dublu-orb, cu grupuri paralele, controlată cu placebo, a eficacității clinice și a siguranței combinației în doză fixă (2 comprimate, fiecare conținând 500 mg paracetamol și 150 mg ibuprofen), față de componentele sale individuale (fie 1 000 mg paracetamol, fie 300 mg ibuprofen) și față de placebo, la 300 de pacienți cu dureri de intensitate moderată până la severă în urma procedurii chirurgicale de artroscopie a genunchiului.

Studiul AFT-MX6 a fost un alt studiu de fază III controlat cu placebo, prospectiv, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, urmat de o verificare de siguranță în a 30-a zi. Pentru studiu au fost eligibili participanți de sex masculin și feminin, cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, care au suferit extracții chirurgicale la cel puțin doi molari de minte afectați. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost suma diferențelor de intensitate a durerii, ajustate în funcție de timp, față de starea inițială, pe o perioadă de 48 de ore. Pentru estimarea valorilor lipsă intermitente s-a utilizat interpolarea liniară. În analiza criteriului final principal de evaluare s-a ținut cont de consumul de medicație de urgență, prin reportarea scorului SAV de intensitate a durerii anterior medicației de criză. Rezultatele au arătat că prin combinația de medicamente s-a obținut o ameliorare a durerii semnificativ mai mare decât în cazul fiecăreia dintre monocomponente ($p < 0,001$). Timpul median până la ameliorarea perceptibilă a durerii a fost semnificativ mai scurt pentru combinația de medicamente decât în cazul administrării de ibuprofen și de placebo ($p < 0,05$) și nesemnificativ în cazul comparației cu paracetamolul.

Unii membri CHMP au exprimat unele îngrijorări legate de faptul că superioritatea demonstrată se limitează la un singur model de durere post-operatorie (extracție de molar), de faptul că un alt studiu pivot nu a reușit să demonstreze superioritatea asocierii într-un alt model de durere (artroscopie) și de faptul că nu există dovezi disponibile ale superiorității în tratarea durerii de intensitate ușoară. De asemenea, pentru durerea de intensitate moderată nu au fost demonstrate riguros beneficiile cantității relativ mici de ibuprofen.

CHMP a luat notă de îngrijorările acestor membri, dar a fost de acord că, în ansamblu, s-a demonstrat eficacitatea combinației pentru durata scurtă de utilizare de 3 zile.

Siguranța clinică

Paracetamolul și ibuprofenul sunt doi compuși analgezici, cu istoric îndelungat de utilizare clinică; s-a demonstrat că ambele medicamente sunt sigure și bine tolerate la dozele zilnice maxime recomandate. Concentrațiile utilizate în combinația în doză fixă propusă se încadrează cu o marjă suficientă în intervalul dozelor recomandate, în special în ceea ce privește doza de ibuprofen.

De asemenea, studiile clinice cu combinația în doză fixă nu au indicat niciun alt efect nedorit, în afara celor cunoscute pentru paracetamolul sau ibuprofenul utilizat în monoterapie). Solicitantul a precizat și că rapoartele RPAS, care vizează peste 89 de milioane de comprimate utilizate pe piață, nu au sugerat niciun fel de riscuri suplimentare sau neașteptate. Fără îndoială, rapoartele RPAS trebuie să acopere o mare varietate de vârste și utilizări, pe baza experienței reale de pe piață. Prin urmare, riscul utilizării prelungite a combinației în doză fixă și a paracetamolului sau ibuprofenului în monoterapie ar trebui să aibă un raport beneficiu-risc similar.

În plus, în cadrul populației de 1,2 milioane de pacienți a unui studiu al cărui obiectiv a constat în evaluarea și compararea riscului de rezultate privind siguranța la pacienții cărora li s-au prescris ibuprofen și paracetamol concomitent cu pacienții cărora li s-a prescris ibuprofen sau paracetamol în monoterapie, s-a ajuns la concluzia că riscul cunoscut al rezultatelor privind siguranța examinate nu pare să fie modificat de utilizarea concomitentă a ibuprofenului și a paracetamolului, comparativ cu monocomponentele administrate în monoterapie. Rezultatele privind siguranța evaluate au fost evenimente în tractul gastrointestinal superior, infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență renală (excluzând forma cronică), insuficiență cardiacă congestivă, supradoză intenționată sau accidentală, comportament suicidar și mortalitate. În concluzie, rezultatele privind siguranța examinate au fost coerente în ceea ce privește utilizarea concomitentă a ibuprofenului și a paracetamolului, comparativ cu administrarea lor în monoterapie.

Riscurile importante din punct de vedere al siguranței asociate cu utilizarea prelungită a paracetamolului și a ibuprofenului sunt bine cunoscute și constau în hepatotoxicitate, ulceratie peptică și hemoragie gastrointestinală, nefrotoxicitate, efecte cardiace, cardiovasculare și cerebrovasculare. Solicitantul a furnizat o analiză completă a datelor privind siguranța, atât din studiile prezentate, cât și din datele generale culese din studii cumulate, inclusiv privind expunerea la combinația de medicamente în cazul pacienților vârstnici. Solicitantul a prezentat și strategia de consultare a literaturii de specialitate. Pe baza datelor clinice furnizate de solicitant, nu s-au identificat noi probleme de siguranță. Incidența evenimentelor adverse este cea preconizată și implică cel mai frecvent tractul gastrointestinal. Mai important este faptul că aceasta coincide cu experiența ulterioară punerii pe piață în ceea ce privește utilizarea combinației, atât la nivel mondial, cât și în țările din UE. CHMP a solicitat ca, în mod specific pentru categoriile speciale de pacienți cu insuficiență hepatică și renală, toate atenționările legate de utilizarea paracetamolului să fie conforme cu atenționările existente în informațiile referitoare la medicamentul monocomponent, în vederea asigurării caracterului complet al informațiilor referitoare la siguranță.

În timpul discuției din cadrul CHMP, membrii au exprimat opinii divergente, bazate în principal pe potențialul unor riscuri crescute de evenimente adverse rare, dar severe din cauza administrării excesive, pe incertitudinea la unele grupe de populație tratate, pe faptul că beneficiile preconizate nu sunt considerate suficiente pentru a accepta aceste riscuri crescute și pe faptul că nu s-a furnizat nicio dovadă care să susțină necesitatea acestui medicament sau a utilizării lui în prima linie. CHMP a luat în considerare aceste observații.

CHMP a ținut cont de aceste observații și a considerat că, cu condiția modificării suplimentare a informațiilor referitoare la medicament în sensul restricționării utilizării la maximum 3 zile și a adăugării unor date suplimentare privind anumite grupe speciale de populație, inclusiv persoane vârstnice, siguranța generală a acestei combinații în doză fixă este acceptabilă în indicația pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerii de intensitate ușoară până la moderată.

Justificarea utilizării combinației în doză fixă

Justificarea solicitantului, care prezenta necesitatea utilizării combinației în doză fixă pentru tratamentul pe termen scurt al durerii acute, a fost înaintată către CHMP.

În primul rând, utilizarea celor două substanțe active din această combinație în doză fixă este susținută de extinse dovezi publicate și acte normative, precum și de istoricul privind eficacitatea și siguranța.

În al doilea rând, raportul dintre paracetamol și ibuprofen (3,3:1) are o importanță capitală, întrucât există un efect aditiv distinct atât în modelele de durere acută, cât și cronică, efect care dispare dacă se reduce raportul. Ibuprofenul este cel mai sigur AINS, prin urmare reprezintă alegerea optimă.

În al treilea rând, există o necesitate medicală pentru o nouă combinație analgezică în doză fixă care să nu conțină o componentă opioidă pentru ameliorarea durerii acute. Se precizează faptul că la nivelul UE se înregistrează o utilizare semnificativă a combinațiilor cu opioide. Diverse rapoarte arată că prin adăugarea de codeină la analgezicele non-opioide comune se obține o ameliorare suplimentară a durerii în detrimentul tolerabilității, cu compromiterea raportului beneficiu-risc. În plus, pentru această combinație de substanțe nu există interferențe cu căile lor metabolice individuale, ele acționând și prin căi farmacologice diferite.

În sfârșit, din punct de vedere al siguranței există date care susțin excluderea oricăror efecte adverse aditive asupra eroziunilor și a sângerărilor gastrice atunci când se adaugă paracetamol la ibuprofen în raport de 3,3:1, iar eficacitatea asigurată de combinația în doză fixă față de oricare dintre componentele individuale nu prezintă nicio scădere a tolerabilității/siguranței.

Prin combinația în doză fixă se evită necesitatea trecerii la opioide, cu toate implicațiile acestora privind riscurile legate de siguranță și de dependență. Acest lucru este semnificativ, deoarece există preocupări crescânde legate de problemele de siguranță asociate cu opioidele, cum ar fi codeina, atunci când sunt utilizate suplimentar față de paracetamol. Prin urmare, combinația propusă oferă o alternativă terapeutică la astfel de combinații pe bază de opioide. Merită precizat și faptul că indicația urmărită este pentru expunerea pe termen scurt (3 zile).

CHMP a acceptat această justificare a solicitantului, în favoarea necesității combinației în doză fixă în tratamentul pe termen scurt al durerii acute, aceasta fiind acceptabilă din mai multe motive.

Managementul riscurilor

Acest medicament a fost deja autorizat, în cadrul primei și a celei de-a doua etape a procedurii descentralizate, ca medicament care se eliberează doar pe bază de prescripție medicală în numeroase țări ale UE.

Toate riscurile asociate utilizării prelungite au fost identificate ca motive de îngrijorare privind siguranța în cadrul planului curent de management al riscurilor. Aceste riscuri sunt bine cunoscute și controlate prin practici de farmacovigilență de rutină, care au fost avizate de CHMP.

Utilizarea pe termen scurt (maximum 3 zile) a acestei combinații în doză fixă a fost recomandată de CHMP și acceptată de solicitant. În mod corespunzător, în informațiile referitoare la medicament au fost furnizate instrucțiuni la punctul „Doze” și atenționări privind durata de utilizare.

Solicitantul a luat notă de faptul că utilizarea prelungită, care depășește perioada recomandată de trei zile, poate fi permisă doar în urma indicației unui profesionist în domeniul sănătății și sub supravegherea atentă a acestuia, care trebuie să asigure utilizarea rațională și responsabilă a medicamentului, să ia în considerare raportul dintre beneficii și riscuri și să urmărească pacientul pentru a evalua efectul, reacțiile adverse și necesitatea de continuare a tratamentului. Având în vedere că nu se recomandă utilizarea combinației în doză fixă pe o durată mai mare de 3 zile, potențialul de administrare prelungită este în mare măsură atenuat. Experiența extinsă obținută după

punerea pe piață în țări din afara UE demonstrează că nu este probabilă materializarea potențialului de utilizare prelungită. Prin urmare, un asemenea potențial nu are practic niciun impact asupra raportului beneficiu-risc al medicamentului.

În ipoteza medicației fără supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății, o posibilă măsură suplimentară de reducere la minimum a riscului ar fi restricționarea dimensiunii ambalajului, pentru a nu se depăși doza zilnică maximă recomandată, de 3 000/900 mg paracetamol/ibuprofen (6 comprimate) pentru o perioadă maximă de trei zile.

În conformitate cu aspectele de mai sus, s-a transmis un plan de management al riscurilor.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

Paracetamolul și ibuprofenul sunt doi compuși analgezici, cu istoric îndelungat de utilizare clinică; s-a demonstrat că ambele medicamente sunt sigure și bine tolerate la dozele zilnice maxime recomandate. Concentrațiile utilizate în combinația în doză fixă propusă se încadrează cu o marjă suficientă în intervalul dozelor recomandate, în special în ceea ce privește doza de ibuprofen.

În timpul procesului de evaluare s-a comparat eficacitatea superioară a combinației în doză fixă cu eficacitatea fiecărei monocomponente. Datele obținute în cadrul studiului AFT-MX-1 sunt întărite de rezultatele obținute în amplul studiu de fază III al eficacității AFT-MX-6. Rezultatele studiului AFT-MX-6 sunt conforme cu cele ale studiului AFT-MX-1, ceea ce întărește valabilitatea rezultatelor acestuia din urmă. În pofida raportărilor nesistematice privind durerea din cadrul evaluărilor SAV, intervalul de timp în care subiecții și-au evaluat durerea a fost similar între grupuri, permițând astfel o comparație standardizată.

În ceea ce privește siguranța acestei combinații în doză fixă, ca urmare a evaluării datelor din studiile clinice, precum și din RPAS și din cercetarea extinsă a lucrărilor de specialitate publicate, s-a concluzionat că la utilizarea concomitentă a ibuprofenului și a paracetamolului se preconizează înregistrarea rezultatelor privind siguranța cunoscute din administrarea monocomponentelor în monoterapie. Rezultatele privind siguranța evaluate au fost evenimente în tractul gastrointestinal superior, infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență renală (excluzând forma cronică), insuficiență cardiacă congestivă, supradoză intenționată sau accidentală, comportament suicidar și mortalitate. În ceea ce privește compararea cu utilizatorii din trecut, pentru majoritatea rezultatelor privind siguranța, ratele relative înregistrate la utilizatorii curenți ai combinației de paracetamol și ibuprofen s-au situat între cele constatate la utilizatorii curenți ai celor două medicamente administrate în monoterapie. În concluzie, riscul cunoscut al rezultatelor privind siguranța examinate nu pare să se modifice în cazul utilizării combinate de paracetamol și ibuprofen, comparativ cu administrarea lor în monoterapie.

CHMP a evaluat datele disponibile, precum și datele ajutoare suplimentare din literatura de specialitate care aduc dovezi în sprijinul acestei combinații administrate în tratarea pe termen scurt al durerii. În ansamblu, datele au demonstrat că utilizarea combinației de paracetamol și ibuprofen la dozele indicate este sigură și eficace pentru indicația, durata de utilizare și populația intenționate, inclusiv pentru persoanele vârstnice. În special, combinația nu prezintă riscurile de abuz și utilizare greșită înregistrate în cazul opioidelor. În absența acestei combinații în doză fixă, remediul de urgență pentru combaterea durerii este administrarea de opioide. Utilizarea combinației fixe va oferi timp atât pacienților, cât și medicilor înainte de administrarea unui medicament care conține opioide.

De asemenea, CHMP recomandă ca această combinație în doză fixă să fie utilizată pe termen scurt (maximum 3 zile). Informațiile referitoare la medicament conțin instrucțiuni la punctul „Doze” și atenționări privind durata de utilizare.

Raportul general beneficiu-risc

Ținând cont de toate datele transmise de solicitant, CHMP a considerat că s-a demonstrat în mod adecvat raportul beneficiu-risc. Opinia CHMP a fost că raportul beneficiu-risc al combinației în doză fixă de paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg comprimate filmate și denumirile asociate este considerat favorabil atunci când administrarea se face în conformitate cu condițiile din informațiile referitoare la medicament.

Motivele care au stat la baza avizului CHMP

Întrucât

- Comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Regatul Unit în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, pe baza faptului că Franța, Germania, Spania și Țările de Jos au considerat că acordarea autorizației de punere pe piață ar reprezenta un potențial risc grav pentru sănătatea publică;
- Comitetul a analizat toate datele prezentate de solicitant în susținerea eficacității combinației în doză fixă de paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg comprimate filmate și denumirile asociate, pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerii de intensitate ușoară până la moderată;
- Comitetul este de părere că toate datele disponibile susțin eficacitatea combinației în doză fixă de paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg comprimate filmate și denumirile asociate pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerii de intensitate ușoară până la moderată;
- Comitetul consideră, de asemenea, că în informațiile despre medicament propuse și în planul actualizat de management al riscurilor au fost incluse, în acest sens, informații adecvate pentru reducerea la minimum a riscului de utilizare în afara duratei de utilizare recomandate, de maximum 3 zile. În plus, informațiile privind siguranța la grupe speciale de populație, inclusiv la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență hepatică și renală, au fost întărite pentru a reflecta atenționările legate de utilizarea monocomponentelor;
- Comitetul a concluzionat, cu majoritate de voturi, că raportul beneficiu-risc al acestui medicament în tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerii de intensitate ușoară până la moderată este favorabil,

Luând în considerare cele de mai sus, CHMP a recomandat, cu majoritate de voturi, acordarea autorizației de punere pe piață, pentru care s-au modificat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul în urma versiunii finale obținute în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum este menționată în Anexa III pentru combinația în doză fixă de paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg comprimate filmate și denumirile asociate (a se vedea anexa I).