

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Vale Pharmaceuticals presentó al Reino Unido una solicitud de autorización de comercialización, con arreglo al procedimiento descentralizado, para una combinación en dosis fijas de paracetamol 500 mg e ibuprofeno 150 mg el 27 de marzo de 2015.

El Estado miembro de referencia (EMR) es el Reino Unido y los Estados miembros interesados (EMI), Austria (AT), Alemania (DE), Croacia (HR), Irlanda (IE), Luxemburgo (LU), Francia (FR), Bélgica (BE), Países Bajos (NL), Portugal (PT) y España (ES).

Los procedimientos descentralizados UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC y UK/H/6176/001/DC se iniciaron el 23 de julio de 2015. Seguían sin resolverse varias cuestiones importantes sobre la eficacia y la seguridad planteadas por varios EMI y se consideraban un riesgo potencial grave para la salud pública; por tanto, el procedimiento se remitió al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Humanos (CMDh), de conformidad con el artículo 29, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE. Dado que no pudo alcanzarse un acuerdo en el procedimiento del CMDh, el procedimiento se remitió al CHMP.

En consecuencia, el 21 de octubre de 2016, el Reino Unido, en su calidad de EMR, solicitó un procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE, ya que estas cuestiones fueron consideradas un riesgo potencial grave para la salud pública.

Las principales cuestiones que constituyeron la base del procedimiento de arbitraje al CHMP fueron que la justificación de la combinación en dosis fijas no se consideraba fundamentada, que no estaba demostrado el beneficio adicional de esta nueva combinación en dosis fijas en comparación con los componentes individuales y que no se había demostrado que la nueva combinación en dosis fijas tuviera un perfil de seguridad aceptable.

Eficacia clínica

El solicitante presentó los siguientes estudios principales para respaldar la solicitud de autorización de comercialización.

El *estudio AFT-MX-1* fue un estudio fundamental de fase III con una comparación prospectiva, doble ciego y de grupos paralelos del efecto analgésico de una combinación de paracetamol e ibuprofeno, de paracetamol en monoterapia o de ibuprofeno en monoterapia, en pacientes con dolor posoperatorio. El objetivo era evaluar los efectos analgésicos y la seguridad del paracetamol y el ibuprofeno combinados, en comparación con ambos fármacos en monoterapia, en adultos con dolor posoperatorio. Los resultados mostraron que la eficacia analgésica de la combinación de paracetamol e ibuprofeno fue mayor que la de ibuprofeno en monoterapia en la misma dosis. Con respecto al objetivo principal, se mostró que la combinación fue estadísticamente superior a los principios activos por separado. En los análisis secundarios no se detectaron diferencias o, de haberlas, estas fueron favorables a la combinación.

El *estudio AFT-MX-3* fue un estudio de respuesta a la dosis y una comparación de grupos paralelos, aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo de los efectos del paracetamol y el ibuprofeno combinados en distintas dosis y de un placebo, en participantes con dolor por extracción de 2-4 terceros molares. El objetivo era comparar la suma de las diferencias de intensidad del dolor (SPID, *Summed Pain Intensity Differences*) ajustada respecto al tiempo en las puntuaciones de intensidad del dolor en una escala visual analógica (EVA) desde el momento basal hasta 24 horas después de la primera dosis de la medicación del estudio entre los cuatro grupos de tratamiento, a fin de determinar la forma de la relación dosis-respuesta. Los resultados mostraron que la media de la SPID ajustada respecto al tiempo en el grupo del placebo (media = 6,63, desviación estándar

[DE] = 19,79) es significativamente menor que la de los grupos tratados con un cuarto de la dosis de la combinación (media = 19,25, DE = 19,99), con la mitad de la dosis de la combinación (media = 20,44, DE = 20,78) y con la dosis completa de la combinación (media = 20,12, DT = 18,01). En el estudio se demostró que todos los principios activos eran estadísticamente superiores al placebo. Todos parecen ser numéricamente similares entre sí; sin embargo, no se efectuó ninguna comparación formal entre los principios activos.

El estudio AFT-MX-4 fue un estudio exploratorio de fase II con una comparación aleatorizada, doble ciego y de grupos paralelos de los efectos de la combinación de paracetamol e ibuprofeno, los del paracetamol y los del ibuprofeno en una dosis alta y en una dosis baja en pacientes con dolor por artrosis de rodilla, más una extensión abierta de 12 meses. El objetivo era comparar la eficacia analgésica y la seguridad clínica de la combinación (paracetamol 500 mg e ibuprofeno 150 mg) con los otros 3 grupos de tratamiento (paracetamol 500 mg; ibuprofeno 150 mg [dosis baja] e ibuprofeno 300 mg [dosis alta]) en pacientes con dolor por artrosis de rodilla. En este estudio exploratorio de fase II se demostró que la combinación es eficaz para el dolor artrósico.

El estudio AFT-MX-6E fue un ensayo de fase III en otro modelo de dolor agudo (artroscopia). Se trata de un estudio del dolor agudo de leve a moderado, ya que la artroscopia es una intervención de cirugía menor que provoca un ligero dolor continuo y, de hecho, tal y como se comenta más adelante, el dolor se disipa rápidamente. Este estudio de fase III se diseñó como una comparación prospectiva, doble ciego, de grupos paralelos y controlada con placebo de la eficacia y la seguridad clínicas de la combinación en dosis fijas (2 comprimidos, cada uno con 500 mg de paracetamol y 150 mg de ibuprofeno) frente a sus componentes individuales (1 000 mg de paracetamol o 300 mg de ibuprofeno) y frente a un placebo, en 300 pacientes con dolor de moderado a intenso después de una artroscopia de rodilla.

El estudio AFT-MX6 fue otro ensayo de fase III, controlado con placebo, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y con un diseño de grupos paralelos, con un seguimiento de la seguridad el día 30. En este estudio participaron varones y mujeres de 18 a 60 años a los que se practicó una extracción quirúrgica de, como mínimo, dos terceros molares retenidos. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la suma de las diferencias de intensidad del dolor ajustada respecto al tiempo con respecto al momento basal a lo largo de un período de 48 horas. Los valores faltantes intermitentes se calcularon mediante interpolación lineal. En el análisis del criterio de valoración principal se tuvo en cuenta el uso de medicación de rescate mediante la imputación de la última puntuación del dolor en una EVA antes del rescate. Los resultados mostraron que el alivio del dolor con la combinación fue significativamente mayor que con cualquiera de los componentes individuales ($p < 0,001$). La mediana del tiempo hasta el alivio perceptible del dolor fue significativamente menor con la combinación que con el ibuprofeno y el placebo ($p < 0,05$), y el resultado de la comparación con el paracetamol no fue significativo.

Los miembros del CHMP han expresado cierta inquietud porque la superioridad demostrada se limita a un modelo de dolor posoperatorio (extracción molar), porque en otro estudio fundamental no se demostró la superioridad de la combinación en otro modelo de dolor (artroscopia) y porque no se disponía de datos sobre la superioridad en el tratamiento del dolor leve. En el caso del dolor moderado, los beneficios de la cantidad relativamente pequeña de ibuprofeno tampoco se demostraron de forma concluyente.

El CHMP tomó nota de las preocupaciones de estos miembros, pero estuvo de acuerdo en que, en general, la eficacia de la combinación durante el uso breve de 3 días había quedado demostrada.

Seguridad clínica

El paracetamol y el ibuprofeno son dos compuestos analgésicos con un largo historial de uso clínico y se ha demostrado que ambos son seguros y bien tolerados en las dosis diarias máximas

recomendadas. Las dosis utilizadas en la combinación en dosis fijas propuesta están dentro del intervalo de dosis recomendado, especialmente, la dosis de ibuprofeno.

Los ensayos clínicos con la combinación en dosis fijas tampoco han puesto de manifiesto otros efectos adversos distintos de los ya conocidos con paracetamol o ibuprofeno en monoterapia. El solicitante destacó asimismo que los informes periódicos de seguridad (IPS), que abarcan un uso en el mercado de más de 89 millones de comprimidos, no indican riesgos adicionales ni inesperados. Sin duda, los IPS engloban una gran gama de edades y usos basados en la experiencia real en el mercado. Por tanto, con respecto al riesgo del uso prolongado de la combinación en dosis fijas y de la monoterapia con paracetamol o con ibuprofeno, la relación riesgo/beneficio debería de ser similar.

Además, en un estudio poblacional que incluyó a 1,2 millones de pacientes, cuyo objetivo era evaluar y comparar el riesgo de desenlaces adversos específicos en pacientes tratados con ibuprofeno y paracetamol de forma concomitante y en pacientes tratados con ibuprofeno o paracetamol en monoterapia, la conclusión fue que el riesgo conocido de los desenlaces adversos examinados no se modificaba, aparentemente, con el uso concomitante de ibuprofeno y paracetamol en comparación con el uso de los componentes individuales en monoterapia. Los desenlaces adversos evaluados fueron episodios digestivos altos, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia renal (excepto la crónica), insuficiencia cardíaca congestiva, sobredosis intencionada o accidental, conductas suicidas y mortalidad. En definitiva, los desenlaces adversos examinados coincidieron cuando el ibuprofeno y el paracetamol se utilizaron de forma concomitante y en monoterapia.

Los riesgos importantes para la seguridad asociados al uso prolongado de paracetamol e ibuprofeno son bien conocidos y consisten en hepatotoxicidad, úlcera péptica y hemorragia gastrointestinal, nefrotoxicidad y efectos cardíacos, cardiovasculares y cerebrovasculares. El solicitante ha proporcionado un análisis exhaustivo de los datos de seguridad de los estudios presentados, así como de los datos de estudios agrupados en conjunto, que incluyen la exposición a la combinación en pacientes de edad avanzada. El solicitante presentó una estrategia de búsqueda bibliográfica. Sobre la base de los datos clínicos aportados por el solicitante, no se han identificado nuevos problemas de seguridad. La incidencia de acontecimientos adversos es la esperada y lo más frecuente es que estos afecten al tubo digestivo. Más importante aún, esta información es coherente con la experiencia poscomercialización del uso de la combinación tanto a escala mundial como en los países de la UE. El CHMP solicitó que, específicamente en relación con las poblaciones especiales de pacientes con insuficiencia renal y hepática, las advertencias relativas al uso de paracetamol estén en consonancia con las advertencias existentes en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen solo este principio activo, de forma que se proporcione información de seguridad completa.

Durante el debate del CHMP, los Estados miembros expresaron opiniones divergentes basadas principalmente en la posibilidad de que los riesgos de acontecimientos adversos raros pero graves sean mayores debido al sobretratamiento, en la incertidumbre en algunas poblaciones de tratamiento, en que los beneficios esperados no se consideran suficientes para aceptar este mayor riesgo y en que no se aportó ninguna prueba que respaldase la necesidad de este medicamento ni de su uso como tratamiento de primera línea. El CHMP tuvo en cuenta estos comentarios.

El CHMP tuvo en cuenta estos comentarios y consideró que, con las modificaciones adicionales de la información sobre el producto con respecto a la restricción del uso a un máximo de 3 días y los datos adicionales proporcionados en relación con las poblaciones especiales, incluidos los pacientes de edad avanzada, la seguridad de esta combinación en dosis fijas es aceptable para la indicación del tratamiento sintomático a corto plazo del dolor de leve a moderado.

Justificación de la proporción de los principios activos en la combinación en dosis fijas

Se presentó al CHMP la justificación del solicitante relativa a la necesidad de la combinación en dosis fijas para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo.

En primer lugar, los dos principios activos de esta combinación en dosis fijas están respaldados por una gran cantidad de datos publicados y reglamentarios y antecedentes de eficacia y seguridad.

En segundo lugar, la proporción de paracetamol e ibuprofeno (3.3:1) es de suma importancia, ya que hay un claro efecto aditivo en los modelos de dolor agudo y crónico que se pierde si la proporción disminuye. El ibuprofeno es el más seguro de los AINE y, por tanto, es una elección óptima.

En tercer lugar, existe la necesidad médica de un nuevo analgésico de combinación en dosis fijas que no contenga un componente opioide para el alivio del dolor agudo. Cabe destacar que el uso de combinaciones de opioides es considerable en la UE. Diversos informes han mostrado que la adición de codeína a analgésicos no opioides comunes proporciona un alivio adicional del dolor en detrimento de la tolerabilidad, lo cual afecta a la relación riesgo/beneficio. Asimismo, en esta combinación de principios activos, no hay interferencia entre las vías metabólicas individuales y, además, cada uno actúa a través de una vía farmacológica diferente.

Por último, a efectos de la seguridad, existen datos de apoyo que descartan la existencia de efectos adversos aditivos sobre las erosiones y la hemorragia gástricas cuando se añade paracetamol al ibuprofeno en una proporción de 3.3:1, y la eficacia proporcionada por la combinación en dosis fijas, en comparación con cualquiera de los componentes individuales, no disminuye la tolerabilidad ni la seguridad.

La combinación en dosis fijas evita la necesidad de pasar a administrar opioides, con todas sus implicaciones en relación con los riesgos de seguridad y adicción. Esta ventaja es significativa, ya que cada vez hay más inquietud por los problemas de seguridad asociados a los opioides, como la codeína, cuando se utilizan junto con el paracetamol. Por tanto, la combinación propuesta ofrece una opción terapéutica alternativa a dichas combinaciones a base de opioides. Cabe señalar que la indicación que se solicita se refiere a una exposición a corto plazo (3 días).

El CHMP consideró que esta justificación presentada por el solicitante de la necesidad de la combinación en dosis fijas para el tratamiento del dolor agudo a corto plazo es aceptable por los motivos expuestos.

Gestión de riesgos

Este medicamento ya fue autorizado durante la primera y segunda ronda del procedimiento descentralizado como medicamento de venta exclusiva con receta en muchos países de la UE.

Todos los riesgos asociados al uso prolongado se han identificado como problemas de seguridad en el plan de gestión de riesgos vigente. Estos riesgos son bien conocidos y se controlan a través de las prácticas de farmacovigilancia sistemática respaldadas por el CHMP.

El uso a corto plazo (como máximo durante 3 días) de esta combinación en dosis fijas ha sido recomendado por el CHMP y aceptado por el solicitante. Por consiguiente, en la información sobre el producto se han incluido las instrucciones pertinentes en la sección de posología y las advertencias relativas a la duración del uso.

El solicitante señaló que el uso prolongado más allá del período recomendado de tres días debe hacerse solo a criterio de un profesional sanitario y bajo su estrecha supervisión, y dicho profesional debe garantizar el uso juicioso y responsable del medicamento, sopesar los riesgos y beneficios, y hacer revisiones al paciente a fin de evaluar el efecto, la presencia de efectos secundarios y la necesidad de continuar con el tratamiento. Dado que se recomienda que la combinación en dosis fijas propuesta se utilice durante 3 días como máximo, se reduce en gran

medida la posibilidad de un uso prolongado. La vasta experiencia poscomercialización en países no pertenecientes a la UE indica que el uso prolongado es improbable. Por tanto, esta posibilidad prácticamente no afecta a la relación riesgo/beneficio del medicamento.

Ante la posibilidad de que el medicamento se utilice sin la supervisión de un profesional sanitario, una medida adicional de minimización del riesgo sería restringir el tamaño del envase de modo que no se supere la dosis diaria máxima recomendada de 3 000/900 mg de paracetamol/ibuprofeno (6 comprimidos) durante un máximo de tres días.

Se ha presentado un plan de gestión de riesgos en consonancia con lo anterior.

Evaluación de riesgos y beneficios

El paracetamol y el ibuprofeno son dos compuestos analgésicos con un largo historial de uso clínico y se ha demostrado que ambos son seguros y bien tolerados en las dosis diarias máximas recomendadas. Las dosis utilizadas en la combinación en dosis fijas propuesta están dentro del intervalo de dosis recomendado, especialmente, la dosis de ibuprofeno.

Durante el proceso de revisión se evaluó la superioridad de la eficacia de la combinación en dosis fijas en comparación con cada componente individual. Los datos obtenidos en el estudio AFT-MX-1 están respaldados por el gran estudio de eficacia de fase III AFT-MX-6. Los resultados del estudio AFT-MX-6 concuerdan con los del AFT-MX-1, lo cual consolida aún más la validez de los resultados obtenidos en este último. A pesar de la comunicación no sistemática de las evaluaciones del dolor mediante una EVA, el intervalo de tiempo a lo largo del cual los pacientes evaluaron su dolor fue similar entre los grupos, lo que permitió una comparación normalizada.

Con respecto a la seguridad de esta combinación en dosis fijas, después de la evaluación de los datos de los ensayos clínicos, así como del IPS y de una extensa búsqueda bibliográfica, se concluyó que con el uso concomitante de ibuprofeno y paracetamol se esperan los desenlaces adversos observados con los componentes individuales en monoterapia. Los desenlaces adversos evaluados fueron episodios digestivos altos, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia renal (excepto la crónica), insuficiencia cardíaca congestiva, sobredosis intencionada o accidental, conductas suicidas y mortalidad. En comparación con usuarios en el pasado, los usuarios actuales de paracetamol e ibuprofeno concomitantes presentaron tasas similares de la mayoría de los desenlaces adversos a las observadas en los usuarios actuales de ibuprofeno y paracetamol en monoterapia. En definitiva, el riesgo conocido de los desenlaces adversos examinados no varía aparentemente con el uso concomitante de ibuprofeno y paracetamol en comparación con su uso en monoterapia.

El CHMP evaluó los datos disponibles y los datos de apoyo adicionales procedentes de la revisión bibliográfica con el fin de respaldar el uso de esta combinación para el tratamiento del dolor a corto plazo. En general, los datos mostraron que el uso de la combinación de paracetamol e ibuprofeno en las dosis administradas es seguro y eficaz en la indicación, la duración y la población propuestas, incluidos los pacientes de edad avanzada. En concreto, la combinación no comporta los riesgos de abuso y uso indebido que sí entrañan los opioides. En ausencia de esta combinación en dosis fijas, se está imponiendo el uso de opioides como opción de último recurso para el dolor. La combinación en dosis fijas concederá tiempo tanto a los pacientes como a los médicos antes de utilizar un medicamento que contenga opioides.

El CHMP también recomendó el uso a corto plazo (como máximo durante 3 días) de esta combinación en dosis fijas. En la información sobre el producto se han incluido las instrucciones pertinentes en la sección de posología y las advertencias relativas a la duración del uso.

Relación riesgo/beneficio global

Teniendo en cuenta todos los datos presentados por el solicitante, el CHMP consideró que la relación riesgo/beneficio quedaba debidamente demostrada. El CHMP estimó que la relación riesgo/beneficio de la combinación en dosis fijas de paracetamol/ibuprofeno 500 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película y denominaciones asociadas se considera favorable cuando se utiliza de acuerdo con lo indicado en la información sobre el producto.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité estudió la notificación del procedimiento de arbitraje iniciado por el Reino Unido conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE, en el que Francia, Alemania, España y los Países Bajos consideraban que la concesión de la autorización de comercialización supondría un riesgo potencial grave para la salud pública.
- El Comité examinó todos los datos presentados por el solicitante en apoyo de la eficacia de la combinación en dosis fijas de paracetamol/ibuprofeno 500 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película y denominaciones asociadas en el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor de leve a moderado.
- El Comité considera que los datos disponibles respaldan la eficacia de la combinación en dosis fijas de paracetamol/ibuprofeno 500 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película y denominaciones asociadas en el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor de leve a moderado.
- El Comité opina además que, a este respecto, se ha incluido información adecuada para minimizar cualquier riesgo de uso fuera de la duración recomendada, de 3 días como máximo, en la información sobre el producto propuesta y en el plan de gestión de riesgos actualizado. Asimismo, se reforzó la información sobre seguridad en poblaciones especiales, como los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática y renal, a fin de reflejar las advertencias relacionadas con el uso de los componentes individuales.
- El Comité concluyó por mayoría que la relación riesgo/beneficio de este medicamento en el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor de leve a moderado es favorable.

Teniendo en cuenta lo anterior, el CHMP ha recomendado por mayoría conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto se modificaron tras la versión última propuesta durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el Anexo III de la documentación de paracetamol/ibuprofeno 500 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película y denominaciones asociadas (ver Anexo I).