

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 27 mars 2015, Vale Pharmaceuticals a soumis une demande au Royaume-Uni dans le cadre de la procédure décentralisée concernant l'association à dose fixe de Paracétamol 500 mg et d'Ibuprofène 150 mg.

L'État membre de référence (EMR) est le Royaume-Uni et les États membres concernés (EMC) sont l'Autriche (AT), l'Allemagne (DE), la Croatie (HR), l'Irlande (IE), le Luxembourg (LU), la France (FR), la Belgique (BE), les Pays-Bas (NL), le Portugal (PT) et l'Espagne (ES).

Les procédures décentralisées UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC et UK/H/6176/001/DC ont débuté le 23 juillet 2015. Des questions majeures concernant l'efficacité et la sécurité soulevées par plusieurs EMC sont restées sans réponse et ont été considérées comme présentant de potentiels risques graves pour la santé publique; par conséquent, la procédure a été renvoyée au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh), au titre de l'article 29, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE. Aucun consensus n'ayant pu être obtenu au sein du CMDh, la procédure a été adressée au CHMP.

Ainsi, le 21 octobre 2016, le Royaume-Uni (EMR) a formé une saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, ces questions présentant un risque potentiel grave pour la santé publique.

Les principales inquiétudes concernaient le fondement de la saisine du CHMP, à savoir que l'existence de l'association à dose fixe n'était pas considérée comme justifiée, que le bénéfice supplémentaire de cette nouvelle association à dose fixe en comparaison avec les mono-composants n'a pas été démontré, et qu'un profil de sécurité acceptable de la nouvelle association à dose fixe n'a pas été établi.

Efficacité clinique

Les études principales suivantes ont été soumises par le demandeur à appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

L'*étude AFT-MX-1* était une étude pivot de phase III, s'accompagnant d'une comparaison prospective en groupes parallèles et en double aveugle de l'effet analgésique d'une association de paracétamol et d'ibuprofène, du paracétamol seul, ou de l'ibuprofène seul chez des patients souffrant de douleurs postopératoires. Elle avait pour objectif de comparer les effets analgésiques et la sécurité de l'association de paracétamol et d'ibuprofène d'une part, et du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul, d'autre part, chez les adultes souffrant de douleurs postopératoires. Les résultats ont montré que l'association de paracétamol et d'ibuprofène avait une plus grande efficacité analgésique que la même dose d'ibuprofène seul. Le principal objectif a révélé que l'association des deux médicaments était statistiquement supérieure aux principes actifs individuels. Les analyses secondaires n'ont indiqué aucune différence ou ont donné un résultat en faveur de l'association des deux médicaments.

L'*étude AFT-MX-3* portait sur la relation dose-réponse et constituait une comparaison en double aveugle, contrôlée contre placebo, randomisée et en groupes parallèles des effets de différentes doses de l'association du paracétamol et de l'ibuprofène, d'une part, et du placebo, d'autre part, chez des sujets présentant des douleurs à la suite de l'extraction de 2 à 4 troisièmes molaires. Elle avait pour objectif de comparer la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID) en fonction du temps à partir des valeurs initiales des scores d'intensité de la douleur de l'échelle visuelle analogique (EVA) jusqu'à 24 heures après l'administration de la première dose du médicament étudié dans les quatre groupes de traitement afin de déterminer la forme de la

relation dose-réponse. Les résultats ont montré que la moyenne des SPID en fonction du temps dans le groupe placebo (moyenne = 6,63, ET = 19,79) est nettement inférieure à la moyenne dans le groupe dont la dose était composée pour ¼ de l'association (moyenne = 19,25, ET = 19,99), à la moyenne dans le groupe dont la dose était composée pour moitié de l'association (moyenne = 20,44, ET = 20,78) ou à la moyenne dans le groupe ayant reçu une dose composée entièrement de l'association (moyenne = 20,12, ET = 18,01). Dans cette étude, il a été démontré que tous les principes actifs étaient statistiquement supérieurs au placebo. Ils semblent tous similaires en nombre; toutefois, aucune comparaison officielle entre les principes actifs n'a été effectuée.

L'étude AFT-MX-4 était une étude exploratoire de phase II s'accompagnant d'une comparaison en double aveugle, randomisée et en groupes parallèles des effets du paracétamol et de l'ibuprofène associé au paracétamol ou encore de l'ibuprofène à faible dose et à dose élevée chez des patients souffrant de douleurs causées par une ostéoarthrite du genou, ainsi que d'une étude de prolongation ouverte de 12 mois. Son objectif était de comparer l'efficacité analgésique et la sécurité clinique de l'association (paracétamol 500 mg et ibuprofène 150 mg) avec les 3 autres groupes de traitement (paracétamol 500 mg, faible dose d'ibuprofène 150 mg, dose élevée d'ibuprofène 300 mg) chez des patients atteints d'une ostéoarthrite du genou douloureuse. Cette étude exploratoire de phase II a montré l'efficacité de l'association des médicaments pour soulager la douleur liée à l'ostéoarthrite.

L'étude AFT-MX-6E était un essai de phase III sur un autre modèle de douleur aiguë (arthroscopie). Il s'agit d'une étude consacrée à la douleur aiguë en présence d'une douleur légère à modérée, l'arthroscopie étant une intervention chirurgicale mineure qui se traduit par une légère douleur persistante et dans les faits, comme cela est évoqué plus bas, la douleur se dissipe rapidement. Cette étude de phase III a été conçue comme une comparaison prospective, en groupes parallèles, en double aveugle et contre placebo de l'efficacité et de la sécurité cliniques de l'association à dose fixe (2 comprimés, chaque comprimé contenant 500 mg de paracétamol et 150 mg d'ibuprofène), de ses composants individuels (soit le paracétamol 1 000 mg, soit l'ibuprofène 300 mg) et d'un placebo chez 300 patients présentant des douleurs modérées à intenses après une arthroscopie du genou.

L'étude AFT-MX6 était un autre essai de phase III, contrôlé contre placebo, prospectif, randomisé, en double aveugle et en groupes parallèles assorti d'un suivi de sécurité au Jour 30. Des hommes et des femmes âgés de 18 à 60 ans subissant une extraction chirurgicale d'au moins deux troisièmes molaires incluses étaient admissibles pour participer à cette étude. Le critère d'efficacité principal concernait la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur en fonction du temps, à partir des valeurs initiales sur une période de 48 heures. Une interpolation linéaire a été utilisée pour estimer les éventuelles valeurs manquantes. La consommation du médicament de secours a été prise en considération dans l'analyse du premier critère en reportant le score de la douleur mesuré sur l'EVA avant la prise de ce médicament. Les résultats ont montré que l'association apportait un soulagement de la douleur nettement plus important que tout autre mono-composant ($p < 0,001$). La durée moyenne du soulagement perceptible de la douleur était nettement plus réduite pour l'association des deux médicaments que pour l'ibuprofène et le placebo ($p < 0,05$) et n'était pas significative pour la comparaison avec le paracétamol.

Les membres du CHMP ont exprimé certaines inquiétudes quant au fait que la supériorité démontrée se limitait à un modèle de douleur postopératoire (extraction de molaires), qu'une autre étude pivot n'avait pas permis de démontrer la supériorité de l'association pour un autre modèle de douleur (arthroscopie), et qu'il n'existait aucune preuve de sa supériorité dans le traitement de la douleur légère. Dans le cas d'une douleur modérée, les bénéfices d'une quantité relativement faible d'ibuprofène n'ont pas été solidement démontrés.

Le CHMP a pris note des inquiétudes de ces membres, mais est convenu que, dans l'ensemble, l'efficacité de l'association des médicaments pour une courte durée d'utilisation de 3 jours avait été démontrée.

Sécurité clinique

Le paracétamol et l'ibuprofène sont deux composés analgésiques utilisés depuis longtemps dans le cadre clinique. Il a été démontré que tous deux sont sûrs et bien tolérés aux doses journalières maximales recommandées. Les posologies utilisées dans l'association à dose fixe proposée s'inscrivent dans la gamme posologique recommandée, particulièrement en ce qui concerne la dose d'ibuprofène.

Les essais cliniques impliquant l'association à dose fixe n'ont également indiqué aucun autre effet indésirable que ceux connus pour le paracétamol seul ou l'ibuprofène seul. Le demandeur a également noté que les rapports périodiques actualisés de sécurité, qui couvrent plus de 89 millions de comprimés sur le marché, n'ont suggéré aucun risque supplémentaire ou imprévu. Les rapports périodiques actualisés de sécurité couvrent sans aucun doute diverses tranches d'âge et diverses utilisations en s'appuyant sur une véritable expérience du marché. Par conséquent, le risque d'une utilisation prolongée de l'association à dose fixe et du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul devrait avoir un profil risque/bénéfice similaire.

En outre, une étude de la population menée auprès de 1,2 million de patients, qui avait pour objectif d'évaluer et de comparer certains paramètres de tolérance spécifiques chez des patients à qui l'on avait prescrit une association d'ibuprofène et de paracétamol avec ces paramètres chez des patients qui s'étaient vu prescrire de l'ibuprofène seul ou du paracétamol seul, a permis de conclure que les risques connus des paramètres de tolérance examinés ne semblent pas avoir été modifiés par la prise concomitante d'ibuprofène et de paracétamol comparée à la prise de chacun des mono-composants seuls. Les paramètres de tolérance évalués étaient les troubles gastro-intestinaux supérieurs, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale (à l'exception de l'insuffisance rénale chronique), l'insuffisance cardiaque congestive, le surdosage intentionnel ou accidentel, le comportement suicidaire et le décès. En conclusion, les paramètres de tolérance examinés étaient cohérents lors de la prise concomitante d'ibuprofène et de paracétamol par rapport à la prise de paracétamol seul ou d'ibuprofène seul.

Les risques importants pour la sécurité associés à une utilisation prolongée du paracétamol et de l'ibuprofène sont bien connus et sont les suivants: hépatotoxicité, ulcère gastro-duodéal et saignement gastro-intestinal, néphrotoxicité, effets cardiaques, cardiovasculaires et cérébro-vasculaires. Le demandeur a fourni un examen exhaustif des données de sécurité issues à la fois des études présentées et de l'ensemble des données globales combinées, y compris l'exposition des patients âgés à l'association des deux médicaments. Le demandeur a présenté une stratégie de recherche documentaire. D'après les données cliniques fournies par le demandeur, aucun nouveau problème relatif à la sécurité n'a été identifié. L'incidence d'effets indésirables est celle prévue et concerne le plus souvent le système gastro-intestinal. En outre, cela est conforme à l'expérience acquise après mise sur le marché de l'utilisation de l'association de médicaments dans le monde et dans les pays de l'UE. Pour les populations particulières de patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale spécifiquement et dans un souci d'exhaustivité des informations relatives à la sécurité, le CHMP a demandé à ce que les avertissements liés à la prise du paracétamol soient cohérents avec les avertissements existant dans les informations sur le produit du mono-composant.

Lors d'une réunion du CHMP, ses membres ont exprimé des opinions divergentes se fondant principalement sur les risques accrus d'effets indésirables rares mais graves causés par un surtraitement, sur des incertitudes dans certaines populations de traitement, sur le fait que les bénéfices attendus ne sont pas jugés suffisants pour accepter ces risques accrus, et sur le fait

qu'aucune preuve n'a été apportée à l'appui de la nécessité de ce produit ou de son utilisation en première intention. Le CHMP a tenu compte de ces commentaires.

Le CHMP a pris note de ces commentaires et a estimé qu'avec les modifications supplémentaires des informations sur le produit visant à restreindre l'utilisation à 3 jours maximum, et les données supplémentaires fournies concernant des populations particulières, notamment les personnes âgées, la sécurité globale de cette association à dose fixe est acceptable dans l'indication relative au traitement symptomatique à court terme de la douleur légère à modérée.

Justification de l'utilisation du ratio de l'association à dose fixe

La demandeur a justifié sa demande auprès du CHMP en démontrant la nécessité de l'association à dose fixe dans le traitement à court terme de la douleur aiguë.

Premièrement, les deux principes actifs de cette association à dose fixe sont soutenus par un grand nombre d'éléments de preuves réglementaires et publiés ainsi que par un historique démontrant leur efficacité et leur sécurité.

Deuxièmement, le ratio du paracétamol et de l'ibuprofène (3,3:1) est d'une importance primordiale puisqu'il existe un effet additif distinct dans les modèles de douleur aiguë et de douleur chronique que l'on perd si ce ratio est réduit. L'ibuprofène est l'AINS le plus sûr et constitue par conséquent un choix idéal.

Troisièmement, il est nécessaire, dans le cadre médical, de disposer d'une nouvelle association à dose fixe analgésique qui ne contienne pas de composant opioïde pour soulager la douleur aiguë. Une utilisation importante de combinaisons d'opioïdes au sein de l'UE est relevée. Divers rapports montrent que l'ajout de codéine à des analgésiques non opioïdes courants permet de soulager davantage la douleur au détriment de la tolérance, ce qui compromet le rapport bénéfice/risque. En outre, dans le cas de cette association de substances, aucune interférence avec leurs voies métaboliques individuelles n'a été observée. Les deux substances agissent également par le biais de voies pharmacologiques différentes.

Enfin, en termes de sécurité, des données corroborantes permettent d'exclure tout effet indésirable supplémentaire venant s'ajouter aux érosions gastriques et aux saignements lorsque le paracétamol est ajouté à l'ibuprofène selon un ratio de 3,3:1, et l'efficacité de l'association à dose fixe par rapport à celle de l'un ou l'autre de ses composants seul ne montre aucune diminution de la tolérabilité/sécurité.

L'association à dose fixe permet d'éviter d'avoir à passer aux opioïdes, avec tout ce qu'ils supposent en termes de sécurité et de risques d'addiction. Cet aspect est significatif car il existe des préoccupations croissantes en ce qui concerne les problèmes de sécurité liés aux opioïdes tels que la codéine lorsqu'elle est utilisée avec du paracétamol. L'association proposée offre donc une alternative thérapeutique à ce type d'associations à base d'opioïdes. Il convient de noter que l'indication sollicitée concerne une exposition à court terme (3 jours).

Le CHMP a accepté cette justification du demandeur relative à la nécessité d'une association à dose fixe dans le traitement à court terme de la douleur aiguë, cette dernière étant acceptable pour plusieurs raisons.

Gestion des risques

Ce médicament a déjà été autorisé dans les première et deuxième vagues de la procédure décentralisée en tant que médicament délivré uniquement sur ordonnance dans de nombreux pays de l'UE.

Tous les risques associés à une utilisation prolongée ont été identifiés comme des préoccupations liées à la sécurité dans le plan de gestion des risques actuel. Ces risques sont bien connus et vérifiés par des pratiques de pharmacovigilance de routine que le CHMP a approuvées.

L'utilisation à court terme (3 jours maximum) de cette association à dose fixe a été recommandée par le CHMP et acceptée par le demandeur. Des instructions dans la rubrique relative à la posologie et des mises en garde concernant la durée d'utilisation ont été fournies comme il se doit dans les informations sur le produit.

Le demandeur a noté que toute utilisation prolongée dépassant la durée recommandée de trois jours doit uniquement se faire à la discrétion et sous l'étroite surveillance d'un professionnel de santé, qui doit s'assurer de l'utilisation raisonnée et responsable du médicament, tenir compte du rapport bénéfice/risque et examiner le patient pour évaluer l'effet, les effets indésirables et la nécessité de poursuivre le traitement. Puisqu'il est recommandé que l'utilisation de l'association à dose fixe proposée n'excède pas 3 jours, la possibilité d'une utilisation prolongée est en grande partie réduite. La vaste expérience acquise après la mise sur le marché dans les pays hors de l'UE indique qu'il est improbable que son utilisation soit prolongée. Par conséquent, une telle possibilité n'a pratiquement aucune incidence sur le rapport bénéfice/risque du médicament.

Dans le cas d'une prise de médicaments sans la supervision d'un professionnel de santé, une éventuelle mesure supplémentaire de minimisation des risques consisterait à réduire la taille de la boîte afin de ne pas dépasser la dose journalière maximale recommandée de 3 000 mg de paracétamol/900 mg d'ibuprofène (6 comprimés) pour une durée maximale de trois jours.

Un plan de gestion des risques a été soumis conformément aux éléments qui précèdent.

Évaluation du rapport bénéfice/risque

Le paracétamol et l'ibuprofène sont deux composés analgésiques utilisés depuis longtemps dans le cadre clinique. Il a été démontré que tous deux sont sûrs et bien tolérés aux doses journalières maximales recommandées. Les dosages utilisés dans l'association à dose fixe proposée s'inscrivent dans la gamme posologique recommandée, particulièrement en ce qui concerne la dose d'ibuprofène.

Lors de la procédure d'examen, l'efficacité supérieure de l'association à dose fixe a été comparée à celle de chaque mono-composant. Les données obtenues à l'issue de l'étude AFT-MX-1 sont renforcées par la vaste étude d'efficacité de phase III AFT-MX-6. Les résultats de l'étude AFT-MX-6 sont conformes à ceux de l'étude AFT-MX-1, ce qui renforce la validité des résultats de l'étude AFT-MX-1. Malgré la douleur non systématique rapportée par les évaluations EVA (échelle visuelle analogique), la durée de la douleur pendant laquelle les sujets ont évalué leur douleur était similaire entre les différents groupes, ce qui a permis une comparaison standardisée.

En ce qui concerne la sécurité de cette association à dose fixe, après avoir évalué les données des essais cliniques, ainsi que le rapport périodique actualisé de sécurité et de nombreuses recherches dans les articles scientifiques publiés, il a été conclu que les mêmes paramètres de tolérance connus sont attendus lors de la prise concomitante d'ibuprofène et de paracétamol que lors de la prise des mono-composants seuls. Les paramètres de tolérance évalués étaient les troubles gastro-intestinaux supérieurs, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale (à l'exception de l'insuffisance rénale chronique), l'insuffisance cardiaque congestive, le surdosage intentionnel ou accidentel, le comportement suicidaire et le décès. Pour la majorité des paramètres de tolérance, si l'on établit une comparaison avec les anciens utilisateurs, les utilisateurs actuels de paracétamol et d'ibuprofène combinés ont montré des taux relatifs situés entre ceux des utilisateurs actuels d'ibuprofène seul et ceux des utilisateurs actuels de paracétamol seul. En conclusion, les risques connus des paramètres de tolérance examinés ne semblent pas

avoir été modifiés par une prise concomitante d'ibuprofène et de paracétamol par comparaison avec la prise de paracétamol seul et d'ibuprofène seul.

Le CHMP a évalué les données disponibles et les données supplémentaires issues d'articles scientifiques publiés pour soutenir l'utilisation de cette association dans le traitement à court terme de la douleur. Dans l'ensemble, les données ont montré que l'utilisation d'une association de paracétamol et d'ibuprofène aux doses mentionnées est sûre et efficace pour l'indication, la durée, l'utilisation et la population, y compris les personnes âgées, prévues. L'association des médicaments ne suppose notamment pas de risque d'abus ou d'utilisation détournée des opioïdes. En l'absence de cette association à dose fixe, le traitement de secours alternatif consiste à prendre des opioïdes. L'utilisation de l'association à dose fixe laissera du temps aux patients et aux médecins avant de devoir recourir à un produit contenant un opioïde.

Le CHMP a également recommandé l'utilisation à court terme (3 jours maximum) de cette association à dose fixe. Des instructions dans la rubrique relative à la posologie et des mises en garde concernant la durée d'utilisation ont été fournies dans les informations sur le produit.

Rapport global bénéfice/risque

Après avoir considéré toutes les données soumises par le demandeur, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque a été démontré à suffisance. Le CHMP était d'avis que le rapport bénéfice/risque des comprimés pelliculés de paracétamol/ibuprofène 500 mg/150 mg et de l'association à dose fixe des noms associés est jugé favorable pour une utilisation conforme aux termes des informations sur le produit.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que:

- le comité a pris en considération la notification de la saisine formée par le Royaume-Uni au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, quant au fait que la France, l'Allemagne, l'Espagne et les Pays-Bas ont considéré que l'autorisation de mise sur le marché constituerait un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le comité a examiné toutes les données soumises par le demandeur à l'appui de l'efficacité des comprimés pelliculés de paracétamol/ibuprofène 500 mg/150 mg et de l'association à dose fixe des noms associés pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur légère à modérée;
- le comité estime que les données disponibles confirment l'efficacité des comprimés pelliculés de paracétamol/ibuprofène 500 mg/150 mg et de l'association à dose fixe des noms associés pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur légère à modérée;
- le comité estime également que dans le but de limiter tout risque d'utilisation au-delà de la durée maximale recommandée de 3 jours, les informations nécessaires ont été incluses dans les informations sur le produit proposées ainsi que dans le plan de gestion des risques mis à jour, à cet égard. en outre, les informations de sécurité relatives aux populations particulières, parmi lesquelles les personnes âgées ou les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, ont été actualisées pour inclure les avertissements liés à l'utilisation d'un mono-composant;

- le comité a conclu à la majorité que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans le traitement symptomatique à court terme de la douleur légère à modérée est favorable.

Compte tenu de ce qui précède, le CHMP a recommandé à la majorité l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice ont été modifiés selon la version finale rédigée lors de la procédure du groupe de coordination, comme cela est mentionné à l'Annexe III pour les comprimés pelliculés de paracétamol/ibuprofène 500 mg/150 mg et l'association à dose fixe des noms associés (voir l'Annexe I).