

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Em 27 de março de 2015, a Vale Pharmaceuticals submeteu ao Reino Unido um pedido no âmbito do procedimento descentralizado (PDC) para a associação de dose fixa de 500 mg de paracetamol e 150 mg de ibuprofeno.

O Estado-Membro de referência (EMR) é o Reino Unido e os Estados-Membros envolvidos (EME) são a Áustria (AT), Alemanha (DE), Croácia (HR), Irlanda (IE), Luxemburgo (LU), França (FR), Bélgica (BE), Países Baixos (NL), Portugal (PT) e Espanha (ES).

Os procedimentos descentralizados UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC e UK/H/6176/001/DC tiveram início em 23 de julho de 2015. Questões importantes relativas à segurança e à eficácia levantadas por vários EME permaneciam por resolver e foram consideradas um potencial risco grave para a saúde pública; por esse motivo, o procedimento foi remetido para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), nos termos do artigo 29.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE. Dado que, no procedimento do CMDh, não foi possível chegar a acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP.

Por conseguinte, em 21 de outubro de 2016, o EMR (Reino Unido) desencadeou uma consulta, nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, já que estas questões foram consideradas um risco potencial grave para a saúde pública.

As principais questões que estiveram na base da consulta do CHMP foram as seguintes: o fundamento da associação de dose fixa não foi considerado justificado; não foi demonstrado o benefício adicional desta nova associação de dose fixa em comparação com os componentes em monoterapia; e não foi demonstrado um perfil de segurança aceitável da nova associação de dose fixa.

### Eficácia clínica

Os seguintes estudos principais foram submetidos pelo requerente para apoiar o pedido de Autorização de Introdução no Mercado.

O *estudo AFT-MX-1* foi um estudo pivô de fase III com uma comparação prospetiva, de grupos paralelos e em dupla ocultação do efeito analgésico de uma associação de paracetamol e ibuprofeno, de paracetamol em monoterapia ou de ibuprofeno em monoterapia em doentes com dor pós-operatória. O seu objetivo consistia em comparar os efeitos analgésicos e a segurança do paracetamol e do ibuprofeno associados com os do paracetamol em monoterapia ou do ibuprofeno em monoterapia em adultos com dor pós-operatória. Os resultados mostraram que a associação de paracetamol e ibuprofeno tinha maior eficácia analgésica do que a mesma dose de ibuprofeno em monoterapia. O objetivo primário demonstrou que a associação era estatisticamente superior às substâncias ativas individualmente. As análises secundárias indicaram nenhuma diferença ou diferença a favor da associação.

O *estudo AFT-MX-3* foi um estudo de resposta à dose com uma comparação de grupos paralelos, aleatorizada, controlada por placebo e em dupla ocultação dos efeitos de diferentes doses da associação de paracetamol e ibuprofeno e do placebo em participantes com dor resultante da extração de 2–4 terceiros molares. O seu objetivo consistia em comparar a soma das diferenças de intensidade da dor (SDID) ajustada em função do tempo em relação ao valor basal das pontuações de intensidade da dor na escala visual analógica (EVA) da dor até 24 horas após a primeira dose do medicamento do estudo, entre quatro grupos de tratamento, para determinar a forma da relação dose-resposta. Os resultados demonstraram que a média da SDID ajustada em função do tempo no grupo placebo (média = 6,63, DP = 19,79) é significativamente menor do que a do grupo de

associação de ¼ da dose (média = 19,25, DP = 19,99), a do grupo de associação de ½ da dose (média = 20,44, DP = 20,78) ou a do grupo de associação da dose completa (média = 20,12, DP = 18,01). Neste estudo, as substâncias ativas demonstraram todas ser estatisticamente superiores ao placebo. Todas parecem ser numericamente semelhantes umas às outras; no entanto, não foi efetuada nenhuma comparação formal entre as substâncias ativas.

O estudo *AFT-MX-4* foi um estudo exploratório de fase II com uma comparação de grupos paralelos, aleatorizada e em dupla ocultação dos efeitos do paracetamol e do ibuprofeno associados com os de paracetamol, ibuprofeno de dose baixa e ibuprofeno de dose alta em doentes com dor resultante de osteoartrite do joelho, e com uma extensão sem ocultação durante 12 meses. O seu objetivo consistia em comparar a eficácia analgésica e a segurança clínica da associação (500 mg de paracetamol e 150 mg de ibuprofeno) com os outros 3 grupos de tratamento (500 mg de paracetamol; dose baixa de 150 mg de ibuprofeno; dose alta de 300 mg de ibuprofeno) em doentes com osteoartrite dolorosa do joelho. Este estudo exploratório de fase II demonstrou que, na dor devida à osteoartrite, a associação era eficaz.

O estudo *AFT-MX-6E* foi um ensaio de fase III noutra modelo de dor aguda (artroscopia). Este estudo é um estudo de dor aguda para a dor ligeira a moderada, pois a artroscopia é um pequeno procedimento cirúrgico que resulta em pouca dor contínua e, na realidade, como discutido em seguida, a dor dissipa-se rapidamente. Este estudo de fase III foi concebido como uma comparação prospetiva, de grupos paralelos, em dupla ocultação e com placebo da eficácia clínica e da segurança da associação de dose fixa (2 comprimidos, cada comprimido contendo 500 mg de paracetamol e 150 mg de ibuprofeno) com os seus componentes individuais (1000 mg de paracetamol ou 300 mg de ibuprofeno) e com o placebo em 300 doentes que sofriam de dor moderada a intensa após artroscopia do joelho.

O estudo *AFT-MX6* foi outro ensaio de fase III, controlado por placebo, prospetivo, aleatorizado, em dupla ocultação e de esquema paralelo com um seguimento de segurança no dia 30. Foram elegíveis para este estudo participantes de ambos os sexos, com idades dos 18 aos 60 anos, submetidos a remoção cirúrgica de pelo menos dois terceiros molares afetados. O parâmetro de avaliação final primário de eficácia foi a soma ajustada em função do tempo das diferenças de intensidade da dor em relação ao valor basal ao longo de um período de 48 horas. Foi utilizada interpolação linear para estimar os valores esporádicos em falta. O consumo de medicação de resgate foi tido em consideração na análise do parâmetro de avaliação final primário, transportando a pontuação na EVA da dor pré-resgate. Os resultados demonstraram que a associação proporcionou um alívio da dor significativamente maior do que qualquer um dos componentes em monoterapia ( $p < 0,001$ ). O tempo mediano até um alívio perceptível da dor foi significativamente mais curto para a associação do que para o ibuprofeno e o placebo ( $p < 0,05$ ) e não significativo para a comparação com o paracetamol.

Determinados membros do CHMP manifestaram algumas preocupações relativamente ao facto de a superioridade demonstrada ser limitada a um modelo da dor pós-operatória (extração de molares), de outro estudo pivô não ter conseguido demonstrar a superioridade da associação noutra modelo da dor (artroscopia) e de não estarem disponíveis provas da superioridade no tratamento da dor ligeira. Para a dor moderada, os benefícios da quantidade relativamente pequena de ibuprofeno também não foram demonstrados de um modo robusto.

O CHMP observou as preocupações desses membros, mas concordou que, globalmente, a eficácia da associação para o uso de curta duração de 3 dias tinha sido demonstrada.

#### Segurança clínica

O paracetamol e o ibuprofeno são dois compostos analgésicos com longos antecedentes de utilização clínica e ambos demonstraram ser seguros e bem tolerados nas doses diárias máximas

recomendadas. As dosagens utilizadas na associação de dose fixa proposta encontram-se bem dentro do intervalo de doses recomendadas, em particular no que respeita à dose de ibuprofeno.

Os ensaios clínicos com a associação de dose fixa também não indicaram nenhum outro efeito indesejável para além dos conhecidos para o paracetamol em monoterapia ou o ibuprofeno em monoterapia. O requerente também observou que os RPS que abrangem mais de 89 milhões de comprimidos de utilização no mercado não sugerem nenhum risco adicional ou inesperado. Os RPS cobrem indubitavelmente uma variedade de idades e utilizações com base na experiência real no mercado. Por conseguinte, o risco do uso prolongado da associação de dose fixa e de paracetamol ou ibuprofeno em monoterapia deverá ter um perfil benefício-risco semelhante.

Além disso, num estudo populacional que incluiu 1,2 milhões de doentes, cujo objetivo consistia em avaliar e comparar o risco de resultados de segurança específicos em doentes aos quais foram prescritos concomitantemente ibuprofeno e paracetamol com o dos doentes aos quais foi prescrito ibuprofeno ou paracetamol em monoterapia, concluiu-se que o risco conhecido dos resultados de segurança examinados não parece ser modificado pelo uso concomitante de ibuprofeno e paracetamol em comparação com os componentes em monoterapia. Os resultados de segurança avaliados foram acontecimentos gastrointestinais superiores, enfarte do miocárdio, AVC, insuficiência renal (excluindo a crónica), insuficiência cardíaca congestiva, sobredosagem intencional ou acidental, comportamento suicida e mortalidade. Em conclusão, os resultados de segurança examinados foram consistentes para o uso concomitante de ibuprofeno e paracetamol em comparação com paracetamol ou ibuprofeno em monoterapia.

Os riscos de segurança importantes associados ao uso prolongado de paracetamol e ibuprofeno são bem conhecidos: hepatotoxicidade, ulceração péptica e hemorragia gastrointestinal, nefrotoxicidade, efeitos cardíacos, cardiovasculares e cerebrovasculares. O requerente forneceu uma revisão abrangente dos dados de segurança quer dos estudos submetidos quer dos dados globais dos estudos agrupados, incluindo a exposição da associação em doentes idosos. O requerente apresentou uma estratégia de pesquisa na literatura. Com base nos dados clínicos fornecidos pelo requerente, não foram identificadas novas questões de segurança. A incidência de acontecimentos adversos foi a esperada e, na maior parte dos casos, envolve o trato gastrointestinal. Mais importante ainda, isto é consistente com a experiência pós-comercialização do uso da associação quer a nível mundial quer nos países da UE. O CHMP solicitou que, especificamente para as populações especiais de doentes com insuficiência hepática ou renal, as advertências relacionadas com o uso do paracetamol estejam todas em linha com as advertências existentes na informação do medicamento de cada componente, para completude da informação de segurança.

Durante a discussão do CHMP, os membros expressaram opiniões divergentes baseadas, sobretudo, no potencial para riscos aumentados de acontecimentos adversos raros, mas graves, resultantes do sobretratamento, na incerteza existente nalgumas populações tratadas, no facto de os benefícios esperados não serem considerados suficientes para aceitar esses riscos aumentados e no facto de não terem sido fornecidas provas para sustentar a necessidade deste medicamento ou do seu uso como primeira linha. O CHMP teve em consideração estes comentários.

O CHMP teve em consideração estes comentários e considerou que, com as alterações adicionais à informação do medicamento para a restrição do uso ao máximo de 3 dias e com os dados adicionais fornecidos para populações especiais incluindo os idosos, a segurança global desta associação de dose fixa era aceitável na indicação para o tratamento sintomático de curta duração da dor ligeira a moderada.

### Fundamentação para o uso do rácio da associação de dose fixa

A fundamentação do requerente que expôs a necessidade da associação de dose fixa no tratamento de curta duração da dor aguda foi apresentada ao CHMP.

Em primeiro lugar, as duas substâncias ativas nesta associação de dose fixa são sustentadas por amplas provas publicadas e regulamentares e por um vasto historial de eficácia e segurança.

Em segundo lugar, o rácio de paracetamol para ibuprofeno (3,3:1) é da maior importância, pois existe um efeito aditivo distinto em modelos de dor aguda e crónica que é perdido se o rácio for diminuído. O ibuprofeno é o mais seguro dos AINE e, por conseguinte, é uma escolha ideal.

Em terceiro lugar, existe uma necessidade médica de uma associação analgésica de dose fixa que não contenha um componente opioide para o alívio da dor aguda. Note-se que existe um uso significativo de associações opioides na UE. Uma variedade de artigos mostra que a adição de codeína a analgésicos não opioides comuns proporciona um alívio adicional da dor à custa da tolerabilidade, comprometendo a relação benefício-risco. Além disso, para esta associação de substâncias, não existe interferência com as suas vias metabólicas individuais e também atuam através de vias farmacológicas distintas.

Por fim, em termos de segurança, existem dados de suporte para excluir quaisquer efeitos adversos aditivos nas erosões e hemorragias gástricas quando o paracetamol é adicionado ao ibuprofeno no rácio de 3,3:1 e a eficácia proporcionada pela associação de dose fixa em relação a qualquer um dos componentes individuais não demonstra efetivamente nenhuma diminuição da tolerabilidade/segurança.

A associação de dose fixa evita a necessidade de passar para opioides com todas as suas implicações relativas à segurança e aos riscos de dependência. Isto é significativo, pois existem preocupações crescentes relacionadas com as questões de segurança associadas a opioides, como a codeína, quando utilizados em adição ao paracetamol. Por conseguinte, a associação proposta constitui uma opção terapêutica alternativa a essas associações à base de opioides. Vale a pena observar que a indicação procurada é para a exposição de curto prazo (3 dias).

O CHMP considerou aceitável esta justificação do requerente, já que a necessidade da associação de dose fixa no tratamento de curta duração da dor aguda é aceitável por vários motivos.

### Gestão dos riscos

Este medicamento já foi autorizado durante a primeira e segunda fases do procedimento descentralizado como medicamento sujeito a receita médica em muitos países da UE.

Todos os riscos associados ao uso prolongado foram identificados como preocupações de segurança no atual plano de gestão dos riscos. Esses riscos são bem conhecidos e são controlados por práticas de farmacovigilância de rotina que o CHMP aprovou.

O uso de curta duração (máx. de 3 dias) desta associação de dose fixa foi recomendado pelo CHMP e aceite pelo requerente. Pertinentemente, foram fornecidas instruções na secção de posologia e advertências relativas à duração de utilização na informação do medicamento.

O requerente observou que o uso prolongado excedendo o período recomendado de três dias só é possível de acordo com o critério e a vigilância atenta de um profissional de saúde, que deve garantir o uso racional e responsável do medicamento, considerar os benefícios face aos riscos e examinar o doente para avaliação do efeito, dos efeitos secundários e da necessidade de continuar. Dado que o uso da associação de dose fixa proposta é recomendado durante não mais de 3 dias, o potencial para o uso prolongado é largamente mitigado. A vasta experiência pós-comercialização em países fora da UE indica que é improvável que o potencial para uso prolongado se materialize.

Por conseguinte, esse potencial não tem virtualmente nenhum impacto no estatuto de benefício-risco do medicamento.

No potencial de medicação sem a supervisão de um profissional de saúde, uma possível medida adicional de minimização do risco será a restrição do tamanho da embalagem para não exceder a dose diária máxima recomendada de 3000/900 mg de paracetamol/ibuprofeno (6 comprimidos) durante um período máximo de três dias.

Foi submetido um plano de gestão dos riscos de acordo com o anteriormente indicado.

### **Avaliação benefício-risco**

O paracetamol e o ibuprofeno são dois compostos analgésicos com longos antecedentes de utilização clínica e ambos demonstraram ser seguros e bem tolerados nas doses diárias máximas recomendadas. As dosagens utilizadas na associação de dose fixa proposta encontram-se bem dentro do intervalo de doses recomendadas, em particular no que respeita à dose de ibuprofeno.

Durante o processo de revisão, a superior eficácia da associação de dose fixa foi comparada com cada componente em monoterapia. Os dados obtidos no estudo AFT-MX-1 são reforçados pelo estudo de eficácia de fase III de grandes dimensões AFT-MX-6. Os resultados do estudo AFT-MX-6 são consistentes com os do estudo AFT-MX-1, o que, na realidade, reforça ainda mais a validade dos resultados do estudo AFT-MX-1. Apesar da descrição não sistemática da dor das avaliações da EVA, a duração da dor durante a qual os participantes avaliaram a sua dor foi semelhante entre os grupos, possibilitando desse modo uma comparação padronizada.

No que respeita à segurança desta associação de dose fixa, na sequência da avaliação dos dados dos ensaios clínicos, bem como dos RPS e de uma extensa pesquisa da literatura publicada, concluiu-se que os resultados de segurança conhecidos são os esperados do uso concomitante de ibuprofeno e paracetamol em comparação com os componentes em monoterapia. Os resultados de segurança avaliados foram acontecimentos gastrointestinais superiores, enfarte do miocárdio, AVC, insuficiência renal (excluindo a crónica), insuficiência cardíaca congestiva, sobredosagem intencional ou acidental, comportamento suicida e mortalidade. Quando comparados com utilizadores anteriores, relativamente à maioria dos resultados de segurança, os utilizadores atuais de paracetamol e ibuprofeno concomitantes apresentaram taxas relativas situadas entre as registadas pelos utilizadores atuais de ibuprofeno em monoterapia e paracetamol em monoterapia. Em conclusão, o risco conhecido dos resultados de segurança examinados não parece ser modificado pelo uso concomitante de ibuprofeno e paracetamol em comparação com paracetamol ou ibuprofeno em monoterapia.

O CHMP avaliou os dados disponíveis e os dados de suporte adicionais da literatura para corroborar o uso desta associação no tratamento de curta duração da dor. Globalmente, os dados demonstraram que o uso da associação de paracetamol e ibuprofeno nas doses em causa é seguro e eficaz na indicação, duração de utilização e população, incluindo os idosos, previstas. Em particular, a associação não apresenta os riscos de abuso e uso incorreto dos opioides. Na ausência desta associação de dose fixa, a medicação de resgate para a dor resulta na utilização de opioides. O uso da associação fixa dará tempo quer aos doentes quer aos médicos antes do recurso a um medicamento que contenha um opioide.

O CHMP também recomendou o uso de curta duração (máx. de 3 dias) desta associação de dose fixa. Foram fornecidas instruções na secção de posologia e advertências relativas à duração de utilização na informação do medicamento.

### **Relação benefício-risco global**

Tendo considerado todos os dados submetidos pelo requerente, o CHMP considerou que a relação benefício-risco foi adequadamente demonstrada. O CHMP entendeu que a relação benefício-risco

da associação de dose fixa Paracetamol/ibuprofeno 500 mg/150 mg comprimidos revestidos por película e nomes associados é considerada favorável quando utilizada de acordo com os termos da informação do medicamento.

### ***Fundamentos para o parecer do CHMP***

Considerando o seguinte:

- O Comité considerou a notificação da consulta iniciada pelo Reino Unido, nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, baseada no facto de a França, a Alemanha, a Espanha e os Países Baixos considerarem que a concessão da Autorização de Introdução no Mercado constituiria um potencial risco grave para a saúde pública.
- O Comité analisou todos os dados submetidos pelo requerente em suporte da eficácia da associação de dose fixa Paracetamol/ibuprofeno 500 mg/150 mg comprimidos revestidos por película e nomes associados no tratamento sintomático de curta duração da dor ligeira a moderada.
- O Comité entende que os dados disponíveis corroboram a eficácia da associação de dose fixa Paracetamol/ibuprofeno 500 mg/150 mg comprimidos revestidos por película e nomes associados no tratamento sintomático de curta duração da dor ligeira a moderada.
- O Comité entende também que foi incluída informação adequada para minimizar qualquer risco de utilização fora da duração de utilização recomendada máxima de 3 dias na informação do medicamento proposta e no plano de gestão dos riscos atualizado a este respeito. Além disso, a informação de segurança sobre populações especiais, incluindo idosos, doentes com insuficiência hepática e doentes com insuficiência renal, foi reforçada de modo a refletir as advertências relacionadas com o uso dos componentes em monoterapia.
- O Comité concluiu, por maioria, que a relação benefício-risco deste medicamento no tratamento sintomático de curta duração da dor ligeira a moderada é favorável.

Tendo considerado o acima exposto, o CHMP recomendou, por maioria, a concessão da Autorização de Introdução no Mercado, para a qual o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo foram alterados seguindo a versão final redigida durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III para a associação de dose fixa Paracetamol/ibuprofeno 500 mg/150 mg comprimidos revestidos por película e nomes associados. (Ver Anexo I).