

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Vale Pharmaceuticals lämnade in en ansökan till Förenade kungariket enligt det decentraliserade förfarandet för paracetamol 500 mg och ibuprofen 150 mg i fast doskombination den 27 mars 2015.

Referensmedlemsstaten är Förenade kungariket och de berörda medlemsstaterna är Belgien (BE), Frankrike (FR), Irland (IE), Kroatien (HR), Luxemburg (LU), Nederländerna (NL), Portugal (PT), Spanien (ES), Tyskland (DE) och Österrike (AT).

De decentraliserade förfarandena UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC och UK/H/6176/001/DC inleddes den 23 juli 2015. Större problem med effekten och säkerheten som togs upp av flera berörda medlemsstater förblev olösta och ansågs vara en potentiell allvarlig folkhälsorisk, varför förfarandet hänvisades till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)) i enlighet med artikel 29.1 i direktiv 2001/83/EG. Eftersom ingen överenskommelse hade nåtts vid CMD(h):s förfarande hänsköts ärendet till CHMP.

Den 21 oktober 2016 inledde därför referensmedlemsstaten Förenade kungariket ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG då dessa frågor ansågs utgöra en potentiell allvarlig folkhälsorisk.

De större problemen utgjorde grunden för hänskjutningen till CHMP och bestod av att syftet med den fasta doskombinationen inte anses motiverad, att den extra nyttan med denna nya fasta doskombination jämfört med monokomponenterna inte har påvisats och att ingen godtagbar säkerhetsprofil har visats för den nya fasta doskombinationen.

Klinisk effekt

Sökanden lämnade in följande huvudstudier till stöd för ansökan om godkännande för försäljning.

Studie AFT-MX-1 var en pivotal fas III-studie med en prospektiv, dubbelblind parallellgruppsjämförelse av den analgetiska effekten av en kombination av paracetamol och ibuprofen, paracetamol som enda läkemedel, eller ibuprofen som enda läkemedel hos patienter med postoperativ smärta. Dess mål var att jämföra de analgetiska effekterna och säkerheten av paracetamol och ibuprofen kombinerat med paracetamol som enda läkemedel eller ibuprofen som enda läkemedel hos vuxna med postoperativ smärta. Resultaten visade att kombinationen av paracetamol och ibuprofen gav en större analgetisk effekt än samma dos av ibuprofen som enda läkemedel. Det primära målet visade att kombinationen var statistiskt överlägsen de enskilda aktiva substanserna. De sekundära analyserna visade att det antingen inte fanns någon skillnad eller en fördel för kombinationen.

Studie AFT-MX-3 var en dos-responsstudie och en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad, parallellgruppsjämförelse av effekterna av paracetamol och ibuprofen i olika kombinationsdoser och placebo hos deltagare med smärta efter utdragning av 2 till 4 tredje molarer. Dess mål var att jämföra tidsjusterade SPID (sammanlagda skillnader i smärtintensiteten, "Summed Pain Intensity Differences") från baseline av smärtintensitetsvärden av VAS (visuell analog smärta, "Visual Analogue Pain") upp till 24 timmar efter studieläkemedlets första dos bland de fyra behandlingsgrupperna för att bestämma formen av dos-responsförhållande. Resultaten visade att medelvärdena av tidsjusterade SPID i placebogruppen (medelvärde = 6,63, SD = 19,79) är signifikant lägre än såväl det i den kombinerade ¼-dosgruppen (medelvärde = 19,25, SD = 19,99), den kombinerade ½-dosgruppen (medelvärde = 20,44, standardavvikelse (SD) = 20,78) som den kombinerade fulldosgruppen (medelvärde = 20,12, SD = 18,01). I studien

visade sig alla aktiva substanser vara statistiskt överlägsna placebo. De verkar alla likna varandra numeriskt, men ingen formell jämförelse har gjorts mellan de aktiva substanserna.

Studie AFT-MX-4 var en utforskande fas II-studie med en dubbelblind, randomiserad parallellgruppsjämförelse av effekterna av paracetamol och ibuprofen kombinerat med paracetamol, låg och hög dos av ibuprofen på patienter med smärta till följd av osteoartrit i knät, och en 12 månaders öppen förlängning. Dess mål var att jämföra den analgetiska effekten och kliniska säkerheten av kombinationen (paracetamol 500 mg och ibuprofen 150 mg) med de tre andra behandlingsgrupperna (paracetamol 500 mg; låg dos av ibuprofen 150 mg; hög dos av ibuprofen 300 mg) hos patienter med smärtsam osteoartrit i knät. Denna utforskande fas II-studie har visat att kombinationen är effektiv vid osteoartritisk smärta.

Studie AFT-MX-6E var en fas III-prövning i en annan modell för akut smärta (artroskopi). Denna studie är en akut smärtstudie för lindrig till måttlig smärta eftersom artroskopi är ett mindre kirurgiskt ingrepp som leder till lite pågående smärta vilken snabbt försvinner, såsom diskuteras nedan. Denna fas III-studie var utformad som en prospektiv, parallellgrupps, dubbelblind placebojämförelse av den kliniska effekten och säkerheten av en fast doskombination (2 tabletter, där varje tablett innehåller 500 mg paracetamol och 150 mg ibuprofen) med dess enskilda komponenter (antingen 1 000 mg paracetamol eller 300 mg ibuprofen) och med placebo hos 300 patienter med måttlig till svår smärta till följd av postartroskopisk knäoperation.

Studie AFT-MX6 var en annan placebokontrollerad, prospektiv, randomiserad, dubbelblind, parallellutformad fas III-prövning med en säkerhetsuppföljning på dag 30. Manliga och kvinnliga deltagare i åldern 18 och 60 år som genomgick kirurgisk utdragning av minst två påverkade tredje molarer bedömdes komma ifråga för denna studie. Det primära effektmåttet var den tidsjusterade summan av skillnader i smärtintensitet från baseline under 48 timmar. Linjär interpolering användes för att uppskatta intermittent saknade värden. Hänsyn togs till intag av akutmedicin i analysen av primärt effektmått genom att det förakuta VAS-smärtvärdet införlivades. Resultaten visade att kombinationen gav en signifikant större smärtlindring än någon av monokomponenterna ($p < 0,001$). Mediantiden till mätbar smärtlindring var signifikant kortare för kombinationen än för ibuprofen och placebo ($p < 0,05$) och icke-signifikant för jämförelsen med paracetamol.

CHMP:s ledamöter har uttryckt vissa farhågor över att den påvisade överlägsenheten var begränsad till en enda postoperativ smärtmodell (molarextraktion), där en annan pivotal studie inte lyckades påvisa relationens överlägsenhet i en annan smärtmodell (artroskopi) och att tillgängliga bevis för överlägsenhet saknades vid behandlingen av lindrig smärta. Vad gäller måttlig smärta framkom heller inga påtagliga bevis för nyttan med den relativt lilla mängden ibuprofen.

CHMP noterade farhågorna från dessa ledamöter, men enades om att kombinationens effekt under den korta användningstiden på 3 dagar totalt sett har påvisats.

Klinisk säkerhet

Paracetamol och ibuprofen är två analgetiska föreningar med lång klinisk användning, och båda har visats vara säkra och väl tolererade vid de högsta rekommenderade dagliga doserna. De dosstyrkor som används i den föreslagna fasta doskombinationen ligger väl inom det rekommenderade dosintervallet, särskilt dosen av ibuprofen.

Kliniska prövningar med den fasta doskombinationen har heller inte indikerat andra biverkningar än de som är kända för paracetamol som enda läkemedel eller ibuprofen som enda läkemedel. Sökanden noterade även att PSUR-rapporterna som täcker över 89 miljoner tabletter på marknaden inte har indikerat några ytterligare eller oväntade risker. PSUR-rapporterna skulle utan tvekan täcka många olika åldersgrupper och användningar grundat på faktisk marknadserfarenhet. Risken av långvarig användning av den fasta doskombinationen och paracetamol eller ibuprofen som enda läkemedel bör därför ha en liknande nytta-riskprofil.

I en studie med en population på 1,2 miljoner patienter, vars syfte var att utvärdera och jämföra risken av specifika säkerhetsutfall för patienter som ordinerar ibuprofen och paracetamol samtidigt med dem för patienter som ordinerar ibuprofen eller paracetamol som enda läkemedel, fann man dessutom att den kända risken av de undersökta säkerhetsutfallen inte verkar förändras vid samtidig användning av ibuprofen och paracetamol jämfört med monokomponenterna som enda läkemedel. De undersökta säkerhetsutfallen rörde sig om biverkningar från mag-tarmkanalens övre del, hjärtinfarkt, stroke, njursvikt (förutom kronisk), kronisk hjärtinsufficiens, avsiktliga eller oavsiktliga överdoser, självmordsbeteende och mortalitet. Sammanfattningsvis var de undersökta säkerhetsutfallen vid samtidig användning av ibuprofen och paracetamol likartade med paracetamol eller ibuprofen som enda läkemedel.

Den viktiga säkerhetsrisken vid långvarig användning av paracetamol och ibuprofen är välkänd och är hepatotoxicitet, peptiskt ulcus och gastrointestinal blödning, nefrotoxicitet, kardiella, kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter. Sökanden lämnade in en fullständig översyn av säkerhetsuppgifterna både från de inlämnade studierna och från totala samlade studiedata, inräknat exponeringen av äldre patienter för kombinationen. Sökanden lade fram sin litteratursökningsstrategi. Inga nya säkerhetsproblem har identifierats att döma av kliniska uppgifter från sökanden. Biverkningsincidensen är som förväntad och innefattar oftast mag-tarmkanalen. Detta överensstämmer även med erfarenheten av användningen av kombinationen efter godkännandet för försäljning, både globalt och inom EU-länderna. För de speciella populationer som består av patienter med lever- och njursvikt begärde CHMP specifikt att varningarna för användning av paracetamol ska överensstämma med de befintliga varningarna i monokomponentens produktinformation, för säkerhetsinformationens fullständighet.

Under CHMP:s diskussioner uttryckte ledamöterna avvikande åsikter, främst vad gäller potentialen för ökade risker för sällsynta men svåra biverkningar till följd av överbehandling, osäkerhet i vissa behandlade patientgrupper, att den förväntade nyttan inte anses tillräcklig för att acceptera denna förhöjda risk och att inga bevis lämnats till stöd för behovet av denna produkt eller dess användning som första linjens behandling. CHMP tog hänsyn till dessa kommentarer.

CHMP tog hänsyn till dessa kommentarer och fann med de kompletterande ändringarna av produktinformationen för restriktion av användningen till högst 3 dagar och de kompletterande uppgifterna för speciella populationer, inräknat äldre, att den totala säkerheten för denna fasta doskombination kan godtas vid indikationen kortvarig symtomatisk behandling av lindrig till måttlig smärta.

Motivering för att använda det fasta doskombinationsförhållandet

Sökandens motivering för behovet av den fasta doskombinationen vid kortvarig behandling av akut smärta lades fram för CHMP.

För det första stöds de två aktiva substanserna i denna fasta doskombination av omfattande uppgifter i publikationer och från tillsynsmyndigheter och av deras kända effekt och säkerhet.

För det andra är förhållandet mellan paracetamol och ibuprofen (3.3:1) av största vikt eftersom det finns en tydlig additiv effekt i modellen för både akut och kronisk smärta, vilken förloras om förhållandet minskas. Ibuprofen är den säkraste icke-steroida antiinflammatoriska substansen (NSAID) och därför ett optimalt val.

För det tredje finns det ett medicinskt behov av analgetika i nya fasta doskombinationer som inte innehåller en opioidkomponent för lindring av akut smärta. Det noteras att opioidkombinationer används flitigt inom EU. Många olika rapporter visar att tillägget av kodein till vanliga icke-opioidanalgetika ger ytterligare smärtlindring till priset av tolerabiliteten, vilket äventyrar nytta-riskförhållandet. För denna substanskombination finns det vidare ingen interferens med de

enskilda metabola reaktionsvägarna, och de verkar även genom olika farmakologiska reaktionsvägar.

Vad gäller säkerheten finns det slutligen understödande data för att utesluta eventuellt additiva biverkningar på gastriska erosioner och blödningar vid tillägg av paracetamol till ibuprofen i förhållandet 3.3: 1, och den effekt som den fasta doskombinationen ger över någon av de enskilda komponenterna visar på en eventuellt sänkt tolerabilitet/säkerhet.

Med den fasta doskombinationen undviks behovet att byta till opioider med alla dess följder för säkerheten och riskerna för missbruk. Detta är signifikant till följd av de tilltagande farhågorna över säkerhetsproblemen i samband med opioider såsom kodein vid användning som tillägg till paracetamol. Den föreslagna kombinationen ger därför ännu ett behandlingsalternativ till dessa opioidbaserade kombinationer. Det är värt att notera att den sökta indikationen gäller kortvarig (3 dagars) exponering.

CHMP accepterade denna motivering från sökanden för behovet av den fasta doskombinationen för kortvarig behandling av akut smärta och finner den godtagbar av flera skäl.

Riskhantering

Detta läkemedel har redan godkänts som receptbelagt läkemedel i många EU-länder under det decentraliserade förfarandets första och andra stadier.

Alla de risker som förknippas med långvarig användning har fastställts som säkerhetsproblem i den aktuella riskhanteringsplanen. Dessa risker är välkända och kontrolleras av rutinmässiga förfaranden för säkerhetsövervakning som CHMP har godkänt.

Kortvarig användning (högst 3 dagar) av denna fasta doskombination har rekommenderats av CHMP och accepteras av sökanden. Anvisningar tillhandahålls på lämpligt sätt i doseringsavsnittet liksom varningar avseende användningstiden i produktinformationen.

Sökanden noterade att användning under längre tid än den rekommenderade perioden på tre dagar bara får ske efter hälso- och sjukvårdspersonalens omdöme och noga övervakning, vilka ska säkerställa att läkemedlet används rationellt och ansvarsfullt, väga nyttan mot riskerna och bedöma patienten för att utvärdera effekten, biverkningarna och behovet av fortsatt behandling. Eftersom den föreslagna fasta doskombinationen rekommenderas för användning under högst 3 dagar, har potentialen för långvarig användning till stor del kompenseras. Att döma av den omfattande erfarenheten efter godkännandet för försäljning i länder utanför EU förverkligas troligen inte potentialen för långvarig användning. Denna potential har därför knappast någon effekt på läkemedlets nytta-riskförhållande.

I potentialen för medicinering utan hälso- och sjukvårdspersonalens övervakning skulle ytterligare en åtgärd för riskminimering kunna vara begränsning av förpackningsstorleken så att denna inte överskrider den högsta rekommenderade dagliga dosen på 3 000 mg/900 mg paracetamol/ibuprofen (6 tabletter) under högst tre dagar.

En riskhanteringsplan har lämnats in i enlighet med ovan.

Bedömning av nytta-riskförhållandet

Paracetamol och ibuprofen är två analgetiska föreningar med lång klinisk användning, och båda har visats vara säkra och väl tolererade vid de högsta rekommenderade dagliga doserna. De dosstyrkor som används i den föreslagna fasta doskombinationen ligger väl inom det rekommenderade dosintervallet, särskilt dosen av ibuprofen.

Under granskningsförfarandet jämfördes den fasta doskombinationens överlägsna effekt med varje monokomponent. Uppgifterna från AFT-MX-1 förstärks av den stora fas III-effektstudien AFT-MX-6.

Resultaten från AFT-MX-6 överensstämmer med AFT-MX-1 som faktiskt förstärker AFT-MX-1-resultatens validitet. Trots VAS-bedömningarnas icke-systematiska smärtrapportering, var smärtdurationen över vilken patienterna bedömde sin smärta lika mellan grupperna, vilket möjliggör en standardiserad jämförelse.

Vad gäller denna fasta doskombinations säkerhet drog man, efter bedömning av uppgifterna i de kliniska prövningarna liksom PSUR och en omfattande sökning i den publicerade litteraturen, slutsatsen att de kända säkerhetsutfallen förväntas vid samtidig användning av ibuprofen och paracetamol jämfört med monokomponenterna som enda läkemedel. De undersökta säkerhetsutfallen rörde sig om biverkningar från mag-tarmkanalens övre del, hjärtinfarkt, stroke, njursvikt (förutom kronisk), kronisk hjärtinsufficiens, avsiktliga eller oavsiktliga överdoser, självmordsbeteende och mortalitet. När jämförelse drogs med tidigare användare hade nuvarande användare av samtidigt administrerat paracetamol och ibuprofen, för de flesta säkerhetsutfall, relativa frekvenser mellan dem som ses för nuvarande användare av ibuprofen som enda läkemedel och paracetamol som enda läkemedel. Sammanfattningsvis verkar inte den kända risken av de undersökta säkerhetsutfallen att modifieras av samtidig användning av ibuprofen och paracetamol jämfört med paracetamol eller ibuprofen som enda läkemedel.

CHMP bedömde de tillgängliga uppgifterna och de kompletterande understödjande uppgifterna från litteraturen till stöd för användningen av denna kombination vid kortvarig behandling av smärta. Totalt sett visade uppgifterna att användningen av kombinationen av paracetamol och ibuprofen vid de givna doserna är säker och effektiv vid den avsedda indikationen, användningstiden och populationen, inräknat äldre. Kombinationen saknar i synnerhet riskerna för missbruk och felaktig användning med opioider. I frånvaro av denna fasta doskombination leder akutmedicinering för smärta istället till att opioider används. Användningen av den fasta kombinationen ger både patienter och läkare tid innan en opioid-innehållande produkt behöver användas.

CHMP rekommenderade även kortvarig användning (under högst 3 dagar) av denna fasta doskombination. Anvisningar tillhandahölls i doseringsavsnittet liksom varningar avseende användningstiden i produktinformationen.

Totalt nytta-riskförhållande

Efter att ha övervägt samtliga uppgifter som lämnats in av sökanden, fann CHMP att nytta-riskförhållandet var tillräckligt påvisat. CHMP fann att nytta-riskförhållandet för paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmdragerade tabletter och associerade namn i en fast doskombination anses gynnsamt vid användning i enlighet med villkoren i produktinformationen.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén övervägde anmälan om hänskjutning som inleddes av Förenade kungariket enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG efter att Frankrike, Tyskland, Spanien och Nederländerna fann att beviljandet av godkännandet för försäljning skulle utgöra en allvarlig folkhälsorisk.
- Kommittén granskade samtliga data som sökanden lämnat in till stöd för effekten av paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmdragerade tabletter och associerade namn i fast doskombination vid kortvarig symptomatisk behandling av lindrig till måttlig smärta.

- Kommittén anser att de tillgängliga uppgifterna stödjer effekten av paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmdragerade tabletter och associerade namn i fast doskombination vid kortvarig symtomatisk behandling av lindrig till måttlig smärta.
- Kommittén anser även att tillräcklig information för att minimera all eventuell risk av användningen utanför den rekommenderade användningstiden på högst 3 dagar i detta hänseende har inkluderats i den föreslagna produktinformationen och i den uppdaterade riskhanteringsplanen. Dessutom har säkerhetsinformationen om speciella populationer, inräknat äldre och patienter med lever- och njursvikt, förstärkts för att återspegla varningarna avseende monokomponentanvändning.
- Kommittén beslutade med majoritet att nytta-riskförhållandet för detta läkemedel vid kortvarig symtomatisk behandling av lindrig till måttlig smärta är gynnsamt.

Efter att ha övervägt detta rekommenderade CHMP med majoritet att godkännandet för försäljning beviljas, för vilket produktresumén, märkningen och bipacksedeln ändrades efter den slutversion som uppnåddes under samordningsgruppens förfarande enligt bilaga III för paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmdragerade tabletter och associerade namn i fast doskombination (se bilaga I).