

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Denne procedure vedrører en ansøgning indgivet i henhold til artikel 10b i direktiv 2001/83/EF (kombinationslægemiddel med fast dosis).

Rambis og relaterede navne er en hård kapsel indeholdende ramipril og bisoprololfumarat i styrker på henholdsvis 2,5 mg + 1,25 mg, 2,5 mg + 2,5 mg, 5 mg + 2,5 mg, 5 mg + 5 mg, 10 mg + 5 mg og 10 mg + 10 mg.

Ramiprilat, den aktive metabolit af prodrug ramipril, hæmmer enzymet dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymer: angiotensinkonverterende enzym, kininase II). I plasma og væv katalyserer dette enzym omdannelsen af angiotensin I til det aktive vasokonstriktor-stof angiotensin II samt nedbrydningen af den aktive vasodilatatorbradykinin. Nedsat dannelse af angiotensin II og hæmning af nedbrydningen af bradykinin medfører vasodilatation. Da angiotensin II også stimulerer frigivelsen af aldosteron, medfører ramiprilat en reduktion i aldosteronsekretionen.

Bisoprolol er et stærkt beta1-selektivt adrenoceptor-blokerende stof, der mangler intrinsisk stimulerende og relevant membranstabiliserende aktivitet. Det har kun lav affinitet til beta2-receptoren for de glatte muskler i bronkier og blodkar og til de beta2-receptorer, der påvirker den metaboliske regulering. Derfor forventes bisoprolol generelt ikke at påvirke strømningsmodstanden i luftvejene og beta2-medierede metaboliske virkninger. Dets beta1-selektivitet rækker ud over det terapeutiske dosisinterval.

I forbindelse med indbringelsen for CHMP blev det til at begynde med foreslået at indicere Rambis og relaterede navne til:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

Substitutionsbehandling ved kronisk koronarsyndrom (hos patienter med tidligere hjerteinfarkt og/eller revaskularisering) og/eller kronisk hjerterinsufficiens med reduceret systolisk venstre ventrikel-funktion hos voksne patienter, der er tilstrækkeligt kontrolleret med ramipril og bisoprolol givet samtidigt på samme dosisniveau.

- 2,5 mg + 2,5 mg, 5 mg + 2,5 mg, 5 mg + 5 mg, 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg:

Substitutionsbehandling til behandling af hypertension, hypertension med samtidigt eksisterende kronisk koronarsyndrom (hos patienter med tidligere hjerteinfarkt og/eller revaskularisering) og/eller kronisk hjerterinsufficiens med reduceret systolisk venstre ventrikel-funktion hos voksne patienter, der er tilstrækkeligt kontrolleret med ramipril og bisoprolol givet samtidigt på samme dosisniveau.

Som beskrevet nedenfor er disse indikationer imidlertid ikke helt i overensstemmelse med de godkendte monokomponentprodukter Tritace og Concor, da "kronisk koronarsyndrom" ikke afspejles i ordlyden af indikationen for monokomponentprodukter.

I henhold til Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (EMA/CHMP/158268/2017, herefter benævnt "FDC-retningslinje") gælder følgende krav for et substitutionsscenario (hvor kombinationslægemidlet med fast dosis er beregnet til anvendelse hos patienter, der allerede er stabiliseret på optimale doser af kombinationen af de samme, men separat administrerede aktive stoffer, som tages med samme dosisinterval og på samme tidspunkt):

1. Begrundelse for det farmakologiske og medicinske rationale for kombinationen (herunder dokumentation for klinisk anvendelse af relevante lægemidler i kombination, enten gennem kliniske undersøgelser eller offentliggjort litteratur eller en kombination af disse).

2. Fastlæggelse af evidensgrundlaget for:

- a. alle aktive stoffers relevante bidrag til den ønskede terapeutiske virkning (virkning og/eller sikkerhed)
- b. positivt benefit/risk-forhold for alle dosis- og styrkekombinationer, der er tilgængelige til den tilsigtede indikation.

Terapeutiske retningslinjer bør tages i betragtning ved identifikationen af den population, der har behov for kombinationslægemidlet med fast dosis. Det foreliggende evidensgrundlag og indikationerne for monoterapierne vil være afgørende for den tilsigtede terapeutiske indikation.

3. Påvisning af, at den forelagte evidens er relevant for det kombinationslægemiddel med fast dosis, som ansøgningen vedrører (herunder påvisning af tilsvarende farmakokinetisk adfærd, sædvanligvis ved påvisning af bioækvivalens, med henblik på at forbinde de data, der er opnået ved kombineret anvendelse af individuelle aktive lægemiddelstoffer, med anvendelsen af kombinationslægemidlet med fast dosis).

Ansøgeren fremlagde følgende data, på grundlag af hvilke kriterium 1 og 3 i ovennævnte FDC-retningslinje blev anset for at være opfyldt:

- Påvisning af fravær af lægemiddelinteraktioner.
- Anbefalinger vedrørende kombineret brug fra de aktuelle terapeutiske retningslinjer.
- Data for samtidig ordinerings til dokumentation af samtidig anvendelse fra Polen, Italien og Tyskland.
- Påvisning af tilsvarende farmakokinetisk adfærd (bioækvivalensundersøgelse) for kombinationslægemidlet med fast dosis i forhold til de enkelte aktive stoffer taget samtidigt.

Ansøgeren fremlagde desuden følgende litteratur- og kliniske data til støtte for kriterium 2, som referencemedlemsstaten (PL), men ikke den berørte medlemsstat (CZ), anså for tilstrækkelige:

- Offentliggjorte undersøgelser, der påviser virkningen/sikkerheden af begge monokomponenter som monoterapi, eller om virkningen/sikkerheden af andre kombinationer af de aktive stoffer fra de samme klasser, dvs. betablokkere og angiotensinkonverterende (ACE)-hæmmere.
- Ikke-interventionel observationsundersøgelse (NT-RAM-BIS-01-19/02) udført af ansøgeren.
- Metaanalyse (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) af seks ikke-interventionelle observationsundersøgelser udført af ansøgeren.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Denne indbringelsesprocedure i henhold til artikel 29, stk. 4, vedrører en ansøgning om en kombination af Rambis med fast dosis (ramipril/bisoprolol 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg) hårde kapsler og relaterede navne, der er indgivet i henhold til artikel 10b i direktiv 2001/83/EF efter den decentrale procedure.

Ramipril/bisoprolol 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg og 10 mg/10 mg er godkendt på grundlag af samme dossier som parallelle ansøgninger.

I henhold til FDC-retningslinjen skal der fremlægges dokumentation for den kliniske anvendelse af relevante kombinationslægemidler enten gennem kliniske undersøgelser, offentliggjort litteratur eller en kombination heraf. Disse data skal underbygge rationalet for kombineret anvendelse af de aktive stoffer, men dokumentation for kombineret anvendelse alene vil ikke være tilstrækkelig til at fastslå det positive benefit/risk-forhold ved kombinationen.

Den foreslåede lægemiddelkombination med fast dosis er beregnet til substitutionsbehandling. I dette scenarie er det hensigten at anvende kombinationslægemidlet med fast dosis hos patienter, som

allerede er stabiliseret på optimale doser af kombinationen af de samme, men separat administrerede stoffer, som tages med samme dosisinterval og på samme tidspunkt. Patienterne vil ophøre med at tage lægemidler med det ene aktive stof og indlede behandling med kombinationslægemidlet med fast dosis. I den forbindelse skal de problemstillinger, der er rejst i indbringelsesproceduren, og som vedrører 1) yderligere dokumentation for, at hvert stof yder et relevant bidrag til den ønskede terapeutiske virkning (virkning/sikkerhed), og 2) at benefit/risk-forholdet for kombinationen er positivt for kombinationen til den tilsigtede indikation i overensstemmelse med retningslinjen for klinisk udvikling af kombinationslægemidler med fast dosis (EMA/CHMP/158268/2017), begrundes.

Overordnet anses samtidig anvendelse af ramipril og bisoprolol i de foreslåede indikationer for at være velbegrundet ud fra et farmakologisk og medicinsk perspektiv. De valgte styrker af det foreslåede kombinationslægemiddel med fast dosis svarer til de godkendte styrker af de to monokomponenter.

Desuden understøttes evidensen for sikkerhed (ud over begrundelsen for det farmakologiske og medicinske rationale for kombinationen) yderligere af de foreliggende data for samtidig ordinerings fra Italien, Polen og Tyskland og i overensstemmelse med retningslinjerne fra European Society of Cardiology (ESC), hvor kombination af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere og beta-adrenerge receptorantagonister anbefales til behandling af hypertension og hypertension med komorbiditet, herunder hjerteinsufficiens og hjertekransårssygdom.

Biotilgængeligheden for det foreslåede kombinationslægemiddel med fast dosis og de godkendte monokomponenter taget samtidigt blev anset for påvist, og i den DDI-undersøgelse, som ansøgeren har gennemført, blev det konkluderet, at der ikke kan forventes farmakokinetiske interaktioner mellem ramipril og bisoprolol. Disse konklusioner anses for at understøtte den kliniske sikkerhedsprofil ved kombinationslægemidlet med fast dosis.

CHMP noterede sig desuden de foreløbige resultater af en RWE-undersøgelse (Real-World Evidence), der blev udført for at vurdere virkningen af en kombinationsbehandling med ramipril/bisoprolol sammenlignet med ramipril eller bisoprolol som monoterapi hos patienter med hypertension og andre kardiovaskulære sygdomme. Da der imidlertid kun blev fremlagt en kort rapport fra undersøgelsen, og der ikke kunne drages nogen konklusion, anses de foreløbige resultater for kun at være understøttende.

Egen ikke-interventionel observationsundersøgelse (NT-RAM-BIS-01-19/0) viste forskellige begrænsninger: ingen særskilte behandlingsarme for hver styrke; patienter i bisoprolol-armen fik samtidig administreret hydrochlorthiazid eller amlodipin, hvorfor der ikke kan udelukkes en yderligere virkning, og der kan være indført bias i undersøgelsens resultater. Antallet af forsøgspersoner i bisoprolol-gruppen var lavt. Desuden var NT-RAM-BIS-undersøgelsen en undersøgelse af non-inferioritet.

Egen metaanalyse (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) af seks ikke-interventionelle observationsundersøgelser indeholdt også forskellige begrænsninger: I undersøgelserne BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 blev der ikke registreret doser af ramipril og bisoprolol. I undersøgelser med registrerede doser af antihypertensiva (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) var der ikke separate behandlingsarme for hver styrke. Mange patienter anvendte andre antihypertensiva. Der foreligger imidlertid ikke oplysninger om den samtidigt anvendte type produkter, hvorfor den yderligere virkning ikke kan udelukkes, og der kan være indført bias i undersøgelsens resultater. Virkningen (defineret som blodtryksværdier under 140 mmHg/90 mmHg) af ramipril/bisoprolol var 29,5 % (95 %-KI: 27,8-31,2) i undersøgelserne BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. Der blev ikke opnået kontrolleret hypertension i disse undersøgelser, da det gennemsnitlige systoliske blodtryk hos patienter, der blev behandlet med ramipril/bisoprolol, var 145,4±18,2 mmHg. Virkningen af ramipril/bisoprolol var 57,5 % (95 % KI: 55,1-59,8) i undersøgelserne BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Den samlede virkning af ramipril/bisoprolol i observationsundersøgelserne, der indgik i metaanalysen, var 39,7 % (95 % KI:

38,3-41,2). I denne undersøgelse mangler der en sammenligning med virkningen af monokomponenterne ramipril og bisoprolol administreret alene.

Desuden fremlagde ansøgeren oplysninger fra offentliggjorte undersøgelser, der påviste virkningen/sikkerheden af begge monokomponenter som monoterapi eller virkningen/sikkerheden af andre kombinationer af de aktive stoffer fra samme klasser, dvs. β -blokkere og ACE-hæmmere.

Som konklusion tog CHMP den forelagte metaanalyse, den ikke-interventionelle undersøgelse og de foreløbige resultater af en RWE-undersøgelse i betragtning i forbindelse med de offentliggjorte undersøgelser, der påviste virkningen/sikkerheden af begge monoterapier og virkningen/sikkerheden af andre kombinationer af de aktive stoffer fra samme klasse. Det blev erkendt, at de udførte undersøgelser havde begrænsninger (f.eks. doser, der ikke var specificeret eller ikke adskilt ved behandlingsarme; mulig konfunderende virkning af andre behandlinger; lav stikprøvestørrelse; ikke tilstrækkeligt detaljerede resultater), og at resultaterne var inkonsistente. Den additive virkning af ACE-hæmmere og betablokkere er imidlertid veletableret og dokumenteret i litteraturen samt afspejlet i klinisk praksis som illustreret i de terapeutiske retningslinjer. Skønt der ikke er fremlagt litteraturdata om kombineret anvendelse af ramipril/bisoprolol, i kombination med dataene om kombinationslægemidlet med fast dosis fra de gennemførte undersøgelser, herunder en bioækvivalensundersøgelse og en lægemiddelinteraktionsundersøgelse, vurderer CHMP derfor, at dataene gør det muligt i tilstrækkelig grad at fastslå det relevante bidrag fra hvert aktivt stof til den ønskede terapeutiske virkning (virkning/sikkerhed) og virkningen og sikkerheden af kombinationen til den tilsigtede substitutionsindikation for alle dosis- og styrkekombinationer i ansøgningen.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget vurderede alle de data, som ansøgeren havde indsendt og fremlagt ved en mundtlig redegørelse, i forhold til de indsigelser, der var rejst som en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.
- Udvalget var af den opfattelse, at der forelå et tilstrækkeligt dokumenteret evidensgrundlag, der påviste alle aktive stoffers relevante bidrag til den ønskede terapeutiske virkning og virkningen og sikkerheden af kombinationen til de tilsigtede indikationer.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Rambis og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag I til CHMP's udtalelse, under forudsætning af at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen, som fastsat i bilag III til CHMP's udtalelse.