

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Тази процедура се отнася до заявление, подадено съгласно член 10, буква б) от Директива 2001/83/ЕО (установена комбинация).

Rambis и свързаните с него имена е твърда капсула, съдържаща рамиприл и бизопролол фумарат в концентрации съответно от 2,5 mg + 1,25 mg; 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg и 10 mg + 10 mg.

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира преобразуването на ангиотензин I в активния вазоконстриктор вещество ангиотензин II, както и разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Намаленото образуване на ангиотензин II и инхибирането на разграждането на брадикинин водят до вазодилатация. Тъй като ангиотензин II стимулира също освобождаването на алдостерон, рамиприлат причинява намаляване на алдостероновата секреция.

Бизопролол е силно бета1-селективен адреноцепторен блокер, при който липсва присъща стимулираща и съответна стабилизираща активност на мембраната. Бизопролол показва единствено нисък афинитет към бета2-рецептора на гладките мускули на бронхите и съдове, както и към бета2-рецепторите, имащи отношение към метаболитното регулиране. Следователно в повечето случаи не може да се очаква бизопролол да повлияе на резистентността на дихателните пътища и на бета2-медираните метаболитни ефекти. Неговата бета1-селективност се простира отвъд диапазона на терапевтичната доза.

В началото на сезирането на CHMP е предложено Rambis и свързани с него имена да са показани за:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Заместителна терапия при хроничен коронарен синдром (при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваascularизация) и/или хронична сърдечна недостатъчност с намалена систолна лява вентрикуларна функция при възрастни пациенти, адекватно контролирани с рамиприл и бизопролол, прилагани едновременно при едно и също ниво на дозата.*

- 0,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg:

*Заместителна терапия за лечение на хипертония, хипертония със съвместно съществуващ хроничен коронарен синдром (при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваascularизация) и/или хронична сърдечна недостатъчност с намалена систолна лява вентрикуларна функция при възрастни пациенти, адекватно контролирани с рамиприл и бизопролол, прилагани едновременно при едно и също ниво на дозата.*

Въпреки това, както се обсъжда по-нататък, тези показания не са напълно в съответствие с разрешените за употреба еднокомпонентни продукти Tritase и Concor, тъй като „хроничният коронарен синдром“ не е отразен във формулировката на показанието за еднокомпонентни продукти.

В Насоките за клинично разработване на лекарствени продукти с установена комбинация (EMA/CHMP/158268/2017, наричани по-долу „Насоките за FDC“) се посочва, че за сценарий на заместване (при който лекарственият продукт с установена комбинация е предназначен да се използва при пациенти, които вече са стабилизирани с оптимални дози от комбинацията от същите, но прилагани поотделно активни вещества, приемани в един и същ интервал на дозиране и време) се прилагат следните изисквания:

1. Обосновка на фармакологичната и медицинската причина за комбинацията (включително документация за клиничната употреба на съответните лекарствени продукти в комбинация или чрез клинични проучвания, или чрез публикувана литература, или чрез комбинация от двете).

2. Установяване на доказателствената база за:

- а) подходящ принос на всички активни вещества за желаня терапевтичен ефект (ефикасност и/или безопасност);
- б) положително съотношение полза/риск във всички дозови комбинации и концентрации, налични в целевото показание.

При определяне на популацията, която се нуждае от лекарствения продукт с установена комбинация на активните вещества, трябва да се вземат предвид терапевтичните насоки. Наличната доказателствена база и показанията на монотерапията ще определят целевото терапевтично показание.

3. Доказване, че представените доказателства са от значение за конкретния лекарствен продукт с установена комбинация, за който е подадено заявлението (включително доказване на подобно фармакокинетично (ФК) поведение, обикновено чрез доказване на биоеквивалентност, за да се свържат данните, получени при комбинирана употреба на отделни продукти на активното вещество, с употребата на продукт с установена комбинация).

Заявителят представя следните данни, въз основа на които критерии 1 и 3 от насоките на FDC, посочени по-горе, се считат за изпълнени:

- Доказана липса на взаимодействия между различните лекарства (DDI).
- Препоръки за комбинирана употреба от настоящите терапевтични насоки.
- Данни за съвместно предписване, в които е документирана съпътстваща употреба от Полша, Италия и Германия.
- Доказване на сходна фармакокинетика (ФК) (проучване на биоеквивалентността (БЕ) на лекарствения продукт с установена комбинация спрямо отделните му активни вещества, приемани едновременно.

Заявителят представи също следната литература и клинични данни в подкрепа на критерий 2, който беше счетен за достатъчен от референтната държава членка (Полша), но не и от засегнатата държава членка (Чешка република):

- Публикувани проучвания, които демонстрират ефикасността/безопасността както на монокомпонентите при монотерапия, така и на ефикасността/безопасността на други комбинации от активните вещества от същите класове, т.е. бета-блокери и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE).
- Обсервационно неинтервенционно проучване (NT-RAM-BIS-01-19/02), проведено от заявителя.
- Мета-анализ (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) на шест обсервационни неинтервенционни проучвания, проведени от заявителя.

### **Цялостно обобщение на научната оценка на СМР**

Тази процедура по сезиране съгласно член 29, параграф 4 се отнася до заявление за установена комбинация (FDC) за Rambis (рамиприл/бизопролол 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; 10 mg/10 mg) твърда капсула и свързаните имена, прилагани в съответствие с член 106 от Директива 2001/83/ЕО по децентрализираната процедура.

Рамиприл/бизопролол 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; 10 mg/10 mg е одобрен въз основа на същото досие в паралелни заявления.

Съгласно насоките за FDC документацията за клиничната употреба на съответните лекарствени продукти в комбинация следва да се предостави или чрез клинични проучвания, или чрез публикувана литература, или чрез комбинация от двете. Тези данни следва да подкрепят обосновката за комбинираната употреба на активните вещества, но само доказателствата за комбинирана употреба не биха били достатъчни, за да се установи положителното съотношение полза/риск на комбинацията.

Предложеното FDC е предназначено за заместителна терапия. В този сценарий лекарственият продукт с установена комбинация е предназначен за употреба при пациенти, които вече са стабилизирани с оптимални дози от комбинацията от същите, но отделно прилагани активни вещества, приемани в един и същ дозов интервал и в едно и също време. Пациентите ще спрат приема на продуктите, съдържащи едно активно вещество, и ще започнат терапия с лекарствения продукт с установена комбинация. Поради това въпросите, повдигнати в процедурата по сезиране, които се отнасят до 1), допълнително доказват, че всяко вещество допринася по подходящ начин за желаните терапевтични ефекти (ефикасност/безопасност), и 2), че съотношението полза/риск за комбинацията е положително за комбинацията при целевото показание в съответствие с Ръководството за клинично разработване на лекарствени продукти с установена комбинация (EMA/CHMP/158268/2017), следва да бъдат обосновани.

Като цяло съпътстващата употреба на рамиприл и бизопролол при предложените показания се счита за добре обоснована от фармакологична и медицинска гледна точка. Изборът на концентрациите на предложения продукт с FDC съответства на одобрените концентрации на двата монокомпонента.

Освен това доказателствата за безопасност (в допълнение към обяснението за фармакологичната и медицинска обосновка на комбинацията) се подкрепят допълнително от наличните данни относно съвместното предписване, получени от Италия, Полша и Германия, и в съответствие с насоките на Европейското дружество по кардиология (ESC), където се препоръчва комбинация от ангиотензин-конвертиращи ензимни (ACE)-инхибитори и бета-адренергични рецепторни антагонисти при лечението на хипертония и хипертония с коморбидности, включително сърдечна недостатъчност и коронарна артериална болест.

БЕ между предложения продукт с установена комбинация и одобрените моно-компоненти, разглеждани едновременно, е счетена за демонстрирана, а в проучването DDI, проведено от заявителя, се стига до заключението, че не трябва да се очакват ФК взаимодействия между рамиприл и бизопролол. Счита се, че тези заключения подкрепят профила на клинична безопасност на FDC.

Освен това CHMP отбелязва предварителните резултати от проучване с доказателства в реално време (RWE), което е проведено с цел оценка на ефикасността на комбинираната терапия с рамиприл/бизопролол в сравнение с монотерапия с рамиприл или бизопролол при пациенти с хипертония и други сърдечносъдови заболявания. Тъй като обаче е представен само кратък доклад от проучването и не може да се направи заключение, предварителните резултати се разглеждат само като подкрепящи.

В собствено обсервационно неинтервенционно проучване (NT-RAM-BIS-01-19/0) са представени различни ограничения: липса на терапевтични рамена за всяка концентрация, пациентите в рамото на бизопролол са приемали едновременно хидрохлоротиазид или амлодипин, така че допълнителният ефект не може да бъде изключен и в резултатите от проучването може да бъде

включена субективност. Броят на участниците в групата на бизопролол е бил нисък. Освен това проучването NT-RAM-BIS е проучване за липса на неблагоприятно положение.

В собствен мета-анализ (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) на шест обсервационни неинтервенционни проучвания също бяха представени различни ограничения: В проучванията BENT/2010, VKAR/2013, KARPOZ/2014 не са регистрирани дози рамиприл и бизопролол. В проучванията с регистрирани дози антихипертензивни лекарства (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) не е имало отделни терапевтични рамена за всяка концентрация на активното вещество. Много пациенти използват други антихипертензивни лекарства. Не е налична обаче информацията относно вида на използваните едновременно продукти, поради което не може да бъде изключен допълнителен ефект и в резултатите от проучването може да бъде включена субективност. Ефикасността (определена като стойности на кръвното налягане, по-ниски от 140 mmHg/90 mmHg) на рамиприл/бизопролол е 29,5 % (95 % CI: 27,8 — 31,2) в проучванията BENT/2010, VKAR/2013, KARPOZ/2014. В тези проучвания не е постигната контролирана хипертония, тъй като средното систолно кръвно налягане при пациенти, лекувани с рамиприл/бизопролол, е  $145,4 \pm 18,2$  mmHg. Ефикасността на рамиприл/бизопролол е 57,5 % (95 % CI: 55,1 — 59,8) в проучванията BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Общата ефикасност на рамиприл/бизопролол за обсервационни проучвания, включени в мета-анализа, е 39,7 % (95 % CI: 38,3 — 41,2). В това проучване липсва сравнение с ефикасността на монокомпонентите рамиприл и бизопролол, които се прилагат самостоятелно.

Освен това заявителят предостави информация от публикувани проучвания, с които е доказана ефикасността/безопасността и на двата моно-компонента при монотерапия или ефикасността/безопасността на други комбинации от активните вещества от същите класове, т.е.  $\beta$ -блокери и ACE-инхибитори.

В заключение, в контекста на публикуваните проучвания, доказващи ефикасността/безопасността на двете монотерапии и ефикасността/безопасността на други комбинации на активните вещества от същия клас, CHMP взе под внимание представения мета-анализ, неинтервенционното проучване и предварителните резултати от проучване на доказателства в реално време. Приема се, че извършените проучвания са засегнати от ограничения (напр. дози, които не са посочени или не са отделени от терапевтичните рамена, възможен ефект на объркване от други лечения, малък размер на извадката, недостатъчно подробни резултати) и че резултатите са непоследователни. Адитивният ефект на ACE-инхибиторите и бета-блокери обаче е добре установен и демонстриран в литературата, както и е отразен в клиничната практика, както е показано в терапевтичните насоки. Следователно, въпреки че не са предоставени данни от литературата относно комбинираната употреба на рамиприл/бизопролол, приемани в комбинация с данните за FDC от извършените проучвания, включително проучване на БЕ и проучване на лекарствените взаимодействия, CHMP счита, че данните позволяват да се установи в достатъчна степен съответният принос на всяко активно вещество за желаните терапевтични ефекти (ефикасност/безопасност) и ефикасността и безопасността на комбинацията при целевото показание за заместване при всички комбинации от дози и концентрации на заявлението.

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът разгледа всички предоставени и представени под формата на устно обяснение от заявителя данни във връзка с повдигнатите възражения като потенциален сериозен риск за общественото здраве.

- Комитетът е на мнение, че е в достатъчна степен установена доказателствена база, която показва съответния принос на всички активни вещества за желаня терапевтичен ефект и ефикасността и безопасността на комбинацията при целевите показания.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск на Rambis и свързаните с него имена е благоприятно и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP, предмет на одобрените изменения на информацията за продукта, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP.