

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Tento postup se týká žádosti předložené podle článku 10b směrnice 2001/83/ES (fixní kombinace).

Rambis a související názvy jsou tvrdé tobolky obsahující ramipril a bisoprolol-fumarát v silách 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 a 10 mg + 10 mg.

Ramiprilát, aktivní metabolit proléčiva ramiprilu, inhibuje enzym dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonyma: angiotenzin konvertující enzym; kinináza II). V plazmě a tkáni tento enzym katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na aktivní vazokonstrikční látku angiotenzin II a rovněž rozpad aktivního vazodilatátoru bradykininu. Snížená tvorba angiotenzinu II a inhibice odbourávání bradykininu vedou k vazodilataci. Vzhledem k tomu, že angiotenzin II stimuluje také uvolňování aldosteronu, ramiprilát způsobuje snížení sekrece aldosteronu.

Bisoprolol je vysoce beta1-selektivní blokátor adrenoreceptorů bez vnitřní sympatomimetické a relevantní membrány stabilizující aktivity. Vykazuje pouze nízkou afinitu k beta2-receptoru hladkých svalů průdušek a cév a k beta2-receptorům podílejících se metabolické regulaci. Proto se obecně neočekává, že by bisoprolol ovlivňoval rezistenci dýchacích cest a beta2-receptory zprostředkované metabolické účinky. Jeho beta1-selektivita přesahuje terapeutické rozmezí dávkování.

Na začátku postupu přezkoumání výborem CHMP bylo navrženo, aby přípravek Rambis a související názvy byly uvedeny pro:

2,5 mg + 1,25 mg:

Substituční léčba u chronického koronárního syndromu (u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace) a/nebo chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných ramiprilem a bisoprololem, kteří jsou léčeni současně na stejné úrovni dávky.

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

Substituční léčba hypertenze, hypertenze s koexistujícím chronickým koronárním syndromem (u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace) a/nebo chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných ramiprilem a bisoprololem podávaných souběžně ve stejné dávce.

Jak je však uvedeno dále, tyto indikace nejsou plně v souladu se schválenými jednosložkovými přípravky Tritace a Concor, neboť „chronický koronární syndrom“ není ve znění indikace pro jednosložkové přípravky zohledněn.

Pokyny pro klinický vývoj léčivých přípravků s fixní kombinací (EMA/CHMP/158268/2017, dále jen „Pokyny pro fixní kombinaci dávek“) stanoví, že pro scénář náhrady (kdy je léčivý přípravek s fixní kombinací určen k použití u pacientů, kteří jsou již stabilizováni na optimálních dávkách kombinace stejných, ale samostatně podávaných léčivých látek užívaných ve stejném intervalu a čase) platí následující požadavky:

1. Odůvodnění farmakologického a lékařského opodstatnění pro tuto kombinaci (včetně dokumentace o klinickém použití příslušných léčivých přípravků v kombinaci, a to buď prostřednictvím klinických studií, nebo publikované literatury, nebo kombinací obou).

2. Vytvoření základny důkazů pro:

- a. relevantní přínos všech léčivých látek k požadovanému terapeutickému účinku (účinnosti a/nebo bezpečnosti);
- b. příznivý poměr přínosů a rizik pro všechny kombinace dávky a síly dostupné v cílové indikaci.

Při identifikaci populace, která potřebuje léčivý přípravek s fixní kombinací, je třeba zvážit terapeutické pokyny. Dostupná důkazní základna a indikace monoterapeutických přípravků určí cílenou terapeutickou indikaci.

3. Prokázání toho, že předložené důkazy jsou relevantní pro léčivý přípravek s fixní kombinací, pro který je žádost podána (včetně prokázání podobného farmakokinetického chování, obvykle na základě prokázání bioekvivalence, s cílem porovnat získané údaje u kombinovaného použití jednotlivých léčivých látek a použití léčivých přípravků s fixní kombinací dávek).

Žadatel předložil následující údaje, na jejichž základě bylo 1. a 3. kritérium dle výše uvedených Pokynů pro fixní kombinaci dávek považováno za splněné:

- Prokázání absence lékových interakcí (drug-drug interaction, DDI).
- Doporučení pro kombinované použití ze stávajících terapeutických pokynů.
- Údaje o preskripci z Polska, Itálie a Německa dokládající souběžné užívání.
- Prokázání podobné farmakokinetiky (studie bioekvivalence, BE) léčivého přípravku s fixní kombinací oproti jeho jednotlivým léčivým látkám užívaným současně.

Na podporu kritéria 2 žadatel rovněž předložil následující literaturu a klinické údaje, které považoval referenční členský stát (PL) za dostatečné, nikoli však členský stát (CZ):

- Publikované studie prokazující účinnost/bezpečnost obou složek v monoterapii nebo o účinnosti/bezpečnosti jiných kombinací léčivých látek ze stejných tříd, tj. beta-blokátorů a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE).
- Observační neintervennční studie (NT-RAM-BIS-01-19/02) provedená žadatelem.
- Metaanalýza (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) šesti observačních neintervennčních studií provedených žadatelem.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Tento postup přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 se týká žádosti týkající se fixní kombinace dávek přípravku Rambis (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, 10 mg/10 mg) tvrdé tobolky a souvisejících názvů, podané v souladu s článkem 10b směrnice 2001/83/ES v rámci decentralizovaného postupu.

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 a 10 mg/10 mg byl schválen na základě stejné dokumentace v souběžných žádostech.

Podle pokynů pro fixní kombinaci dávek by měla být dokumentace o klinickém použití kombinace příslušných léčivých přípravků předložena buď prostřednictvím klinických studií, nebo publikované literatury, nebo kombinací obou. Tyto údaje by měly podpořit odůvodnění kombinovaného použití léčivých látek, důkazy pouze o kombinovaném použití by však nebyly dostačující ke stanovení příznivého poměru přínosů a rizik dané kombinace.

Navrhovaná fixní kombinace dávek je určena k substituční léčbě. V tomto scénáři je léčivý přípravek s fixní kombinací určen pro pacienty, kteří jsou již stabilizováni na optimálních dávkách kombinace stejných, ale samostatně podávaných léčivých látek, užívaných ve stejném intervalu a čase. Pacienti ukončí užívání léčivých přípravků s jednotlivými léčivými látkami a zahájí léčbu léčivým přípravkem s fixní kombinací. Z tohoto důvodu by měly být otázky vznesené v rámci postupu přezkoumání, které se týkají 1) dalšího zdůvodnění, že každá látka významně přispívá k požadovanému terapeutickému účinku (účinnosti/bezpečnosti), a 2) že poměr přínosů a rizik kombinace je pro danou kombinaci

v cílové indikaci příznivý v souladu s pokynem pro klinický vývoj léčivých přípravků s fixní kombinací (EMA/CHMP/158268/2017), odůvodněny.

Celkově je souběžné užívání ramiprilu a bisoprololu v navrhovaných indikacích považováno za dobře odůvodněné z farmakologického a lékařského hlediska. Výběr sil navrhovaného přípravku s fixní kombinací dávek je v souladu se schválenými silami obou jednotlivých složek.

Důkazy o bezpečnosti (kromě odůvodnění farmakologického a lékařského významu kombinace) jsou dále podpořeny dostupnými údaji o souběžné preskripci z Itálie, Polska a Německa a jsou v souladu s pokyny Evropské kardiologické společnosti (ESC), kde se při léčbě hypertenze a hypertenze s komorbiditami, včetně srdečního selhání a onemocnění věnčitých tepen, doporučuje kombinace inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonistů beta-adrenergických receptorů.

BE mezi navrhovaným přípravkem s fixní kombinací a schválenými monokomponentami užívanými současně byla považována za prokázanou a studie DDI provedená žadatelem dospěla k závěru, že by neměly být očekávány žádné FK interakce mezi ramipilem a bisoprololem. Má se za to, že tyto závěry podporují profil klinické bezpečnosti u fixní kombinace dávek.

Výbor CHMP dále vzal na vědomí předběžné výsledky studie „Real-World Evidence“ (RWE), která byla provedena za účelem vyhodnocení účinnosti kombinované léčby ramipilem/bisoprololem ve srovnání s monoterapií ramipilem nebo bisoprololem u pacientů s hypertenzí a jinými kardiovaskulárními onemocněními. Jelikož však byla předložena pouze stručná zpráva ze studie a nebylo možné vyvodit závěr, předběžné výsledky jsou považovány pouze za podpůrné.

Vlastní observační neintervenci studie (NT-RAM-BIS-01-19/0) vykazovala různá omezení: nebyla stanovena samostatná léčebná ramena pro každou sílu přípravku, pacienti v rameni s bisoprololem byli současně léčeni hydrochlorothiazidem nebo amlodipinem, proto nelze vyloučit dodatečný účinek a do výsledků studie lze zahrnout zkreslení. Počet subjektů ve skupině s bisoprololem byl nízký. Studie NT-RAM-BIS navíc představovala studii non-inferiority.

Rovněž vlastní metaanalýza (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) šesti observačních neintervenci studií vykazovala různá omezení: Ve studiích BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 nebyly zaznamenány dávky ramiprilu a bisoprololu. Ve studiích s zaznamenanými dávkami antihypertenziv (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) nebyla pro každou sílu přípravku zavedena samostatná léčebná ramena. Řada pacientů užívala jiná antihypertenziva. Informace týkající se typu současně užívaných přípravků však nejsou k dispozici, takže další účinek nelze vyloučit a do výsledků studie lze zahrnout zkreslení. Účinnost ramiprilu/bisoprololu (definovaná jako hodnoty TK nižší než 140 mmHg/90 mmHg) byla 29,5 % (95% CI: 27,8–31,2) ve studiích BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. V těchto studiích nebylo dosaženo kontrolované hypertenze, jelikož průměrná hodnota STK u pacientů léčených ramipilem/bisoprololem byla 145,4 ± 18,2 mmHg. Účinnost ramiprilu/bisoprololu byla 57,5 % (95% CI: 55,1–59,8) ve studiích BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Celková účinnost ramiprilu/bisoprololu u observačních studií zahrnutých do metaanalýzy byla 39,7 % (95% CI: 38,3–41,2). V této studii chybí srovnání účinnosti jednotlivých složek ramiprilu a bisoprololu podávaných samostatně.

Žadatel dále poskytl informace z publikovaných studií, které prokázaly účinnost/bezpečnost obou složek v monoterapii nebo účinnost/bezpečnost jiných kombinací léčivých látek ze stejných tříd, tj. β -blokátorů a ACE-inhibitorů.

Výbor CHMP závěrem zvážil předloženou metaanalýzu, neintervenci studii a předběžné výsledky studie zkoumající skutečné důkazy v rámci publikovaných studií, které dokládají účinnost/bezpečnost obou monoterapií i účinnost/bezpečnost jiných kombinací léčivých látek ze stejné třídy. Bylo uznáno, že provedené studie vykazovaly určitá omezení (např. dávky nebyly uvedeny nebo nebyly rozděleny podle léčebných ramen, možný zavádějící účinek jiných způsobů léčby, malá velikost vzorku, výsledky nebyly dostatečně podrobné) a že výsledky byly nekonzistentní. Aditivní účinek ACE inhibitorů a beta-

blokátorů je však dobře znám a prokázán v literatuře a rovněž je zohledněn v klinické praxi, jak je ukázáno na příkladech v terapeutických pokynech. Ačkoli údaje z literatury týkající se kombinovaného užívání ramiprilu/bisoprololu nebyly předloženy, v kombinaci s údaji o fixní kombinaci dávek z provedených studií, včetně studie BE a studie lékových interakcí, se výbor CHMP domnívá, že údaje umožňují dostatečně stanovit relevantní přínos každé léčivé látky k požadovanému terapeutickému účinku (účinnosti/bezpečnosti) a účinnost a bezpečnost kombinace v cílené substituční indikaci, a to ve všech kombinacích dávky a síly uvedených v žádosti.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,

výbor zvážil veškeré údaje předložené a prezentované žadatelem formou ústního vysvětlení v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálních závažných rizik pro veřejné zdraví,

výbor byl toho názoru, že byla dostatečně stanovena důkazní základna prokazující relevantní přínos všech léčivých látek k požadovanému terapeutickému účinku a účinnost a bezpečnost kombinace v cílových indikacích.

Výbor se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Rambis a souvisejících názvů je příznivý, a doporučuje proto udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny schválené změny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.