

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η παρούσα διαδικασία αφορά αίτηση που υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 10β της οδηγίας 2001/83/EK (περί σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών).

Το Rambis και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι ένα σκληρό καψάκιο που περιέχει ραμιπρίλη και φουμαρική βισοπρολόλη στις περιεκτικότητες των 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 και 10 mg + 10 mg, αντίστοιχα.

Η ραμιπριλάτη, ο ενεργός μεταβολίτης του προφαρμάκου ραμιπρίλη, αναστέλλει το ένζυμο διπεπτιδυλοκαρβοξυπεπτιδάση I (συνώνυμα: μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτασίνης, κινινάση II). Στο πλάσμα και στους ιστούς, το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στη δραστική αγγειοσυσταλτική ουσία αγγειοτασίνη II, καθώς και τη διάσπαση της δραστικής αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης. Ο μειωμένος σχηματισμός αγγειοτασίνης II και η αναστολή της διάσπασης της βραδυκινίνης οδηγούν σε αγγειοδιαστολή. Καθώς η αγγειοτασίνη II διεγείρει επίσης την απελευθέρωση αλδοστερόνης, η ραμιπριλάτη προκαλεί μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης.

Η βισοπρολόλη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των β1-αδρενεργικών υποδοχέων, ο οποίος στερείται ενδογενούς διεγερτικής δραστηριότητας και σχετικής σταθεροποιητικής δραστηριότητας της μεμβράνης. Εμφανίζει μόνο χαμηλή συγγένεια με τον β2-υποδοχέα των λείων μυών των βρόγχων και των αγγείων, καθώς και με τους β2-υποδοχείς που σχετίζονται με τη μεταβολική ρύθμιση. Ως εκ τούτου, η βισοπρολόλη δεν αναμένεται γενικά να επηρεάσει την αντοχή των αεραγωγών και τις μεταβολικές επιδράσεις μέσω των β2-υποδοχέων. Η εκλεκτικότητα προς τους β1-υποδοχείς εκτείνεται πέρα από το θεραπευτικό εύρος της δόσης.

Κατά την έναρξη της διαδικασίας παραπομπής της CHMP, το Rambis και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του προτάθηκε να ενδείκνυνται για:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο (σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και επαναγγείωσης) ή/και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ενήλικες ασθενείς που ελέγχονται επαρκώς με ραμιπρίλη και βισοπρολόλη χορηγούμενες ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης.*

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

*Θεραπεία υποκατάστασης για τη θεραπεία της υπέρτασης, της υπέρτασης με συνυπάρχον χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο (σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και επαναγγείωσης) ή/και της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ενήλικες ασθενείς που ελέγχονται επαρκώς με ραμιπρίλη και βισοπρολόλη χορηγούμενες ταυτόχρονα στο ίδιο επίπεδο δόσης.*

Ωστόσο, όπως αναφέρεται στη συνέχεια, οι ενδείξεις αυτές δεν είναι πλήρως σύμφωνες με τα εγκεκριμένα προϊόντα με ένα μόνο συστατικό Tritace και Concor, καθώς το «χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο» δεν αντικατοπτρίζεται στη διατύπωση της ένδειξης για τα προϊόντα με ένα μόνο συστατικό.

Η κατευθυντήρια γραμμή για την κλινική ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού (EMA/CHMP/158268/2017, εφεξής «κατευθυντήρια γραμμή FDC») προβλέπει ότι για ένα σενάριο υποκατάστασης (όπου το προϊόν σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού προορίζεται για χρήση σε ασθενείς που έχουν ήδη σταθεροποιηθεί με τη βέλτιστη δόση του συνδυασμού των ίδιων, αλλά χωριστά χορηγούμενων, δραστικών ουσιών, που λαμβάνονται με το ίδιο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων και στον ίδιο χρόνο) ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις:

1. Αιτιολόγηση του φαρμακολογικού και ιατρικού σκεπτικού για τον συνδυασμό (συμπεριλαμβανομένης της τεκμηρίωσης της κλινικής χρήσης των σχετικών φαρμακευτικών προϊόντων σε συνδυασμό, είτε μέσω κλινικών μελετών είτε μέσω δημοσιευμένης βιβλιογραφίας είτε μέσω συνδυασμού και των δύο).

2. Δημιουργία τεκμηριωμένης βάσης για τα εξής:

α. σχετική συμβολή όλων των δραστικών ουσιών στο επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα (αποτελεσματικότητα ή/και ασφάλεια),

β. θετική σχέση οφέλους-κινδύνου σε όλους τους διαθέσιμους συνδυασμούς δόσης και περιεκτικότητας για τη στοχευόμενη ένδειξη.

Για τον προσδιορισμό του πληθυσμού που χρειάζεται το προϊόν σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού θα πρέπει να εξετάζεται η έκδοση θεραπευτικών κατευθυντήριων γραμμών. Η διαθέσιμη τεκμηριωμένη βάση και οι ενδείξεις των μονοθεραπειών καθορίζουν τη θεραπευτική ένδειξη για την οποία προορίζεται το φάρμακο.

3. Στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα υποβληθέντα δεδομένα σχετίζονται με το προϊόν σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση (συμπεριλαμβανομένης της επίδειξης παρόμοιας φαρμακοκινητικής (ΦΚ) συμπεριφοράς, συνήθως μέσω της επίδειξης της βιοϊσοδυναμίας, προκειμένου να συνδεθούν τα δεδομένα που προέκυψαν από τη συνδυασμένη χρήση των προϊόντων μίας μόνο δραστικής ουσίας με τη χρήση του προϊόντος σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού).

Ο αιτών παρουσίασε τα ακόλουθα δεδομένα, βάσει των οποίων θεωρήθηκε ότι πληρούνται τα κριτήρια 1 και 3 της ανωτέρω κατευθυντήριας γραμμής FDC:

- Κατάδειξη απουσίας αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων (DDI).
- Συστάσεις συνδυασμένης χρήσης με βάση τις τρέχουσες θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές.
- Δεδομένα ταυτόχρονης συνταγογράφησης από την Πολωνία, την Ιταλία και τη Γερμανία που τεκμηριώνουν την ταυτόχρονη χρήση.
- Κατάδειξη παρόμοιας φαρμακοκινητικής (μελέτη βιοϊσοδυναμίας (BE)) του προϊόντος σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού έναντι των μεμονωμένων δραστικών ουσιών του οι οποίες ελήφθησαν ταυτόχρονα.

Ο αιτών παρουσίασε επίσης την ακόλουθη βιβλιογραφία και κλινικά δεδομένα προς υποστήριξη του κριτηρίου 2, το οποίο κρίθηκε επαρκές από το κράτος μέλος αναφοράς (PL), αλλά όχι από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος (CZ):

- Δημοσιευμένες μελέτες που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια και των δύο συστατικών μεμονωμένα σε μονοθεραπεία ή την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια άλλων συνδυασμών δραστικών ουσιών από τις ίδιες κλάσεις, δηλαδή β-αποκλειστές και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE).
- Μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης (NT-RAM-BIS-01-19/02) που διενεργήθηκε από τον αιτούντα.
- Μετα-ανάλυση (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) έξι μη παρεμβατικών μελετών παρατήρησης που διενεργήθηκαν από τον αιτούντα.

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP**

Η εν λόγω διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 αφορά την αίτηση για τη χορήγηση συνδυασμού σταθερής δόσης (FDC) Rambis (ραμπρίλη/βισοπρολόλη 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), σκληρά καψάκια και λοιπές εμπορικές ονομασίες, η οποία εφαρμόζεται σύμφωνα με το άρθρο 10β της οδηγίας 2001/83/ΕΚ στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας.

Η ραμιπρίλη/βισοπρολόλη 2,5mg/1,25mg, 2,5mg/2,5mg, 5mg/2,5mg, 5 mg/5mg, 10mg/5mg, 10mg/10mg εγκρίθηκε βάσει του ίδιου φακέλου σε παράλληλες αιτήσεις.

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή FDC, η τεκμηρίωση της κλινικής χρήσης των σχετικών φαρμακευτικών προϊόντων σε συνδυασμό πρέπει να υποβάλλεται είτε μέσω κλινικών μελετών είτε μέσω δημοσιευμένης βιβλιογραφίας είτε με συνδυασμό και των δύο. Τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να υποστηρίζουν το σκεπτικό για τη συνδυασμένη χρήση των δραστικών ουσιών. Ωστόσο, τα δεδομένα για τη συνδυασμένη χρήση μόνο δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση της θετικής σχέσης οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού.

Ο προτεινόμενος συνδυασμός σταθερής δόσης (FDC) προορίζεται για θεραπεία υποκατάστασης. Σε αυτό το σενάριο, το προϊόν σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού προορίζεται για χρήση σε ασθενείς που έχουν ήδη σταθεροποιηθεί με τη βέλτιστη δόση του συνδυασμού των ίδιων, αλλά χωριστά χορηγούμενων, δραστικών ουσιών, οι οποίες λαμβάνονται με το ίδιο μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων και στον ίδιο χρόνο. Οι ασθενείς θα διακόψουν τη λήψη των προϊόντων μίας μόνο δραστικής ουσίας και θα ξεκινήσουν τη θεραπεία με το προϊόν σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού. Ως εκ τούτου, τα ζητήματα που τέθηκαν στη διαδικασία παραπομπής, τα οποία αφορούν 1) την περαιτέρω τεκμηρίωση της σημαντικής συμβολής κάθε ουσίας στο επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα (αποτελεσματικότητα/ασφάλεια) και 2) τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του συνδυασμού για τη στοχευόμενη ένδειξη σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την κλινική ανάπτυξη των προϊόντων σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού (EMA/CHMP/158268/2017), θα πρέπει να αιτιολογούνται.

Γενικά, η ταυτόχρονη χρήση ραμιπρίλης και βισοπρολόλης στις προτεινόμενες ενδείξεις θεωρείται επαρκώς αιτιολογημένη από φαρμακολογική και ιατρική άποψη. Η επιλογή των περιεκτικότητων του προτεινόμενου προϊόντος FDC είναι σύμφωνη με τις εγκεκριμένες περιεκτικότητες και των δύο προϊόντων μίας μόνο δραστικής ουσίας.

Επιπλέον, τα δεδομένα ασφάλειας (πέραν της αιτιολόγησης του φαρμακολογικού και ιατρικού σκεπτικού για τον συνδυασμό) υποστηρίζονται περαιτέρω από τα διαθέσιμα δεδομένα ταυτόχρονης συνταγογράφησης που λήφθηκαν από την Ιταλία, την Πολωνία και τη Γερμανία και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), όπου συνιστάται ο συνδυασμός αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) και ανταγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων για τη θεραπεία της υπέρτασης και της υπέρτασης με συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας και της στεφανιαίας νόσου.

Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού και των εγκεκριμένων προϊόντων μίας μόνο δραστικής ουσίας που λαμβάνονται ταυτόχρονα θεωρήθηκε ότι έχει καταδειχθεί και η μελέτη DDI που διενεργήθηκε από τον αιτούντα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν πρέπει να αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ραμιπρίλης και βισοπρολόλης. Τα εν λόγω συμπεράσματα θεωρείται ότι υποστηρίζουν το προφίλ κλινικής ασφάλειας του FDC.

Επιπλέον, η CHMP έλαβε υπόψη τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μιας μελέτης με αποδεικτικά στοιχεία που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες (RWE) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συνδυασμένης θεραπείας με ραμιπρίλη/βισοπρολόλη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ραμιπρίλη ή βισοπρολόλη σε ασθενείς με υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις. Ωστόσο, καθώς υποβλήθηκε μόνο μια σύντομη έκθεση από τη μελέτη και δεν ήταν δυνατή η εξαγωγή συμπεράσματος, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα θεωρούνται απλώς υποστηρικτικά.

Η μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης (NT-RAM-BIS-01-19/0) που διενεργήθηκε από τον αιτούντα παρουσίασε διάφορους περιορισμούς: δεν υπήρχαν χωριστά θεραπευτικά σκέλη για κάθε περιεκτικότητα, στους ασθενείς στο σκέλος της βισοπρολόλης συγχρηγήθηκε υδροχλωροθειαζίδη ή αμλοδιπίνη, συνεπώς το προσθετικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλειστεί και η μεροληψία μπορεί να

συμπεριληφθεί στα αποτελέσματα της μελέτης. Ο αριθμός των ατόμων στην ομάδα της βισοπρολόλης ήταν χαμηλός. Επιπλέον, η μελέτη NT-RAM-BIS ήταν μια μελέτη μη κατωτερότητας.

Η μετα-ανάλυση των δεδομένων (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) έξι μη παρεμβατικών μελετών παρατήρησης παρουσίασε επίσης διάφορους περιορισμούς: Στις μελέτες BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 δεν καταγράφηκαν δόσεις ραμιπρίλης και βισοπρολόλης. Σε μελέτες με καταγεγραμμένες δόσεις αντιυπερτασικών φαρμάκων (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), δεν υπήρχαν χωριστά θεραπευτικά σκέλη για κάθε περιεκτικότητα. Πολλοί ασθενείς χρησιμοποιούσαν και άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον τύπο των προϊόντων που χρησιμοποιούνταν ταυτόχρονα και, ως εκ τούτου, το προσθετικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλειστεί και η μεροληψία μπορεί να συμπεριληφθεί στα αποτελέσματα της μελέτης. Η αποτελεσματικότητα (οριζόμενη ως οι τιμές της αρτηριακής πίεσης κάτω από 140 mmHg/90 mmHg) του συνδυασμού ραμιπρίλη/βισοπρολόλη ήταν 29,5% (95% ΔΕ: 27,8 – 31,2) στις μελέτες BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. Στις εν λόγω μελέτες δεν επιτεύχθηκε ελεγχόμενη υπέρταση, καθώς η μέση συστολική αρτηριακή πίεση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραμιπρίλη/βισοπρολόλη ήταν 145,4±18,2 mmHg. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ραμιπρίλη/βισοπρολόλη ήταν 57,5% (95% ΔΕ: 55,1 – 59,8) στις μελέτες BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Η συνολική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ραμιπρίλη/βισοπρολόλη για μελέτες παρατήρησης που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ήταν 39,7% (95% ΔΕ: 38,3 – 41,2). Στην εν λόγω μελέτη δεν υπάρχει σύγκριση με την αποτελεσματικότητα των προϊόντων ραμιπρίλης και βισοπρολόλης μίας μόνο δραστικής ουσίας που χορηγούνται μεμονωμένα.

Επιπλέον, ο αιτών υπέβαλε πληροφορίες από δημοσιευμένες μελέτες που κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια και των δύο προϊόντων μίας μόνο δραστικής ουσίας στη μονοθεραπεία ή την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια άλλων συνδυασμών των δραστικών ουσιών από τις ίδιες κατηγορίες, δηλαδή των β-αποκλειστών και των αναστολέων ACE.

Συμπερασματικά, η CHMP έλαβε υπόψη τη μετα-ανάλυση που υποβλήθηκε, τη μη παρεμβατική μελέτη και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μιας μελέτης με αποδεικτικά στοιχεία που έχουν προκύψει υπό πραγματικές συνθήκες, στο πλαίσιο των δημοσιευμένων μελετών που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια τόσο των μονοθεραπειών όσο και την αποτελεσματικότητα/ασφάλεια άλλων συνδυασμών δραστικών ουσιών της ίδιας κλάσης. Αναγνωρίστηκε ότι οι μελέτες που διενεργήθηκαν παρουσίαζαν περιορισμούς (π.χ. δόσεις που δεν προσδιορίστηκαν ή μη διαχωρισμός των θεραπευτικών σκελών, πιθανή συγχυτική επίδραση από άλλες θεραπείες, μικρό μέγεθος δείγματος, ανεπαρκώς λεπτομερή αποτελέσματα) και ότι τα αποτελέσματα ήταν ασυνεπή. Ωστόσο, το προσθετικό αποτέλεσμα των αναστολέων ACE και των β-αποκλειστών είναι επαρκώς τεκμηριωμένο και έχει καταδειχθεί στη βιβλιογραφία, καθώς και στην κλινική πρακτική, όπως καταδεικνύεται στις θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές. Ως εκ τούτου, παρόλο που δεν υποβλήθηκαν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη συνδυασμένη χρήση ραμιπρίλης/βισοπρολόλης, λαμβανόμενα σε συνδυασμό με τα δεδομένα για τον FDC από τις μελέτες που διενεργήθηκαν, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης BE και της μελέτης αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων, η CHMP θεωρεί ότι τα δεδομένα επιτρέπουν την επαρκή τεκμηρίωση της σχετικής συμβολής κάθε δραστικής ουσίας στην επιθυμητή θεραπευτική δράση (αποτελεσματικότητα/ασφάλεια) και στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού στη στοχευόμενη ένδειξη υποκατάστασης, για όλους τους συνδυασμούς δόσης και περιεκτικότητας της αίτησης.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP**

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν και παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο προφορικής επεξήγησης από τον αιτούντα σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν ως προς τον σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η τεκμηριωμένη βάση που αποδεικνύει τη σημαντική συμβολή όλων των δραστικών ουσιών στο επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα και την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού στις στοχευόμενες ενδείξεις έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Rambis και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας(-ών) κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνώμης της CHMP, υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος, όπως ορίζονται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.