

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

Este procedimiento se refiere a una solicitud presentada de conformidad con el artículo 10 ter de la Directiva 2001/83/CE (combinación en dosis fijas).

Rambis y denominaciones asociadas es una cápsula dura que contiene ramipril y bisoprolol fumarato en concentraciones de 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 y 10 mg + 10 mg, respectivamente.

El ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de la angiotensina; cininasa II). En el plasma y el tejido, esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I en el principio activo vasoconstrictor angiotensina II, así como la degradación de la bradicinina activa vasodilatadora. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de la bradicinina ocasionan vasodilatación. Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona.

El bisoprolol es un bloqueante de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  altamente selectivo, que carece de actividad estimulante intrínseca y de una actividad importante de estabilización de la membrana. Solo muestra una baja afinidad por el receptor  $\beta_2$  de los músculos lisos de los bronquios y los vasos, así como por los receptores  $\beta_2$  que intervienen en la regulación metabólica. Así pues, no cabe esperar en general que el bisoprolol influya en la resistencia de las vías respiratorias ni en los efectos metabólicos mediados por los receptores  $\beta_2$ . Su selectividad por los receptores  $\beta_1$  se extiende más allá del intervalo de dosis terapéuticas.

Al inicio del procedimiento de arbitraje del CHMP, se propusieron las siguientes indicaciones para Rambis y denominaciones asociadas:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Terapia de sustitución en el síndrome coronario crónico (en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización) y/o insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes adultos adecuadamente controlados con ramipril y bisoprolol administrados simultáneamente a la misma dosis.*

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

*Terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión, hipertensión con síndrome coronario crónico coexistente (en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización) y/o insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes adultos adecuadamente controlados con ramipril y bisoprolol administrados simultáneamente a la misma dosis.*

Sin embargo, como se explica más adelante, estas indicaciones no están totalmente de acuerdo con los productos monocomponentes autorizados Tritace y Concor, ya que el «síndrome coronario crónico» no aparece reflejado en las indicaciones de los productos monocomponentes.

La Directriz sobre el desarrollo clínico de medicamentos de combinación en dosis fijas (EMA/CHMP/158268/2017, en lo sucesivo, la «Directriz CDF») establece que en una situación de sustitución (en la que el medicamento de combinación en dosis fijas está destinado a ser utilizado en pacientes que ya están estabilizados con dosis óptimas de la combinación de los mismos principios activos, pero administrados por separado, tomados con el mismo intervalo de dosis y tiempo), se aplican los siguientes requisitos:

1. Justificación del fundamento farmacológico y médico de la combinación (incluida la documentación del uso clínico de los medicamentos de interés en combinación, ya sea mediante estudios clínicos o la bibliografía publicada, o una combinación de ambos).

2. Establecimiento de la base de datos científicos para:

- a. la contribución relevante de todos los principios activos al efecto terapéutico deseado (eficacia y/o seguridad);
- b. la relación beneficio-riesgo positiva en todas las combinaciones de dosis y concentraciones disponibles en la indicación propuesta.

Se deben tener en cuenta las directrices terapéuticas a la hora de identificar a la población que necesita el medicamento de combinación en dosis fijas. La base de datos científicos disponible y las indicaciones de las monoterapias determinarán la indicación terapéutica propuesta.

3. Demostración de que los datos científicos presentados son pertinentes para el medicamento de combinación en dosis fijas para el que se presenta la solicitud (incluida la demostración de un comportamiento farmacocinético [FC] similar, generalmente mediante la demostración de bioequivalencia, con el fin de vincular los datos obtenidos con el uso combinado de los principios activos individuales con el uso del medicamento de combinación en dosis fijas).

El solicitante presentó los siguientes datos, en función de los cuales se consideró que se cumplían los criterios 1 y 3 de la Directriz CDF citada anteriormente:

- Demostración de ausencia de interacciones farmacológicas (IF).
- Recomendaciones del uso combinado a partir de las directrices terapéuticas actuales.
- Datos de prescripción conjunta que documentan el uso concomitante obtenidos en Polonia, Italia y Alemania.
- Demostración de una FC similar (estudio de bioequivalencia [BE]) del medicamento de combinación en dosis fijas con respecto a sus principios activos individuales tomados simultáneamente.

El solicitante también presentó los siguientes datos clínicos y de la bibliografía en apoyo del criterio 2, que fue considerado suficiente por el RMS (PL), pero no por el CMS (CZ):

- Estudios publicados que demuestran la eficacia/seguridad de ambos monocomponentes en monoterapia o la eficacia/seguridad de otras combinaciones de los principios activos de los mismos grupos farmacológicos, es decir, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Estudio observacional no intervencionista (NT-RAM-BIS-01-19/02) realizado por el solicitante.
- Metanálisis (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) de seis estudios observacionales no intervencionistas realizados por el solicitante.

### **Resumen general de la evaluación científica del CHMP**

Este procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4 se refiere a una solicitud de combinación en dosis fijas (CDF) para 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) cápsulas duras y denominaciones asociadas, aplicada de conformidad con el artículo 10 ter de la Directiva 2001/83/CE mediante el procedimiento descentralizado.

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 se ha aprobado sobre la base del mismo expediente en solicitudes paralelas.

De acuerdo con la Directriz CDF, la documentación del uso clínico de los medicamentos de interés en combinación debe proceder de estudios clínicos o de la bibliografía publicada, o una combinación de ambos. Estos datos deben respaldar la justificación del uso combinado de los principios activos,

aunque los datos científicos del uso combinado no bastarían para establecer la relación beneficio-riesgo positiva de la combinación.

La CDF propuesta está prevista para el tratamiento de sustitución. En esta situación, el medicamento de combinación en dosis fijas está destinado a ser utilizado en pacientes que ya están estabilizados con dosis óptimas de la combinación de los mismos principios activos, pero administrados por separado, tomados con el mismo intervalo de dosis y tiempo. Los pacientes interrumpirán la administración de los medicamentos con un único principio activo e iniciarán el tratamiento con el medicamento de combinación en dosis fijas. Para ello, deben justificarse las cuestiones planteadas en el procedimiento de arbitraje, que se refieren a 1) la justificación adicional de que cada principio activo contribuye de manera relevante al efecto terapéutico deseado (eficacia/seguridad) y 2) que la relación beneficio-riesgo de la combinación es positiva para la combinación en la indicación específica, de acuerdo con la Directriz sobre el desarrollo clínico de medicamentos de combinación en dosis fijas (EMA/CHMP/158268/2017).

En general, el uso concomitante de ramipril y bisoprolol en las indicaciones propuestas se considera bien justificado desde el punto de vista farmacológico y médico. La selección de las concentraciones del producto de CDF propuesto está en consonancia con las concentraciones aprobadas de ambos monocomponentes.

Además, las pruebas de la seguridad (además de la justificación farmacológica y médica de la combinación) están respaldadas también por los datos de prescripción simultánea disponibles de Italia, Polonia y Alemania, y en consonancia con las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), en las que se recomienda la combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión y la hipertensión con enfermedades asociadas, como insuficiencia cardíaca y arteriopatía coronaria.

Se consideró demostrada la bioequivalencia entre el producto de combinación en dosis fijas propuesto y los monocomponentes autorizados tomados simultáneamente, y en el estudio de IF realizado por el solicitante se concluyó que no cabía esperar interacciones farmacocinéticas entre el ramipril y el bisoprolol. Se considera que estas conclusiones respaldan el perfil de seguridad clínica de la CDF.

Además, el CHMP tuvo en cuenta los resultados preliminares de un estudio de datos de la vida real (DVR) que se llevó a cabo para evaluar la eficacia del tratamiento combinado con ramipril/bisoprolol en comparación con la monoterapia con ramipril o bisoprolol en pacientes con hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, dado que solo se presentó un breve informe del estudio y que no se pudieron extraer conclusiones, los resultados preliminares se consideran únicamente de apoyo.

El propio estudio observacional no intervencionista (NT-RAM-BIS-01-19/0) adolecía de diversas limitaciones: no había grupos de tratamiento diferentes para cada concentración y los pacientes del grupo de bisoprolol recibieron simultáneamente hidroclorotiazida o amlodipino, por lo que no se puede descartar el efecto adicional y se puede presuponer un sesgo en los resultados del estudio. El número de sujetos del grupo de bisoprolol fue bajo. Además, el estudio NT-RAM-BIS fue un estudio de no inferioridad.

El propio metanálisis (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) de seis estudios observacionales no intervencionistas también presentó varias limitaciones: los estudios BENT/2010, BKAR/2013 y KARPOZ/2014 no registraron las dosis de ramipril y bisoprolol. En los estudios en los que se registraron las dosis de los antihipertensivos (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), no había grupos de tratamiento separados para cada concentración. Numerosos pacientes estaban utilizando otros antihipertensivos. Sin embargo, no se dispone de información sobre el tipo de productos que se utilizaron de forma concomitante, por lo que no se puede excluir el efecto adicional y se puede presuponer un sesgo en los

resultados del estudio. La eficacia (definida como valores de tensión arterial inferiores a 140 mmHg/90 mmHg) de ramipril/bisoprolol fue del 29,5 % (IC del 95 %: 27,8–31,2) en los estudios BENT/2010, BKAR/2013 y KARPOZ/2014. En estos estudios no se logró una hipertensión controlada, ya que la presión arterial sistólica media en los pacientes tratados con ramipril/bisoprolol fue de 145,4 ± 18,2 mmHg. La eficacia de ramipril/bisoprolol fue del 57,5 % (IC del 95 %: 55,1–59,8) en los estudios BONT/2013, BNT/2016 y BNT/2019. La eficacia global de ramipril/bisoprolol en los estudios observacionales incluidos en el metanálisis fue del 39,7 % (IC del 95 %: 38,3–41,2). En este estudio falta una comparación con la eficacia de los monocomponentes ramipril y bisoprolol administrados en monoterapia.

Además, el solicitante presentó información de estudios publicados que demostraba la eficacia/seguridad de ambos monocomponentes en monoterapia o la eficacia/seguridad de otras combinaciones de principios activos de los mismos grupos farmacológicos, es decir, betabloqueantes e IECA.

En conclusión, el CHMP tuvo en cuenta el metanálisis presentado, el estudio no intervencionista y los resultados preliminares de un estudio de datos de la vida real, en el contexto de los estudios publicados que demuestran la eficacia/seguridad tanto de las monoterapias como de otras combinaciones de principios activos del mismo grupo farmacológico. Se reconoció que los estudios realizados adolecían de limitaciones (p. ej., dosis no especificadas o no separadas por grupos de tratamiento, posible efecto de confusión de otros tratamientos, tamaño muestral reducido, resultados insuficientemente detallados) y que los resultados eran contradictorios. Sin embargo, el efecto aditivo de los IECA y los betabloqueantes está bien establecido y demostrado en la bibliografía, además de reflejado en la práctica clínica, tal como se puede manifestar en las directrices terapéuticas. Por lo tanto, aunque no se proporcionaron datos bibliográficos sobre el uso combinado de ramipril/bisoprolol ni se combinaron con los datos sobre la CDF de los estudios realizados, incluido un estudio de bioequivalencia y un estudio de interacciones farmacológicas, el CHMP considera que los datos permiten establecer de forma suficiente la contribución relevante de cada principio activo al efecto terapéutico deseado (eficacia/seguridad) y la eficacia y seguridad de la combinación en la indicación propuesta de tratamiento de sustitución, en todas las combinaciones de dosis y concentraciones incluidas en la solicitud.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos remitidos y presentados en una explicación oral por el solicitante en relación con las objeciones planteadas como un posible riesgo grave para la salud pública.
- El Comité consideró que se había establecido suficientemente una base de datos científicos que demostraba la contribución relevante de todos los principios activos al efecto terapéutico deseado y la eficacia y seguridad de la combinación en las indicaciones propuestas.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de Rambis y denominaciones asociadas es favorable y, por tanto, recomienda que se concedan las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP, sujetas a las modificaciones acordadas de la información del producto que se establecen en el anexo III del dictamen del CHMP.