

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Menetlus käsitleb direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10b kohaselt esitatud taotlust (fikseeritud kombinatsioon).

Rambis ja sarnased nimetused on kõvakapslid, mis sisaldavad vastavalt 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 ja 10 mg + 10 mg ramipriili ja bisoproloolfumaraati.

Eelravimi ramipriili aktiivne metaboliit ramiprilaat inhibeerib ensüümi dipeptidüülkarboksüpeptidaas I (sünonüümid: angiotensiini konverteeriv ensüüm; kininaas II). See ensüüm katalüüsib plasmas ja kudedes angiotensiin I muundumist aktiivseks vasokonstriktoriks angiotensiin II-ks ning aktiivse vasodilaatori bradükiniini lagunemist. Angiotensiin II moodustumise vähenemine ja bradükiniini lagunemise inhibeerimine põhjustavad vasodilatatsiooni. Et angiotensiin II stimuleerib ka aldosterooni vabanemist, vähendab ramiprilaat aldosterooni sekretsiooni.

Bisoprolool on väga β_1 -selektiivne adrenoretseptori blokaator, millel ei ole sisemist stimuleerivat ja membraani stabiliseerivat asjakohast toimet. Sellel on üksnes väike afiinsus bronhide ja veresoonte silelihaste β_2 -retseptori ning metaboolse reguleerimisega seotud β_2 -retseptorite suhtes. Seetõttu ei eeldata üldiselt, et bisoprolool mõjutaks hingamisteede resistentsust ja β_2 vahendusel tekkivaid metaboolseid toimeid. β_1 -selektiivsus on suurem kui terapeutilise annuse vahemik.

Inimravimite komitee esildise alguses soovitati Rambist ja sarnaseid nimetusi kasutada järgmistel näidustustel:

- 0,5 mg + 1,25 mg:

asendusravi kroonilise koronaarsündroomi korral (müokardiinfarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesiga patsientidel) ja/või kroonilise südamepuudulikkuse korral, millega kaasneb vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni vähenemine täiskasvanud patsientidel, kelle haigus allub piisavalt ravile ramipriili ja bisoprolooliga, mida manustatakse samal ajal samas annuses.

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

asendusravi hüpertensiooni, hüpertensiooni ja kaasneva kroonilise koronaarsündroomi (müokardiinfarktiga ja/või revaskularisatsiooniga patsiendid) ja/või vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni vähenemisega kroonilise südamepuudulikkuse raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus allub piisavalt ravile ramipriili ja bisoprolooliga, mida manustatakse samal ajal samas annuses.

Nagu allpool märgitud, ei ole need näidustused siiski täielikult kooskõlas müügiloa saanud ühekomponentsete ravimitega Triace ja Concor, sest ühekomponentsete ravimite näidustuse sõnastuses „kroonilist koronaarsündroomi“ ei ole..

Kindlates kombinatsioonides kasutatavate ravimite kliinilise arendamise suunises (EMA/CHMP/158268/2017, edaspidi „kombinatsioonravimite suunis“) on sätestatud asendamise stsenaariumi korral (kus kindlas kombinatsioonis kasutatavat ravimit kavatakse kasutada patsientidel, kelle seisund on juba stabiliseerunud, kasutades kombinatsiooni samade, kuid eraldi manustatud toimeainete optimaalseid annuseid, mida võetakse sama annustamisintervalliga ja samal ajal) kehtivad järgmised nõuded:

1. kombinatsiooni farmakoloogilised ja meditsiinilised põhjendused (sh asjakohaste ravimite kombinatsiooni kliinilise kasutamise dokumenteerimine kas kliiniliste uuringute või avaldatud kirjanduse või mõlema kaudu);

2. tõendusmaterjali koostamine

- a. kõigi toimeainete asjakohane panus soovitud ravitoimesse (tõhusus ja/või ohutus);

b. kasulikkuse ja riski positiivne suhe kõikide kasutusnäidustusel võimalike toimeainekoguse kombinatsioonide puhul.

Kindlas kombinatsioonis kasutatavat ravimit vajava populatsiooni kindlakstegemisel tuleb arvesse võtta ravijuhiseid. Ravinäidustuse määravad olemasolevad tõendid ja monoteeraapia kasutusnäidustused;

3. tõestus, et esitatud tõendid on asjakohased kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimi suhtes, mille kohta taotlus esitatakse (sealhulgas sarnaste farmakokineetiliste omaduste tõendamine, tavaliselt bioekvivalentsuse tõendamise kaudu, et siduda üksikute toimeainete kombinatsiooni kasutamisel saadud andmed kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimi kasutamisega).

Taotleja esitas järgmised andmed, mille põhjal leiti, et eespool nimetatud kombinatsioonravimite suunise 1. ja 3. kriteerium on täidetud:

- tõendid ravimite koostoimete puudumise kohta;
- kehtivatest ravisuunistest pärit soovitusel kombineeritud kasutamise kohta;
- samaaegset kasutamist dokumenteerivad koosmääramise andmed Poolast, Itaaliast ja Saksamaalt;
- kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimi ja selle samaaegselt manustatavate individuaalsete toimeainete sarnase farmakokineetika tõendamine (bioekvivalentsusuuring).

Taotleja esitas 2. kriteeriumi täitmise kinnituseks ka järgmised kirjandus- ja kliinilised andmed, mida viiteliikmesriik (Poola) pidas piisavaks, kuid asjaomane liikmesriik (Tšehhi) ei pidanud:

- avaldatud uuringud, mis tõendavad mõlema üksikkomponendi tõhusust/ohutust monoteerapias või samasse klassi kuuluvate toimeainete teiste kombinatsioonide, st beetablokaatorite ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite tõhusust/ohutust;
- taotleja korraldatud mittesekkuv vaatlusuuring (NT-RAM-BIS-01-19/02);
- taotleja tehtud kuue mittesekkuva vaatlusuuringu metaanalüüs (DUS RAMBIS V1 26/04/2021).

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

See artikli 29 lõike 4 kohane esildismenetlus käsitleb taotlust Rambise (ramipriil/bisoprolool 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) kõvakapsli ja sarnaste nimetuste fikseeritud annusega kombinatsiooni kohta, mis on esitatud detsentraliseeritud menetluse raames direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10b kohaselt.

Ramipriil/bisoprolool 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 on saanud müügiloa sama toimiku alusel paralleelsetes taotlusmenetlustes.

Kombinatsioonravimite suunise kohaselt tuleb dokumendid asjaomaste ravimite kombinatsiooni kliinilise kasutamise kohta esitada kas kliiniliste uuringute või avaldatud kirjanduse või mõlema kombinatsioonina. Need andmed peaksid toimeainete kombineeritud kasutamise põhjendusi kinnitama, kuid kombineeritud kasutamise tõenditest üksi kombinatsiooni kasulikkuse ja riski positiivse suhte kindlakstegemiseks ei piisa.

Kavandatud fikseeritud annusega kombinatsioon on ette nähtud asendusraviks. Selles stsenaariumis on kindlas kombinatsioonis kasutatav ravim ette nähtud kasutamiseks patsientidel, kelle seisund on juba stabiliseeritud samade, kuid eraldi manustatud toimeainete kombinatsiooni optimaalsete annustega, mida võetakse sama annustamisintervalliga ja samal ajal. Patsiendid lõpetavad üksiktoimeaine manustamise ja alustavad ravi kindlas kombinatsioonis kasutatava ravimiga. Selleks tuleb täiendavalt selgitada esildismenetluses tõstatatud küsimusi, mis puudutavad 1) selgitust, et iga aine annab olulise panuse soovitud ravitoimesse (tõhusus/ohutus), ning 2) väidet, et kombinatsiooni

kasulikkuse ja riski tasakaal on kasutusnäidustuse puhul positiivne kooskõlas kindlas kombinatsioonis kasutatavate ravimite kliinilise arendamise suunise (EMA/CHMP/158268/2017).

Üldiselt peetakse ramipriili ja bisoprolooli samaaegset kasutamist kavandatud näidustustel farmakoloogilisest ja meditsiinilisest vaatenurgast hästi põhjendatuks. Kavandatud fikseeritud annustega kombinatsiooni toimeainekoguste valik on kooskõlas mõlema üksikkomponendi heakskiidetud toimeainekogustega.

Peale selle toetavad ohutustõendeid (lisaks kombinatsiooni farmakoloogilisele ja meditsiinilisele põhjendatusele) ka Itaaliast, Poolast ja Saksamaalt ravimite koos väljakirjutamise kohta saadud andmed ning need tõendid kooskõlas Euroopa kardioloogiaühingu (European Society of Cardiology, ESC) suunistega, mille kohaselt soovitatakse hüpertensiooni ja hüpertensiooni puhul, kui esineb kaasuvaid haigusi, sealhulgas südamepuudulikkus ja südamepärgarteritõbi, kasutada raviks angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja β -adrenoretseptorite agonistide kombinatsiooni.

Kavandatud fikseeritud annusega kombinatsioonravimi ja samal ajal võetavate heakskiidetud üksikkomponentide bioekvivalentsust peeti tõendatuks ning taotluse esitaja korraldatud ravimite koostoime kavandamise (DDI) uuringus järeldati, et ramipriili ja bisoprolooli farmakokineetilist koostoimet ei tohiks tekkida. Need järeldused toetavad fikseeritud annustega kombinatsiooni kliinilist ohutusprofiili.

Lisaks märkis inimravimite komitee, et on olemas esialgsed tulemused, mis saadi tegelikes tingimustes tehtud uuringus, mis viidi läbi, et hinnata ramipriili ja bisoprolooli kombinatsioonravi tõhusust võrreldes ramipriili või bisoprolooli monoterapiaga hüpertensiooni ja muude südame-veresoonkonna haigustega patsientidel. Et esitati ainult uuringu lühiaruanne ja järeldusi ei olnud võimalik teha, peetakse esialgseid tulemusi üksnes toetavaks.

Taotluse esitaja enda mittesekkuvas vaatlusuuringus (NT-RAM-BIS-01-19/0) oli mitu piirangut: iga toimeainekoguse jaoks ei kasutatud eraldi ravirühma; bisoprolooli rühma patsientidele manustati samal ajal hüdroklorotiasiidi või amlodipiini, mistõttu ei saa välistada täiendavat toimet ja uuringu tulemustes võib olla kallutatust. Bisoprolooli rühma patsientide arv oli väike. Peale selle oli NT-RAM-BIS uuring samaväärsusuuring.

Ka taotluse esitaja kuue mittesekkuva vaatlusuuringu metaanalüüsis (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) ilmnisid mitmesugused piirangud: uuringutes BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 ei registreeritud ramipriili ja bisoprolooli annuseid. Vererõhku langetavate ravimite registreeritud annustega uuringutes (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) ei olnud kummagi toimeainekoguse jaoks eraldi ravirühmi. Paljud patsiendid kasutasid teisi vererõhku langetavaid ravimeid. Teave samal ajal kasutatud ravimite liigi kohta ei ole aga kättesaadav, seega ei saa välistada täiendavat toimet ning uuringu tulemustes võib olla kallutatust. Uuringutes BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 oli ramipriili ja bisoprolooli kombinatsiooni tõhusus (määratletud kui vererõhu väärtused, mis on alla 140 mmHg/90 mmHg) 29,5% (95%CI: 0,0–31,2). Nendes uuringutes ravile alluvat hüpertensiooni ei saavutatud, sest ramipriili ja bisoprolooli kombinatsiooniga ravitud patsientide keskmine süstoolne vererõhk oli 145,4±18,2 mmHg. Uuringutes BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019 oli ramipriili ja bisoprolooli kombinatsiooni tõhusus 57,5% (95%CI: 0,0–59,8). Metaanalüüsis kasutatud vaatlusuuringutes oli ramipriili ja bisoprolooli kombinatsiooni üldine tõhusus 39,7% (95%CI: 38,3–41,2). Selles uuringus ei ole üksinda manustatud ühekomponentsete ramipriili ja bisoprolooli tõhususe võrdlust.

Lisaks esitas taotluse esitaja avaldatud uuringutest pärit teabe, mis tõendas mõlema üksikkomponendi tõhusust/ohutust monoterapiaga korral või samasse klassi kuuluvate toimeainete teiste kombinatsioonide, st β -blokaatorite ja ACE inhibiitorite tõhusust/ohutust.

Kokkuvõttes vaatas inimravimite komitee läbi esitatud metaanalüüsi, mittesekkuva uuringu ja tegelikes tingimustes tehtud uuringu esialgsed tulemused avaldatud uuringute kontekstis, mis tõendasid nii

monoteraapia kui ka samasse klassi kuuluvate toimeainete teiste kombinatsioonide tõhusust/ohutust. Tõdeti, et tehtud uuringutes oli piiranguid (nt täpsustamata või ravirühmade kaupa eraldamata annused, muude ravimite võimalik segav toime, valimi väiksus, ebapiisavalt üksikasjalikud tulemused) ning tulemused ei olnud järjepidevad. AKE inhibiitorite ja beetablokaatorite lisatoime on siiski hästi tõendatud ja seda on kirjanduses hästi näidatud ning see kajastub ka kliinilises praktikas, nagu on näidatud ravijuhendites. Kuigi ramipriili ja bisoprolooli kombineeritud kasutamise kohta kirjandusandmeid ei esitatud, leiab inimravimite komitee, võttes üheskoos arvesse tehtud uuringutest, sealhulgas bioekvivalentsuse uuringust ja ravimite koostoime uuringust, fikseeritud annusega kombinatsiooni kohta saadud andmeid, et andmed võimaldavad piisavalt tõendada iga toimeaine asjakohast panust soovitavasse ravitoimesse (tõhusus/ohutus) ning selle kombinatsiooni tõhusust ja ohutust kavandatud näidustuste korral teise ravimiga asendamise puhul kõigis taotluses esitatud annuse ja toimeainekoguse kombinatsioonides.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee võttis arvesse kõiki taotleja kirjalikult ja suulises selgituses esitatud andmeid seoses vastuväidetega, et võib tekkida suur risk rahvatervisele;
- komitee oli arvamusel, et on piisavalt tõendatud tõendusmaterjal, mis näitab kõigi toimeainete asjakohast osa soovitud ravitoimes ning kombinatsiooni tõhusust ja ohutust kasutusnäidustustel.

Seega on komitee arvamusel, et Rambise ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda inimravimite komitee arvamuse I lisas loetletud ravimite müügiloa(d), kui ravimiteabes tehakse inimravimite komitee arvamuse III lisas esitatud kokkulepitud muudatused.