

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Tämä menettely koskee direktiivin 2001/83/EY 10 b artiklan mukaisesti toimitettua hakemusta (yhdistelmävalmiste).

Rambis, samoin kuin valmisteen muut kauppanimet, on kova kapseli, joka sisältää ramipriilia ja bisoprololifumaraattia vahvuuksina 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.

Aihiolääke ramipriilin aktiivinen metaboliitti ramipriilaatti estää dipeptidyylikarboksiptidaasi I - entsyymin (synonyymit: angiotensiinikonvertaasientsyymi (ACE); kininaasi II) toimintaa. Plasmassa ja kudoksissa tämä entsyymi katalysoi angiotensiini I:n muuttumista aktiiviseksi verisuonten supistumista aiheuttavaksi angiotensiini II:ksi sekä aktiivisen vasodilataattorin bradykiniinin hajoamista. Angiotensiini II:n muodostumisen väheneminen sekä bradykiniinin hajoamisen estyminen johtavat verisuonten laajenemiseen. Koska angiotensiini II stimuloi myös aldosteronin vapautumista, ramipriilaatti vähentää aldosteronin eritystä.

Bisoprololi on erittäin beeta-1-selektiivinen adrenergisiä beeta-1-reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole stimuloivaa eikä merkittävää solukalvoja vakauttavaa ominaisvaikutusta. Sen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileiden lihasten beeta-2-reseptoreihin sekä aineenvaihdunnan säätelyyn osallistuviin beeta-2-reseptoreihin on heikko. Siksi sen ei yleensä odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta-2-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin. Bisoprololin beeta-1-selektiivisyys on terapeuttista annosaluetta laajempi.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) lausuntopyyntömenettelyn alussa Rambisin ja muiden kauppanimien käyttöaiheeksi ehdotettiin seuraavaa:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

Korvaava hoito kroonista sepelvaltimo-oireyhtymää (jos potilaalla on ollut sydäninfarkti ja/tai potilaalle on tehty ohitusleikkaus) ja/tai sellaista kroonista sydämen vajaatoimintaa, jossa vasemman kammion systolinen toiminta on heikentynyt, sairastaville aikuispotilaille, kun potilaan sairaus on riittävässä hoitotasapainossa samanaikaisesti annettavilla samansuuruisilla ramipriili- ja bisoprololiannoksilla.

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

Korvaava hoito hypertensiota sekä hypertensiota ja sen kanssa samanaikaista kroonista sepelvaltimo-oireyhtymää (jos potilaalla on ollut sydäninfarkti ja/tai potilaalle on tehty ohitusleikkaus) ja/tai sellaista kroonista sydämen vajaatoimintaa, jossa vasemman kammion systolinen toiminta on heikentynyt, sairastaville aikuispotilaille, kun potilaan sairaus on riittävässä hoitotasapainossa samanaikaisesti annettavilla samansuuruisilla ramipriili- ja bisoprololiannoksilla.

Kuten jäljempänä todetaan, nämä käyttöaiheet eivät kuitenkaan vastaa kaikilta osin yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävien hyväksytyjen valmisteiden Tritacen ja Concorin käyttöaiheita, koska näiden valmisteiden sanamuodossa ei mainita "kroonista sepelvaltimo-oireyhtymää".

Kiinteiden yhdistelmävalmisteiden kliinistä kehittämistä koskevien ohjeiden (EMA/CHMP/158268/2017, jäljempänä 'FDC-ohjeet') mukaan korvaustilanteeseen, jossa kiinteää yhdistelmävalmistetta on tarkoitus käyttää potilailla, joiden tila on jo saatu vakaaksi samojen, mutta erikseen annettujen, vaikuttavien aineiden yhdistelmän samalla annosvälikillä ja samanaikaisesti otetuilla optimaalisilla annoksilla, sovelletaan seuraavia vaatimuksia:

1. Yhdistelmän käytön farmakologisten ja lääketieteellisten perusteiden esittäminen (mukaan lukien asiaankuuluvien yhdistelmähoidossa käytettävien lääkevalmisteiden kliinisen käytön dokumentointi joko kliinisten tutkimusten tai julkaistun kirjallisuuden tai molempien avulla)

2. Näyttöpohjan kokoaminen seuraaville:

- a. kaikkien vaikuttavien aineiden oleellinen vaikutus tavoiteltuun hoitotulokseen (teho ja/tai turvallisuus)
- b. positiivinen hyöty-riskisuhde kaikissa annos- ja vahvuusyhdistelmissä, jotka ovat käytettävissä asianomaisessa käyttöaiheessa.

Hoito-ohjeet on otettava huomioon määritettäessä kiinteää yhdistelmälääkettä tarvitsevaa potilasryhmää. Asianomainen käyttöaihe määräytyy käytettävissä olevan näytön ja monoterapioiden käyttöaiheiden perusteella.

3. Sen osoittaminen, että esitetty näyttö on oleellista hakemuksen kohteena olevan kiinteän yhdistelmälääkkeen kannalta (muun muassa vastaavien farmakokineettisten ominaisuuksien osoittaminen tavallisesti bioekvivalenssin osoittamisen avulla, jotta yksittäistä vaikuttavaa ainetta sisältävien valmisteiden yhdistetystä käytöstä saadut tiedot voidaan osoittaa samankaltaisiksi kiinteän yhdistelmälääkkeen käytöstä saatujen kanssa).

Hakija esitti seuraavat tiedot, joiden perusteella katsottiin, että FDC-ohjeiden edellä mainitut vaatimukset 1 ja 3 täyttyvät:

- sen osoittaminen, ettei lääkkeillä ole yhteisvaikutuksia
- nykyisiin hoito-ohjeisiin perustuvat yhdistettyä käyttöä koskevat suositukset
- Puolasta, Italiasta ja Saksasta saadut lääkkeiden samanaikaista määräämistä koskevat tiedot, joissa dokumentoidaan samanaikaista käyttöä
- sen osoittaminen (bioekvivalenssia koskevalla tutkimuksella), että kiinteällä yhdistelmälääkkeellä on vastaava farmakokinetiikka kuin siihen sisältyvillä yksittäisillä vaikuttavilla aineilla, jotka otetaan samanaikaisesti.

Hakija esitti vaatimuksen 2 täyttymisen tueksi myös seuraavat kirjallisuustiedot ja kliiniset tiedot, jotka viitejäsenvaltio (PL) katsoi riittäviksi mutta joita asianomainen jäsenvaltio (CZ) piti riittämättöminä:

- julkaistut tutkimukset, joissa osoitetaan kummankin yksittäisen vaikuttavan aineen teho/turvallisuus monoterapiassa tai samoihin luokkiin kuuluvien vaikuttavien aineiden eli beetasalpaajien ja angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) estäjien muiden yhdistelmien teho/turvallisuus
- hakijan suorittama havainnoiva muu kuin interventiotutkimus (NT-RAM-BIS-01-19/02)
- hakijan suorittamien kuuden havainnoivan muun kuin interventiotutkimuksen meta-analyysi (DUS RAMBIS V1 26/04/2021).

Tiivistelmä CHMP:n tieteellisestä arvioinnista

Tämä 29 artiklan 4 kohdan mukainen lausuntopyyntömenettely koskee hakemusta, joka on toimitettu kiinteäannoksiselle yhdistelmävalmisteelle (fixed dose combination, FDC) Rambis (ramipriili/bisoprololi 2,5 mg/1,25 mg; 2,5 mg/2,5mg; 5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg), kova kapseli, ja muut kaupanimet. Hakemus on esitetty direktiivin 2001/83/EY mukaisesti hajautettua menettelyä käyttäen.

Ramipriili/bisoprololi 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 hyväksytty rinnakkaisissa hakemuksissa toimitetun saman asiakirja-aineiston perusteella.

FDC-ohjeiden mukaan yhdistelmähoidossa käytettävien asiaankuuluvien lääkevalmisteiden kliinisen käytön dokumentointi on esitettävä joko kliinisten tutkimusten tai julkaistun kirjallisuuden tai molempien avulla. Näiden tietojen tulee tukea vaikuttavien aineiden yhdistetyn käytön perusteita. Yhdistettyä käyttöä koskeva näyttö ei kuitenkaan yksinään riitä osoittamaan yhdistelmän käytön positiivista hyöty-riskisuhdetta.

Ehdotettu FDC on tarkoitettu korvaavaan hoitoon. Tässä skenaariossa kiinteä yhdistelmä lääke on tarkoitettu potilaille, joiden tila on jo saatu vakaaksi samojen, mutta erikseen annettujen, vaikuttavien aineiden yhdistelmän samalla annosvälillä ja samanaikaisesti otetuilla optimaalisilla annoksilla. Potilaat lopettavat yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävien valmisteiden ottamisen ja aloittavat hoidon kiinteällä yhdistelmä lääkkeellä. Tätä varten on osoitettava, että on täytetty lausuntopyyntömenettelyssä esiin tuodut seuraavat vaatimukset: 1) kukin aine vaikuttaa oleellisesti tavoitellun hoitotuloksen (teho/turvallisuus) saavuttamiseen ja 2) yhdistelmän hyöty-riskisuhde on positiivinen asianomaisessa käyttöaiheessa kiinteiden yhdistelmä lääkevalmisteiden kliinistä kehittämistä koskevien ohjeiden (EMA/CHMP/158268/2017) mukaisesti.

Ramipriilin ja bisoprololin samanaikainen käyttö ehdotetuissa käyttöaiheissa katsotaan kaiken kaikkiaan hyvin perustelluksi farmakologisesta ja lääketieteellisestä näkökulmasta. Ehdotetun FDC:n vahvuudet ovat kummallekin valmisteeseen sisällyttämälle vaikuttavalle aineelle hyväksytyjen vahvuuksien mukaisia.

Lisäksi turvallisuutta koskevaa näyttöä tukevat (yhdistelmävalmisteen käytön farmakologisten ja lääketieteellisten perusteiden esittämisen lisäksi) myös käytettävissä olevat Italiasta, Puolasta ja Saksasta saadut lääkkeiden samanaikaista määräämistä koskevat tiedot. Näyttö vastaa myös Euroopan kardiologisen seuran (European Society of Cardiology, ESC) ohjeita, joissa suositellaan angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) estäjien ja beeta-adrenergisen reseptorin antagonistien yhdistelmää hypertension hoitoon sekä hypertension ja esimerkiksi sydämen vajaatoiminnan ja sepelvaltimotaudin yhteisesiintymisen hoitoon.

Ehdotetun kiinteän yhdistelmävalmisteen ja kummankin samanaikaisesti otettavan hyväksytyyn yksittäisen vaikuttavan aineen välisen bioekvivalenssin katsottiin olevan osoitettu, ja hakijan suorittamassa lääkkeiden yhteisvaikutusta koskevassa tutkimuksessa todettiin, että ramipriilin ja bisoprololin välisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Näiden päätelmien katsotaan tukevan FDC:n kliinistä turvallisuusprofiilia.

CHMP pani lisäksi merkille alustavat tulokset todellisiin käyttöolosuhteisiin perustuvaa näyttöä (Real-World-Evidence, RWE) koskevasta tutkimuksesta, jossa arvioitiin ramipriilin ja bisoprololin yhdistelmähoitoa verrattuna ramipriililla tai bisoprololilla toteutettavaan monoterapiaan potilailla, joilla on hypertensio ja muita sydän- ja verisuonitauteja. Alustavat tulokset katsottiin kuitenkin vain tukea antaviksi, koska tutkimuksesta esitettiin vain lyhyt raportti eikä päätelmiä voitu tehdä.

Hakijan omassa havainnoivassa muussa kuin interventiotutkimuksessa (NT-RAM-BIS-01-19/0) oli erilaisia puutteita: kullekin vahvuudelle ei ollut erillisiä hoitoryhmiä, ja bisoprololilla hoidetulle potilasryhmälle annettiin samanaikaisesti hydroklooritiatsidia tai amlodipiinia, jolloin lisävaikutusta ei voida sulkea pois ja tutkimustuloksissa voi olla vääristymiä. Bisoprololiryhmässä oli vain vähän potilaita. Lisäksi NT-RAM-BIS -tutkimuksesta puuttui yhdenvertaisuuden selvittäminen.

Myös hakijan tekemässä meta-analyysissä (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) kuudesta havainnoivasta muusta kuin interventiotutkimuksesta ilmeni erilaisia puutteita: Tutkimuksissa BENT/2010, BKAR/2013 ja KARPOZ/2014 ei kirjattu ramipriilin ja bisoprololin annoksia. Tutkimuksissa, joissa kirjattiin verenpainelääkkeiden annokset (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), ei käytetty erillisiä hoitoryhmiä kullekin vahvuudelle. Monet potilaat käyttivät muita verenpainelääkkeitä. Saatavilla ei kuitenkaan ole tietoja samanaikaisesti käytettyjen valmisteiden tyypistä, joten lisävaikutusta ei voida sulkea pois ja

tutkimustuloksissa saattaa olla vääristymiä. Ramipriilin/bisoprololin teho (määriteltynä verenpaineen arvoina, jotka olivat pienemmät kuin 140 mmHg/90 mmHg) oli 29,5 prosenttia (95 % CI 27,8 – 31,2) tutkimuksissa BENT/2010, BKAR/2013 ja KARPOZ/2014. Näissä tutkimuksissa ei saavutettu hypertension hoitotasapainoa, kun keskimääräinen systolinen verenpaine oli ramipriilin ja bisoprololin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla $145,4 \pm 18,2$ mmHg. Ramipriilin/bisoprololin teho oli 57,5 prosenttia (95 % CI 55,1 – 59,8) tutkimuksissa BONT/2013, BNT/2016 ja BNT/2019. Ramipriilin/bisoprololin kokonaisteho meta-analyysiin sisältyvissä havainnoivissa tutkimuksissa oli 39,7 prosenttia (95 % CI: 38,3 – 41,2). Tästä tutkimuksesta puuttui vertaaminen yksinään annettujen yksittäisten vaikuttavien aineiden, ramipriilin ja bisoprololin, avulla saavutettuun tehoon.

Lisäksi hakija toimitti tietoja julkaistuista tutkimuksista, joissa osoitetaan kummankin yksittäisen vaikuttavan aineen teho/turvallisuus monoterapiassa tai samoihin luokkiin kuuluvien vaikuttavien aineiden eli beetasalpaajien ja ACE:n estäjien muiden yhdistelmien teho/turvallisuus.

Lopuksi CHMP tarkasteli toimitettua meta-analyysia, muuta kuin interventiotutkimusta ja todellisiin käyttöolosuhteisiin perustuvaa näyttöä koskevan tutkimuksen alustavia tuloksia niiden julkaistujen tutkimusten yhteydessä, joissa osoitetaan kummankin monoterapian teho/turvallisuus ja samoihin luokkiin kuuluvien vaikuttavien aineiden muiden yhdistelmien teho/turvallisuus. Tältä osin todettiin, että tehdyissä tutkimuksissa oli puutteita (esim. annoksia ei ollut määritetty tai hoitoryhmiä ei ollut erotettu, muut hoidot vaikuttivat mahdollisesti häiritsevästi, otokset olivat pieniä, tulokset eivät olleet riittävän yksityiskohtaisia) ja että tulokset olivat epä johdonmukaisia. ACE:n estäjien ja beetasalpaajien additiivivaikutus on kuitenkin selvitetty hyvin ja osoitettu kirjallisuudessa sekä otettu perusteellisesti huomioon lääketieteellisissä käytännöissä, mistä esitetään esimerkkejä hoito-ohjeissa. Vaikka kirjallisuustietoa ramipriilin/bisoprololin yhdistetystä käytöstä ei toimitettu, CHMP katsoo, että kun otetaan huomioon myös FDC:tä koskevat tiedot toteutetuista tutkimuksista, mukaan lukien bioekvivalenssitutkimus ja lääkkeiden yhteisvaikutusta koskevat tutkimus, tietojen perusteella voidaan osoittaa riittävästi kummankin vaikuttavan aineen oleellinen vaikutus tavoitellun hoitotuloksen (teho/turvallisuus) saavuttamiseen sekä yhdistelmän teho ja turvallisuus korvaavana hoitona asianomaisessa käyttöaiheessa kaikkien hakemuksen kattamien annos- ja vahvuusyhdistelmien osalta.

CHMP:n lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- komitea tarkasteli direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaista lausuntopyyntöä
- komitea tarkasteli kaikkia hakijan toimittamia ja suullisessa selvityksessä antamia tietoja, jotka liittyivät esitettyihin, mahdollisia vakavia kansanterveydellisiä riskejä koskeviin vastalauseisiin
- komitea katsoi, että näyttö kaikkien vaikuttavien aineiden oleellisesta vaikutuksesta tavoitellun hoitotuloksen saavuttamiseen sekä yhdistelmän tehosta ja turvallisuudesta asianomaisissa käyttöaiheissa oli riittävästi osoitettu.

Näin ollen komitea katsoo, että Rambisin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on suotuista. Tämän vuoksi komitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien myöntämistä CHMP:n lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset, jotka on esitetty CHMP:n lausunnon liitteessä III.