

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Cette procédure concerne une demande soumise conformément à l'article 10 *ter* de la directive 2001/83/CE (association à dose fixe).

Rambis et noms associés est une gélule contenant du ramipril et du fumarate de bisoprolol à des doses 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 et 10 mg + 10 mg, respectivement.

Le ramiprilate, le métabolite actif de la prodrogue ramipril, inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I (synonymes: enzyme de conversion de l'angiotensine; kininase II). Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance vasoconstrictrice active, l'angiotensine II, ainsi que la dégradation de la bradykinine, une substance vasodilatatrice active. La réduction de la formation de l'angiotensine II et l'inhibition de la dégradation de la bradykinine entraînent une vasodilatation. Étant donné que l'angiotensine II stimule également la libération d'aldostérone, le ramiprilate entraîne une réduction de la sécrétion d'aldostérone.

Le bisoprolol est un agent bloquant hautement sélectif des récepteurs adrénergiques bêta1, dépourvu d'activité stimulante intrinsèque et de stabilisation de la membrane pertinente. Il ne présente qu'une faible affinité avec les récepteurs bêta2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux, ainsi qu'avec les récepteurs bêta2 concernés par la régulation métabolique. Par conséquent, on ne s'attend généralement pas à ce que le bisoprolol ait une influence sur la résistance des voies respiratoires et sur les effets métaboliques médiés par les récepteurs bêta2. Sa sélectivité bêta1 s'étend au-delà de l'intervalle des doses thérapeutiques.

Au début de la saisine du CHMP, il a été proposé que Rambis et noms associés soit indiqué pour:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

Traitement de substitution en cas de syndrome coronarien chronique (chez les patients ayant des antécédents d'infarctus et/ou de revascularisation du myocarde) et/ou d'insuffisance cardiaque chronique avec fonction systolique ventriculaire gauche réduite chez les patients adultes correctement contrôlés par le ramipril et le bisoprolol administrés simultanément à la même dose.

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

Traitement de substitution pour le traitement de l'hypertension, de l'hypertension avec syndrome coronarien chronique coexistant (chez les patients ayant des antécédents d'infarctus et/ou de revascularisation du myocarde) et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique avec fonction systolique ventriculaire gauche réduite chez les patients adultes correctement contrôlés par le ramipril et le bisoprolol administrés simultanément à la même dose.

Toutefois, comme expliqué plus loin, ces indications ne sont pas entièrement conformes aux produits mono-composants autorisés Tritace et Concor, étant donné que le «syndrome coronarien chronique» n'apparaît pas dans la formulation de l'indication pour les produits mono-composants.

Les lignes directrices relatives au développement clinique des associations médicamenteuses à dose fixe (EMA/CHMP/158268/2017, ci-après les «lignes directrices relatives aux associations à dose fixe») prévoient que, dans un scénario de substitution (dans lequel l'association médicamenteuse à dose fixe est destinée à être utilisée chez des patients déjà stabilisés à des doses optimales associées de substances actives identiques, mais administrées séparément, prises au même intervalle de dose et pendant la même durée), les exigences suivantes s'appliquent:

1. Justification de la raison d'être pharmacologique et médicale de l'association (notamment documentation de l'utilisation clinique des médicaments pertinents en association, soit par des études cliniques ou la littérature publiée, soit par une combinaison des deux).

2. Établissement de la base de données probantes:

- a. la contribution pertinente de toutes les substances actives à l'effet thérapeutique souhaité (efficacité et/ou sécurité);
- b. un rapport bénéfice/risque positif pour toutes les combinaisons de dose et de dosage disponibles dans l'indication ciblée.

Des directives thérapeutiques doivent être prises en considération pour identifier la population ayant besoin de l'association médicamenteuse à dose fixe. La base de données probantes disponible et les indications des monothérapies détermineront l'indication thérapeutique ciblée.

3. Démonstration que les preuves présentées sont pertinentes pour l'association médicamenteuse à dose fixe faisant l'objet de la demande (notamment la démonstration d'un comportement pharmacocinétique similaire, généralement en démontrant la bioéquivalence, afin de relier les données obtenues avec l'utilisation combinée des substances actives individuelles à l'utilisation de l'association médicamenteuse à dose fixe).

Le demandeur a présenté les données suivantes, sur la base desquelles les critères 1 et 3 des lignes directrices relatives aux associations à dose fixe ci-dessus ont été considérés comme remplis:

- Démonstration de l'absence d'interactions médicamenteuses.
- Recommandations d'utilisation combinée issues des directives thérapeutiques actuelles.
- Données de prescription conjointe documentant l'utilisation concomitante provenant de Pologne, d'Italie et d'Allemagne.
- Démonstration d'une pharmacocinétique similaire [étude de bioéquivalence (BE)] de l'association médicamenteuse à dose fixe par rapport à ses substances actives individuelles prises simultanément.

Le demandeur a également présenté la littérature et les données cliniques suivantes à l'appui du critère 2, qui ont été considérées comme suffisantes par l'EMR (PL), mais pas par le CMS (CZ):

- Publication d'études démontrant l'efficacité/la sécurité des deux mono-composants en monothérapie ou sur l'efficacité/la sécurité d'autres associations de substances actives des mêmes classes, à savoir les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Étude observationnelle non interventionnelle (NT-RAM-BIS-01-19/02) réalisée par le demandeur.
- Méta-analyse (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) de six études observationnelles non interventionnelles réalisées par le demandeur.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

La présente procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, concerne une demande d'association à dose fixe (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) pour Rambis et noms associés, gélule, appliquée conformément à l'article 10 *ter* de la directive 2001/83/CE dans le cadre de la procédure décentralisée.

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 ont été approuvés sur la base du même dossier dans des demandes parallèles.

Conformément aux lignes directrices relatives aux associations à dose fixe, la documentation relative à l'utilisation clinique des médicaments pertinents doit être fournie au moyen d'études cliniques ou de la littérature publiée, ou d'une combinaison des deux. Ces données doivent étayer la justification de l'utilisation combinée des substances actives, mais les preuves d'une utilisation combinée seules ne sont pas suffisantes pour établir le rapport bénéfice/risque positif de l'association.

L'association à dose fixe proposée est destinée à un traitement de substitution. Dans ce scénario, l'association médicamenteuse à dose fixe est destinée à être utilisée chez des patients qui sont déjà stabilisés à des doses optimales de l'association de substances actives identiques, mais administrées séparément, prises au même intervalle de dose et pendant la même durée. Les patients cesseront de prendre les médicaments à base de substance active unique et commenceront le traitement par association médicamenteuse à dose fixe. À cet égard, les questions soulevées dans le cadre de la procédure de saisine, qui portent sur 1) la preuve supplémentaire que chaque substance contribue de manière pertinente à l'effet thérapeutique souhaité (efficacité/sécurité) et 2) le rapport bénéfice/risque de l'association est positif pour l'association dans l'indication ciblée, conformément aux lignes directrices relatives au développement clinique des associations médicamenteuses à dose fixe (EMA/CHMP/158268/2017), doivent être justifiées.

Dans l'ensemble, l'utilisation concomitante de ramipril et de bisoprolol dans les indications proposées est considérée comme bien justifiée d'un point de vue pharmacologique et médical. La sélection des dosages du produit d'association à dose fixe proposé est conforme aux dosages approuvés des deux monocomposants.

En outre, la preuve de la sécurité (outre la justification de la raison d'être pharmacologique et médicale de l'association) est également étayée par les données de prescription conjointe disponibles obtenues en Italie, en Pologne et en Allemagne, et conformément aux directives de la Société européenne de cardiologie (ESC), dans lesquelles l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et d'antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques est recommandée dans le traitement de l'hypertension et de l'hypertension avec comorbidités, notamment l'insuffisance cardiaque et la maladie coronarienne.

La BE entre l'association à dose fixe proposée et les mono-composants autorisés pris simultanément a été considérée comme démontrée et l'étude DDI menée par le demandeur a conclu qu'aucune interaction pharmacocinétique entre le ramipril et le bisoprolol n'était à prévoir. Ces conclusions sont considérées comme étayant le profil de sécurité clinique sur l'association à dose fixe.

En outre, le CHMP a pris note des résultats préliminaires d'une étude de preuves concrètes (Real-World Evidence, RWE) qui a été menée pour évaluer l'efficacité du traitement combiné ramipril/bisoprolol en comparaison au ramipril ou au bisoprolol en monothérapie chez des patients souffrant d'hypertension et d'autres maladies cardiovasculaires. Toutefois, étant donné que seul un bref rapport de l'étude a été soumis et qu'aucune conclusion n'a pu être tirée, les résultats préliminaires sont uniquement considérés comme étayant cette affirmation.

Une étude propre observationnelle non interventionnelle (NT-RAM-BIS-01-19/0) présentait diverses limites: aucun bras de traitement distinct pour chaque dosage, les patients du bras bisoprolol ont également reçu de l'hydrochlorothiazide ou de l'amlodipine, de sorte qu'un effet supplémentaire ne peut être exclu et qu'un biais peut être inclus dans les résultats de l'étude. Le nombre de patients dans le groupe bisoprolol était peu élevé. En outre, l'étude NT-RAM-BIS était une étude de non-infériorité.

Une méta-analyse propre (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) de six études observationnelles non interventionnelles présentait également diverses limites: Les études BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 n'ont pas enregistré de doses de ramipril et de bisoprolol. Dans les études portant sur des doses enregistrées de médicaments antihypertenseurs (BNT/2013, BNT/2016, BNT/2019), il n'y avait pas de bras de traitement distincts pour chaque dosage. De nombreux patients utilisaient d'autres médicaments antihypertenseurs. Toutefois, aucune information concernant le type de produits utilisés de manière concomitante n'est disponible, de sorte que l'effet supplémentaire ne peut être exclu et que des biais peuvent être inclus dans les résultats de l'étude. L'efficacité (définie comme les valeurs de la PA inférieures à 140 mmHg/90 mmHg) du ramipril/bisoprolol était de 29,5 % (IC à 95 %: 27,8 – 31,2) dans les études BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. L'hypertension contrôlée n'a été atteinte dans

aucune de ces études, car la PAS moyenne chez les patients traités par ramipril/bisoprolol était de 145,4±18,2 mmHg. L'efficacité du ramipril/bisoprolol était de 57,5 % (IC à 95 %: 55,1 – 59,8) dans les études BNT/2013, BNT/2016, BNT/2019. L'efficacité globale du ramipril/bisoprolol pour les études observationnelles incluses dans la méta-analyse était de 39,7 % (IC à 95 %: 38,3 – 41,2). Il manque dans cette étude une comparaison avec l'efficacité des mono-composants ramipril et bisoprolol administrés seuls.

En outre, le demandeur a fourni des informations provenant d'études publiées qui ont démontré l'efficacité/la sécurité des deux mono-composants en monothérapie ou l'efficacité/la sécurité d'autres associations de substances actives des mêmes classes, à savoir les β -bloquants et les inhibiteurs de l'ECA.

En conclusion, le CHMP a pris en considération la méta-analyse présentée, l'étude non interventionnelle et les résultats préliminaires d'une étude de preuves concrètes, dans le contexte des études publiées démontrant l'efficacité/la sécurité des deux monothérapies et l'efficacité/la sécurité d'autres associations de substances actives de la même classe. Il a été reconnu que les études réalisées présentaient des limites (par exemple, des doses non spécifiées, ou non distinctes par bras de traitement, un éventuel effet de confusion dû à d'autres traitements, une taille d'échantillon faible, des résultats insuffisamment détaillés) et que les résultats étaient incohérents. Cependant, l'effet additif des inhibiteurs de l'ECA et des bêta-bloquants est bien établi, démontré dans la littérature et reflété dans la pratique clinique, comme l'illustrent les directives thérapeutiques. Par conséquent, bien que les données de la littérature concernant l'utilisation combinée de ramipril/bisoprolol n'aient pas été fournies, prises en association avec les données sur l'association à dose fixe issues des études réalisées, notamment une étude de BE et une étude d'interaction médicamenteuse, le CHMP considère que les données permettent d'établir suffisamment la contribution pertinente de chaque substance active à l'effet thérapeutique souhaité (efficacité/sécurité) et l'efficacité et la sécurité de l'association dans l'indication de substitution ciblée, pour toutes les associations de doses et de dosages de la demande.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné la totalité des données soumises et présentées par le demandeur lors d'une explication orale en rapport avec les objections soulevées quant à des risques potentiels graves pour la santé publique.
- Le comité a estimé qu'une base de données probantes démontrant la contribution pertinente de toutes les substances actives à l'effet thérapeutique souhaité ainsi que l'efficacité et la sécurité de l'association dans les indications ciblées était suffisamment établie.

En conséquence, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Rambis et noms associés est favorable et recommande donc l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit telles que définies à l'annexe III de l'avis du CHMP.