

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Ovaj se postupak odnosi na zahtjev podnesen u skladu s člankom 10.b Direktive 2001/83/EZ (fiksna kombinacija).

Rambis i pridružena imena tvrda je kapsula koja sadrži ramipril i bisoprolol fumarat u jačinama od 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 odnosno 10 mg + 10 mg.

Ramiprilat, aktivni metabolit prolijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: enzim koji pretvara angiotenzin; kininaza II). U plazmi i tkivu taj enzim katalizira pretvorbu angiotenzina I u djelatnu vazokonstriktorsku tvar angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikinina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina dovode do vazodilatacije. Budući da angiotenzin II također stimulira otpuštanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje izlučivanja aldosterona.

Bisoprolol je snažno sredstvo za blokiranje beta1-selektivnog adrenergičkog receptora koje nema intrinzičnu stimulativnu i relevantnu aktivnost stabilizacije membrane. Pokazuje samo malu sklonost vezivanju na beta2-receptor glatkih mišića bronha i krvnih žila, kao i na beta2-receptore koji sudjeluju u metaboličkoj regulaciji. Stoga se općenito ne očekuje da bisoprolol utječe na otpornost dišnih putova i beta2-posredovane metaboličke učinke. Beta1-selektivnost proteže se izvan terapijskog raspona doze.

Na početku postupka upućivanja CHMP-a predloženo je da se Rambis i pridružena imena indiciraju za:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Supstitucijska terapija kroničnog koronarnog sindroma (u bolesnika s infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom u anamnezi) i/ili kroničnog zatajenja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti odgovarajućoj kontroli uz ramipril i bisoprolol koji se primjenjuju istodobno u istoj dozi.*

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

*Supstitucijska terapija za liječenje hipertenzije, hipertenzije s već postojećim kroničnim koronarnim sindromom (u bolesnika s infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom u anamnezi) i/ili kroničnog zatajenja srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti odgovarajućoj kontroli uz ramipril i bisoprolol koji se primjenjuju istodobno u istoj dozi.*

Međutim, kako je navedeno u nastavku, te indikacije nisu u potpunosti u skladu s odobrenim monokomponentnim lijekovima Tritace i Concor jer se „kronični koronarni sindrom“ ne odražava u formulaciji indikacije za monokomponentne lijekove.

Smjernice za klinički razvoj fiksnih kombinacija lijekova (EMA/CHMP/158268/2017, dalje u tekstu: „Smjernice za fiksnu kombinaciju doza“) predviđaju scenarij supstitucije (kada je fiksna kombinacija lijeka namijenjena primjeni u bolesnika koji su već stabilizirani na optimalnim dozama kombinacije istih, ali zasebno primijenjenih djelatnih tvari, primijenjenih u istom intervalu i vremenu doziranja), a primjenjuju se sljedeći zahtjevi:

1. Obrazloženje farmakološkog i medicinskog razloga za kombinaciju (uključujući dokumentaciju o kliničkoj primjeni relevantnih lijekova u kombinaciji, bilo u sklopu kliničkih studija ili iz objavljene literature ili kao kombinacija jednog i drugog).

2. Uspostava baze dokaza za:

- a. relevantan doprinos svih djelatnih tvari željenom terapijskom učinku (djelotvornost i/ili sigurnost);

b. pozitivni omjer koristi i rizika u svim kombinacijama doza i jačina dostupnima u ciljanoj indikaciji.

Pri utvrđivanju populacije kojoj je potrebna fiksna kombinacija lijekova potrebno je razmotriti terapijske smjernice. Dostupnom bazom dokaza i indikacijama monoterapije odredit će se ciljana terapijska indikacija.

3. Dokazivanje da su predstavljeni dokazi relevantni za fiksnu kombinaciju lijekova za koju je podnesen zahtjev (uključujući dokazivanje sličnog farmakokinetičkog (FK) ponašanja), obično dokazivanjem bioekvivalencije, kako bi se dobiveni podatci povezali s kombiniranom primjenom lijekova s pojedinačnom djelatnom tvari uz primjenu fiksne kombinacije lijekova).

Podnositelj zahtjeva dostavio je sljedeće podatke na temelju kojih se smatralo da su ispunjeni kriteriji 1. i 3. prethodno navedenih Smjernica za fiksnu kombinaciju doza:

- dokaz o nepostojanju interakcija lijekova (engl. drug-drug interactions, DDI),
- preporuke kombinirane primjene iz postojećih terapijskih smjernica,
- podatke o supropisivanju kojima se dokumentira istodobna primjena iz Poljske, Italije i Njemačke,
- dokazivanje slične farmakokinetike (ispitivanje bioekvivalencije) fiksne kombinacije lijekova u odnosu na pojedinačne djelatne tvari koje se uzimaju istodobno.

Podnositelj zahtjeva dostavio je i sljedeću literaturu i kliničke podatke koji podupiru kriterij 2., što je referentna država članica (PL) smatrala dostatnim, za razliku od predmetne države članice (CZ):

- objavljena ispitivanja kojima se dokazuje djelotvornost/sigurnost obiju monokomponenti u monoterapiji ili djelotvornost/sigurnost drugih kombinacija djelatnih tvari iz istih razreda, tj. beta-blokatora i inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin (ACE),
- opservacijsko neintervencijsko ispitivanje (NT-RAM-BIS-01-19/02) koje provodi podnositelj zahtjeva,
- metaanalizu (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) šest opservacijskih neintervencijskih ispitivanja koje je proveo podnositelj zahtjeva.

### **Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a**

Ovaj postupak upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. odnosi se na zahtjev za fiksnu kombinaciju doza (FDC) za tvrde kapsule 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) i pridružena imena, koji se primjenjuje u skladu s člankom 10.b Direktive 2001/83/EZ u okviru decentraliziranog postupka.

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 odobren je na temelju istog dosjea u usporednim zahtjevima.

U skladu sa Smjernicama za fiksnu kombinaciju doza, mora se dostaviti dokumentacija o kliničkoj primjeni relevantnih lijekova u kombinaciji bilo u sklopu kliničkih studija ili iz objavljene literature, ili kao kombinacija jednog i drugog. Tim se podacima trebaju potkrijepiti razlozi za kombiniranu primjenu djelatnih tvari, no samo dokazi o kombiniranoj primjeni ne bi bili dovoljni za utvrđivanje pozitivnog omjera koristi i rizika kombinacije.

Predložene Smjernice za fiksnu kombinaciju doza namijenjene su supstitucijskoj terapiji. U tom scenariju lijek s fiksnom kombinacijom namijenjen je primjeni u bolesnika koji su već stabilizirani na optimalnim dozama kombinacije istih, ali zasebno primijenjenih djelatnih tvari, primijenjenih u istom intervalu i vremenu doziranja. Bolesnici će prekinuti uzimanje lijekova s jednom djelatnom tvari i započeti terapiju fiksnom kombinacijom lijekova. U tu svrhu potrebno je opravdati pitanja iznesena u postupku upućivanja, koja se odnose na 1) dodatno dokazivanje da svaka tvar značajno doprinosi

željenom terapijskom učinku (djelotvornost/sigurnost) i 2) da je omjer koristi i rizika za kombinaciju pozitivan za kombinaciju u ciljanoj indikaciji u skladu sa Smjernicama za klinički razvoj fiksnih kombinacija lijekova (EMA/CHMP/158268/2017).

Općenito, istodobna primjena ramiprila i bisoprolola u predloženim indikacijama smatra se dobro opravdanom iz farmakološke i medicinske perspektive. Odabir jačine predloženog lijeka s fiksnom kombinacijom doza u skladu je s odobrenom jačinom obiju monokomponentata.

Nadalje, dokazi o sigurnosti (uz opravdanje farmakološkog i medicinskog obrazloženja za kombinaciju) dodatno su potkrijepljeni dostupnim podacima na temelju supropisivanja koji su dobiveni iz Italije, Poljske i Njemačke i u skladu sa Smjernicama Europskog društva za kardiologiju (engl. European Society of Cardiology, ESC), u kojima se preporučuje kombinacija inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin (ACE) i antagonista beta-adrenergičkih receptora u liječenju hipertenzije i hipertenzije s komorbiditetima, uključujući zatajenje srca i bolesti koronarne arterije.

Smatra se da je dokazana bioekvivalencija između predložene fiksne kombinacije lijekova i odobrenih monokomponenti uzetih istodobno te je u ispitivanju dokaza o nepostojanju interakcija lijekova koje je proveo podnositelj zahtjeva zaključeno da ne treba očekivati farmakokinetičke interakcije između ramiprila i bisoprolola. Smatra se da ti zaključci podržavaju klinički sigurnosni profil Smjernica za fiksnu kombinaciju doza.

Osim toga, CHMP je primio na znanje preliminarne rezultate ispitivanja podataka iz kliničke prakse (engl. Real-World Evidence, RWE) provedenog kako bi se ocijenila djelotvornost kombinirane terapije ramiprila/bisoprolola u usporedbi s ramiprilom ili monoterapijom bisoprololom u bolesnika s hipertenzijom i drugim kardiovaskularnim bolestima. Međutim, budući da je dostavljeno samo kratko izvješće iz ispitivanja i da nije bilo moguće donijeti zaključak, preliminarni se rezultati smatraju tek potpornima.

Vlastito opservacijsko neintervencijsko ispitivanje (NT-RAM-BIS-01-19/0) pokazalo je različita ograničenja: nema posebnih terapijskih skupina za svaku jačinu, bolesnici u skupini s bisoprololom dobivali su lijek istodobno s hidroklorotiazidom ili amlodipinom, pa se dodatni učinak ne može isključiti te se pristranost može uključiti u ishode ispitivanja. Broj ispitanika u skupini koja je primala bisoprolol bio je malen. Nadalje, ispitivanje NT-RAM-BIS bilo je ispitivanje neinferiornosti.

Vlastita metaanaliza (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) šest opservacijskih neintervencijskih ispitivanja također je pokazala različita ograničenja: u ispitivanjima BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 nisu zabilježene doze ramiprila i bisoprolola. U ispitivanjima u kojima su zabilježene doze antihipertenzivnih lijekova (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) nisu postojale odvojene skupine za liječenje za svaku jačinu. Određeni broj bolesnika uzimao je druge antihipertenzivne lijekove. Međutim, informacije o vrsti istodobno primijenjenih lijekova nisu dostupne, pa se dodatni učinak ne može isključiti te se pristranost može uključiti u ishode ispitivanja. Djelotvornost (definirana kao vrijednosti krvnog tlaka niže od 140 mmHg/90 mmHg) ramiprila/bisoprolola iznosila je 29,5 % (95 % CI: 27,8 – 31,2) u ispitivanjima BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. U tim ispitivanjima nije postignuta kontrolirana hipertenzija jer je prosječni sistolički krvni tlak u bolesnika liječenih ramiprilom/bisoprololom iznosio 145,4±18,2 mmHg. Djelotvornost ramiprila/bisoprolola iznosila je 57,5 % (95 % CI: 55,1 – 59,8) u ispitivanjima BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Ukupna djelotvornost ramiprila/bisoprolola za opservacijska ispitivanja uključena u metaanalizu iznosila je 39,7 % (95 % CI: 38,3 – 41,2). U ovom ispitivanju nedostaje usporedba s djelotvornošću monokomponenti ramiprila i bisoprolola koji se primjenjuju samostalno.

Nadalje, podnositelj zahtjeva dostavio je informacije iz objavljenih ispitivanja koje su pokazale djelotvornost/sigurnost obiju pojedinačnih komponenti u monoterapiji ili djelotvornost/sigurnost drugih kombinacija djelatnih tvari iz istih razreda, tj.  $\beta$ -blokatora i ACE inhibitora.

Zaključno, CHMP je razmotrio dostavljenu metaanalizu, neintervencijsko ispitivanje i preliminarne rezultate ispitivanja podataka iz kliničke prakse, u kontekstu objavljenih ispitivanja kojima se dokazuje djelotvornost/sigurnost monoterapije i djelotvornost/sigurnost drugih kombinacija djelatnih tvari iz istog razreda. Potvrđeno je da su provedena ispitivanja imala ograničenja (npr. doze koje nisu navedene ili nisu razdvojene po terapijskim skupinama, mogući zbunjujući učinak drugih terapija, mala veličina uzorka, nedovoljno detaljni rezultati) te da su rezultati bili nedosljedni. Međutim, aditivni učinak ACE inhibitora i beta blokatora dobro je utvrđen i dokazan u literaturi te se odražava u kliničkoj praksi, kao što je prikazano u terapijskim smjernicama. Stoga, iako nisu dostavljeni podatci iz literature u vezi s kombiniranom primjenom ramiprila/bisoprolola, koji su se razmatrali u kombinaciji s podatcima o fiksnoj kombinaciji doza iz provedenih ispitivanja, uključujući ispitivanje bioekvivalencije i ispitivanje interakcije između lijekova, CHMP smatra da podatci omogućuju dostatno utvrđivanje relevantnog doprinosa svake djelatne tvari željenom terapijskom učinku (djelotvornost/sigurnost) te djelotvornosti i sigurnosti kombinacije u ciljanoj indikaciji supstitucije, u svim kombinacijama doza i jačina iz zahtjeva.

### **Razlozi za mišljenje CHMP-a**

Budući da,

- Odbor je razmotrio predmet upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio sve dostavljene podatke i podatke iznesene u usmenom obrazloženju podnositelja zahtjeva u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje.
- Odbor smatra da je dostatno utvrđena baza dokaza koja pokazuje relevantan doprinos svih djelatnih tvari željenom terapijskom učinku te djelotvornosti i sigurnosti kombinacije u ciljanim indikacijama.

Posljedično, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za lijek Rambis i pridružena imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova navedenih u Prilogu I. mišljenju CHMP-a, podložno dogovorenim izmjenama u informacijama o lijeku kako je utvrđeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.