

**II. melléklet**  
**Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

Ez az eljárás a 2001/83/EK irányelv 10b. cikke szerint benyújtott kérelemre vonatkozik (fix kombináció).

A Rambis és kapcsolódó nevek ramipril és bizoprolol-fumarátot tartalmazó kemény kapszulák, amelyek hatáserőssége rendre 2,5 mg + 1,25 mg; 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg és 10 mg + 10 mg.

A ramiprilát, a ramipril aktív metabolitja gátolja a dipeptidil-karboxi-peptidáz I enzimet (szinonimák: angiotenzin-konvertáló enzim; kinináz II). A plazmában és a szövetekben ez az enzim katalizálja az angiotenzin I átalakulását az aktív vazokonstriktor angiotenzin II molekulává, valamint az aktív vazodilatátor bradikinin lebomlását. Az angiotenzin II csökkent képződése és a bradikinin lebomlásának gátlása vazodilatációhoz vezet. Mivel az angiotenzin II az aldosteron felszabadulását is serkenti, a ramiprilát csökkenti az aldosteron kiválasztását.

A bizoprolol egy rendkívül béta1-szelektív adrenoreceptor blokkoló szer, amely nem rendelkezik saját stimulációs hatással vagy releváns membránstabilizáló hatással. Csak alacsony affinitást mutat a hörgők és az erek simaizmainak béta2-receptorához, illetve a metabolikus szabályozásért felelős béta2-receptorokhoz. Ezért a bizoprolol általában várhatóan nem befolyásolja a légutak rezisztenciáját és a béta2-meditált metabolikus hatásokat. Béta1-szelektivitása meghaladja a terápiás dózistartományt.

A CHMP általi betérjesztés kezdetén a Rambis és kapcsolódó nevek esetén a következők indikációkat javasolták:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Helyettesítő kezelés krónikus koszorúér-szindróma (olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében myocardialis infarctus és/vagy revascularisatio szerepel) és/vagy csökkent bal kamrai szisztolés funkcióval járó krónikus szívelégtelenség esetén olyan felnőtt betegeknél, akiknek a betegsége azonos dózisban, egyidejűleg alkalmazott ramiprillel és bizoprolollal megfelelően kontrollált.*

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

*A magas vérnyomás, a magas vérnyomás és az egyidejűleg fennálló krónikus koszorúér-szindróma (olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében myocardialis infarctus és/vagy revascularisatio szerepel) és/vagy csökkent bal kamrai szisztolés funkcióval járó krónikus szívelégtelenség kezelésére szolgáló helyettesítő kezelés olyan felnőtt betegeknél, akiknek a betegsége azonos dózisban, egyidejűleg alkalmazott ramiprillel és bizoprolollal megfelelően kontrollált.*

Azonban, amint azt a továbbiakban kifejtjük, ezek a javallatok nem felelnek meg teljes mértékben az engedélyezett monokomponens készítmények, a Tritace és a Concor javallatainak, mivel a „krónikus koszorúér-szindróma” nem szerepel meg a monokomponens készítmények javallatainak megfogalmazásában.

A fix kombinációs gyógyszerek klinikai fejlesztéséről szóló irányelv (EMA/CHMP/158268/2017, a továbbiakban: FDC iránymutatás) előírja, hogy helyettesítés esetében (amikor a fix kombinációs gyógyszert olyan betegeknél kívánják alkalmazni, akiknek a betegsége már stabilizálódott ugyanazon kombinációnak optimális dózisa mellett, de azokat külön-külön alkalmazzák, azonos dózisos közötti intervallum szerint és időpontban bevéve) a következő követelmények alkalmazandók:

1. A kombináció farmakológiai és gyógyászati indokoltsága (beleértve a releváns gyógyszerek kombinációban történő klinikai felhasználásának dokumentációját klinikai vizsgálatok vagy publikált szakirodalom, vagy a kettő kombinációja révén).

2. Az alábbiak alapjául szolgáló bizonyítékok létrehozása:

- a. az összes hatóanyag releváns hozzájárulása a kívánt terápiás hatáshoz (hatásosság és/vagy biztonságosság);
- b. pozitív előny-kockázat profil a célzott javallat esetén rendelkezésre álló valamennyi dózis és hatáserősség kombinációjánál.

A terápiás irányelveket figyelembe kell venni a fix kombinációs gyógyszert igénylő populáció azonosítása során. A rendelkezésre álló bizonyítékok és a monoterápiák javallatai határozzák meg a célzott terápiás javallatot.

3. Annak igazolása, hogy a benyújtott bizonyítékok relevánsak azon fix kombinációs gyógyszer vonatkozásában, amelyre a kérelmet benyújtották (beleértve a hasonló farmakokinetikai (PK) viselkedés igazolását, általában a biológiai egyenértékűség igazolása révén annak érdekében, hogy extrapolálják az egyes hatóanyagok kombinált alkalmazásával kapcsolatosan nyert adatokat a fix kombinációs gyógyszer alkalmazására).

A kérelmező az alábbi adatokat nyújtotta be, amelyek alapján a fenti FDC iránymutatás 1. és 3. kritériuma teljesítettnek tekinthető:

- A gyógyszerkölcsonhatások (DDI) hiányának igazolása.
- A jelenlegi terápiás irányelvek szerinti kombinált alkalmazásra vonatkozó javaslatok.
- Az együttes felírásra vonatkozó, az egyidejű alkalmazást dokumentáló adatok Lengyelországból, Olaszországból és Németországból.
- A fix kombinációs gyógyszer és az egyes, egyidejűleg szedett hatóanyagok hasonló farmakokinetikai jellemzőinek igazolása (biológiai egyenértékűségi vizsgálat).

A kérelmező az alábbi szakirodalmi és klinikai adatokat is benyújtotta a 2. kritérium alátámasztására, amelyeket a referencia tagállam (Lengyelország) elegendőnek ítélt, az érintett tagállam (Csehország) azonban nem:

- Publikált vizsgálatok, amelyek igazolják mindkét monokomponens hatásosságát/biztonságosságát monoterápia formájában, vagy a hatóanyagok egyéb kombinációinak hatásosságát/biztonságosságát ugyanabból az osztályból, például a béta-blokkolók és az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók osztályából.
- A kérelmező által végzett, beavatkozással nem járó megfigyeléses vizsgálat (NT-RAM-BIS-01-19/02).
- A kérelmező által végzett hat, beavatkozással nem járó megfigyeléses vizsgálat metaanalízise (DUS RAMGIS V1 26/04/2021).

### **A CHMP tudományos értékelésének átfogó összefoglalása**

Ez a 29. cikk (4) bekezdése szerinti beterjesztési eljárás egy fix dózisú kombinációval (FDC), a Rambis (ramipril/bizoprolol 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) kemény kapszula és kapcsolódó nevekkkel kapcsolatos kérelemre vonatkozik, a 2001/83/EK irányelv 10b. cikke szerint alkalmazva a decentralizált eljárási keretében.

A ramipril/bizoprolol 2,5 mg/1,25 mg; 2,5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg ugyanazon dokumentáció alapján, párhuzamos kérelmek formájában lett engedélyezve.

Az FDC irányelv szerint a releváns gyógyszerek kombinációban történő klinikai alkalmazására vonatkozó dokumentációt vagy klinikai vizsgálatok, vagy a publikált szakirodalom, vagy a kettő kombinációja formájában kell benyújtani. Ezeknek az adatoknak alá kell támasztaniuk a hatóanyagok kombinált alkalmazásának indoklását, azonban a kombinált alkalmazásra vonatkozó bizonyítékok nem elégségesek a kombináció pozitív előny-kockázat profiljának megállapításához.

A javasolt fix gyógyszer-kombinációt helyettesítő terápiára szánták. Ebben a forgatókönyvben a fix kombinációs gyógyszert olyan betegeknek szándékozzák alkalmazni, akiknek a betegsége már stabilizálódott a hatóanyagok azonos, de külön-külön alkalmazott kombinációnak optimális dózisa mellett, azonos dózisok közötti intervallum szerint és időpontban bevéve. A betegek befejezik az egyetlen hatóanyagot tartalmazó készítmény szedését, és megkezdik a kezelést a fix kombinációs gyógyszerrel. Ezért indoklást kell adni a betérjesztési eljárásban felvetett kérdésekre válaszul, melyek a következőket érintik: 1.) annak további alátámasztása, hogy minden egyes hatóanyag jelentősen hozzájárul a kívánt terápiás hatáshoz (hatásosság/biztonságosság), és 2.) a kombináció előny-kockázat profilja pozitív a célzott javallatban, összhangban a fix kombinációs készítmények klinikai fejlesztéséről szóló iránymutatással (EMA/CHMP/158268/2017).

Összességében a ramipril és a bizoprolol együttes alkalmazása a javasolt javallatokban megfelelően indokoltnak tekinthető farmakológiai és orvosi szempontból. A javasolt fix kombinációs készítmény hatáserősségeinek kiválasztása összhangban van mindkét monokomponens jóváhagyott hatáserősségével.

Ezenfelül a biztonságosságra vonatkozó bizonyítékokat (a kombináció farmakológiai és gyógyászati indoklásán felül) alátámasztják az Olaszországból, Lengyelországból és Németországból rendelkezésre álló, együttes felírásra vonatkozó adatok, illetve azok összhangban vannak az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) irányelveivel, melyek az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók és béta-adrenerg receptor antagonisták kombinációját javasolják a magas vérnyomás és az egyéb betegségekkel társuló magas vérnyomás kezelésére, beleértve a szívelégtelenséget és a koszorúér-betegséget.

A javasolt fix kombinációs készítmény és az egyidejűleg szedett, engedélyezett monokomponensek közötti biológiai egyenértékűséget bizonyítottak tekintették, és a kérelmező által végzett gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatban arra a következtetésre jutottak, hogy nem várható farmakokinetikai kölcsönhatás a ramipril és a bizoprolol között. Úgy vélték, hogy ezek a következtetések alátámasztják a fix dózisú kombináció klinikai biztonságossági profilját.

Ezenfelül a CHMP egy valós körülmények között lefolytatott vizsgálat előzetes eredményeit is figyelembe vette, amelyet a ramipril/bizoprolol kombinált kezelés hatásosságának értékelése céljából végeztek el a ramipril vagy bizoprolol monoterápiával összehasonlítva magas vérnyomásban és egyéb kardiovaszkuláris betegségekben szenvedő betegeknek. Mivel azonban a vizsgálatból csak egy rövid jelentést nyújtottak be, és nem lehetett következtetéseket levonni, az előzetes eredményeket csak alátámasztó jellegűnek tekintik.

A kérelmező saját, megfigyeléses, beavatkozással nem járó vizsgálatát (NT-RAM-BIS-01-19/0) különböző korlátok jellemzik: nem alkalmaztak külön kezelési karokat minden hatáserősséghez, a bizoprolol karban lévő betegek hidroklorotiazid- vagy amlodipin-kezelést is kaptak egyidejűleg, így nem zárható ki a további hatások, és a torzítás szerepet játszhat a vizsgálat eredményeiben. A bizoprolol csoportban kevés számú résztvevő volt. Ezenkívül az NT-RAM-BIS vizsgálat egy non-inferioritási vizsgálat volt.

A hat, beavatkozással nem járó megfigyeléses vizsgálatnak a kérelmező által lefolytatott metaanalízisét (DUS RAMBIC V1 26/04/2021) szintén különböző korlátok jellemezték: A BENT/2010, BKAR/2013 és KARPOZ/2014 vizsgálatokban nem jegyezték fel a ramipril és a bizoprolol adagját. Azokban a vizsgálatokban, ahol feljegyezték a magas vérnyomás elleni gyógyszerek adagját (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), nem voltak külön kezelési karok az egyes hatáserősségekre vonatkozóan. Számos beteg szedett egyéb magas vérnyomás elleni gyógyszereket. Az egyidejűleg alkalmazott készítmények típusaira vonatkozó adatok azonban nem állnak rendelkezésre, így nem zárhatóak ki a további hatások, és a torzítás szerepet játszhat a vizsgálati eredményekben. A ramipril/bizoprolol hatékonysága (amelyet 140 Hgmm/90 Hgmm-nél alacsonyabb vérnyomás-értékként határoztak meg) 29,5% volt (95%-os CI: 27,8–31,2) a BENT/2010, BKAR/2013 és a KARPOZ/2014 vizsgálatokban.

Ezekben a vizsgálatokban érték el a magas vérnyomás kontrollálását, mivel a ramiprillal/bizoprolollal kezelt betegeknek az átlagos szisztolás vérnyomás  $145,4 \pm 18,2$  Hgmm volt. A ramipril/biszoprolol hatékonysága 57,5% (95%-os CI: 55,1–59,8) volt a BONT/2013, BNT/2016 és a BNT/2019 vizsgálatokban. A ramipril/biszoprolol teljes hatásossága a metaanalízisben szereplő megfigyeléses vizsgálatokban 39,7% volt (95%-os CI: 38,3–41,2). Ebből a vizsgálatból hiányzik az önmagában alkalmazott monokomponensek, a ramipril és a bizoprolol hatásosságával való összehasonlítás.

Továbbá a kérelmező olyan publikált vizsgálatokból származó információkat nyújtott be, amelyek igazolták a két monokomponens hatásosságát/biztonságosságát monoterápia esetén, vagy a hatóanyagok ugyanazon osztályból származó egyéb kombinációinak, azaz a  $\beta$ -blokkolóknak és az ACE-gátlóknak a hatásosságát/biztonságosságát.

Összefoglalva, a CHMP figyelembe vette a benyújtott metaanalízist, a beavatkozással nem járó vizsgálatot és egy valós körülmények között lefolytatott vizsgálat előzetes eredményeit, a monoterápiák hatásosságát/biztonságosságát, valamint az azonos osztályba tartozó hatóanyagok egyéb kombinációinak hatásosságát/biztonságosságát igazoló, publikált vizsgálatok kontextusában. Elismerték, hogy az elvégzett vizsgálatok korlátokkal rendelkeztek (pl. nem meghatározott vagy kezelési karok által nem elkülönített dózisok, más kezelések lehetséges zavaró hatása, alacsony mintaméret, nem kellően részletezett eredmények), és az eredmények nem voltak következetesek. Az ACE-gátlók és a béta-blokkolók additív hatása azonban jól megalapozott, és ezt a szakirodalom is alátámasztja, valamint a klinikai gyakorlatban is tükröződik, amint azt a terápiás irányelvek is példázzák. Ezért, bár nem nyújtottak be a ramipril/biszoprolol kombinált alkalmazására vonatkozó szakirodalmi adatokat, az elvégzett vizsgálatokból – beleértve egy biológiai egyenértékűségi vizsgálatot és egy gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot – származó, a fix dózisu kombinációra vonatkozó adatokkal együttesen nézve a CHMP úgy véli, hogy az adatok alapján kielégítő módon megállapítható az egyes hatóanyagoknak a kívánt terápiás hatáshoz (hatásosság/biztonságosság) való jelentős hozzájárulása, valamint a kombináció hatásossága és biztonságossága a célzott helyettesítő javallatban, a kérelemben foglalt valamennyi dózis és hatáserősség kombinációja esetén.

#### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokkal kapcsolatban a kérelmező által benyújtott és szóbeli magyarázat formájában bemutatott adatok összességét.
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy kellően megalapozták annak bizonyítását, hogy az összes hatóanyag releváns módon járul hozzá a kívánt terápiás hatáshoz, valamint hogy a kombináció hatásos és biztonságos a célzott javallatokban.

Ennek következtében a bizottság a Rambis és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekintti, és ezért javasolja a CHMP állásfoglalásának I. mellékletében említett gyógyszerek forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását a kísérőiratoknak a CHMP állásfoglalásának III. mellékletében meghatározott, megegyezés szerinti módosításai mellett.