

**Allegato II**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Questa procedura riguarda una domanda presentata ai sensi dell'articolo 10 ter della direttiva 2001/83/CE (associazione fissa).

Rambis e denominazioni associate è una capsula rigida contenente ramipril e bisoprololo fumarato al dosaggio rispettivamente di 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 e 10 mg + 10 mg.

Il ramiprilato, il metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione dell'angiotensina; chininasi II). Nel plasma e nei tessuti questo enzima catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza vasoconstrictrice attiva angiotensina II, nonché la degradazione della bradichinina, un vasodilatatore attivo. La riduzione della formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano alla vasodilatazione. Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato provoca una riduzione della secrezione di aldosterone.

Il bisoprololo è un agente bloccante del beta1-adrenocettore altamente selettivo, privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di rilevante attività stabilizzante di membrana. Mostra solo una bassa affinità per il recettore beta2 dei muscoli lisci dei bronchi e dei vasi, nonché per i recettori beta2 coinvolti nella regolazione metabolica. Pertanto, in genere non è atteso che bisoprololo influisca sulla resistenza delle vie aeree e sugli effetti metabolici beta2-mediati. La sua selettività per i recettori beta1 si estende oltre l'intervallo di dosi terapeutiche.

All'inizio del deferimento al CHMP, l'indicazione proposta per Rambis e denominazioni associate era:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Terapia sostitutiva nella sindrome coronarica cronica (in pazienti con anamnesi di infarto del miocardio e/o rivascolarizzazione) e/o insufficienza cardiaca cronica con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro in pazienti adulti adeguatamente controllati con ramipril e bisoprololo somministrati contemporaneamente allo stesso livello di dose.*

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

*Terapia sostitutiva per il trattamento di ipertensione, ipertensione con sindrome coronarica cronica coesistente (in pazienti con anamnesi di infarto del miocardio e/o rivascolarizzazione) e/o insufficienza cardiaca cronica con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro in pazienti adulti adeguatamente controllati con ramipril e bisoprololo somministrati contemporaneamente allo stesso livello di dose.*

Tuttavia, come discusso in seguito, queste indicazioni non sono pienamente conformi ai prodotti monocomponente autorizzati Tritace e Concor, poiché la "sindrome coronarica cronica" non è presente nelle loro indicazioni.

Il documento Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (EMA/CHMP/158268/2017, di seguito "linee guida FDC") prevede che per uno scenario di sostituzione (in cui il medicinale ad associazione fissa è destinato a essere utilizzato in pazienti già stabilizzati con dosi ottimali dell'associazione degli stessi principi attivi, somministrati separatamente, assunti allo stesso intervallo di dose e con le stesse tempistiche) si applichino i seguenti requisiti:

1. Giustificazione della logica farmacologica e medica dell'associazione (compresa la documentazione dell'uso clinico dei medicinali pertinenti in associazione, attraverso studi clinici o letteratura pubblicata, o una combinazione di entrambi).

2. Creazione di una base di evidenze per:

- a. il contributo rilevante di tutti i principi attivi all'effetto terapeutico desiderato (efficacia e/o sicurezza);
- b. la positività del rapporto rischi/benefici di tutte le associazioni di dosaggio disponibili nell'indicazione interessata.

Per individuare la popolazione che necessita del medicinale ad associazione fissa devono essere prese in considerazione le linee guida terapeutiche. La base di evidenze disponibile e le indicazioni delle monoterapie determineranno l'indicazione terapeutica desiderata.

3. Dimostrazione che le evidenze presentate sono pertinenti per il medicinale ad associazione fissa per il quale viene presentata la domanda (compresa la dimostrazione di un comportamento farmacocinetico (PK) simile, solitamente attraverso la dimostrazione della bioequivalenza, al fine di collegare i dati ottenuti con l'uso combinato dei singoli principi attivi all'uso del medicinale ad associazione fissa).

Il richiedente ha presentato i seguenti dati, sulla base dei quali i criteri 1 e 3 delle linee guida FDC di cui sopra sono stati considerati soddisfatti:

- Dimostrazione dell'assenza di interazioni tra farmaci (DDI).
- Raccomandazioni dell'uso combinato derivanti dalle attuali linee guida terapeutiche.
- Dati relativi alla co-prescrizione che documentano l'uso concomitante in Polonia, Italia e Germania.
- Dimostrazione di una farmacocinetica simile (studio di bioequivalenza, BE) del medicinale ad associazione fissa rispetto ai suoi singoli principi attivi assunti simultaneamente.

Il richiedente ha inoltre presentato la letteratura e i dati clinici seguenti a sostegno del criterio 2, che sono stati considerati sufficienti dallo Stato membro di riferimento (RMS) (PL) ma non dallo Stato membro interessato (CMS) (CZ):

- Studi pubblicati che dimostrano l'efficacia/sicurezza di entrambi i monocomponenti in monoterapia o l'efficacia/sicurezza di altre associazioni di principi attivi delle stesse classi, ossia beta-bloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
- Studio osservazionale non interventistico (NT-RAM-BIS-01-19/02) eseguito dal richiedente.
- Metanalisi (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) di sei studi osservazionali non interventistici effettuata dal richiedente.

### **Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP**

La presente procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, riguarda la domanda di immissione in commercio per l'associazione a dose fissa (FDC) di Rambis (ramipril/bisoprololo 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), capsula rigida e denominazioni associate, presentata ai sensi dell'articolo 10 ter della direttiva 2001/83/CE con procedura decentrata.

Ramipril/bisoprololo 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 è stato approvato sulla base dello stesso fascicolo in domande parallele.

Secondo le linee guida FDC, la documentazione dell'uso clinico dei medicinali pertinenti in associazione deve essere fornita attraverso studi clinici o letteratura pubblicata, o una loro combinazione. Questi dati devono sostenere la logica dell'uso combinato dei principi attivi, tuttavia le evidenze del solo uso combinato non sarebbero sufficienti a stabilire la positività del rapporto rischi/benefici dell'associazione.

La FDC proposta è destinata alla terapia sostitutiva. In questo scenario, il medicinale ad associazione fissa è destinato all'uso in pazienti che sono già stabilizzati con dosi ottimali dell'associazione degli stessi principi attivi, somministrati separatamente, assunti allo stesso intervallo di dose e con le stesse tempistiche. I pazienti interromperanno l'assunzione dei singoli principi attivi e avvieranno la terapia con il medicinale ad associazione fissa. A tal fine, le questioni sollevate nella procedura di deferimento, che riguardano 1) l'ulteriore dimostrazione del fatto che ogni sostanza contribuisce in modo rilevante all'effetto terapeutico desiderato (efficacia/sicurezza) e 2) che il rapporto rischi/benefici dell'associazione è positivo per l'indicazione desiderata, in linea con le "Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products" (EMA/CHMP/158268/2017), devono essere giustificate.

Nel complesso, l'uso concomitante di ramipril e bisoprololo nelle indicazioni proposte è ritenuto adeguatamente giustificato dal punto di vista farmacologico e medico. La scelta dei dosaggi del prodotto FDC proposto è in linea con i dosaggi approvati di entrambi i monocomponenti.

Inoltre, le evidenze relative alla sicurezza (oltre alla giustificazione della logica farmacologica e medica dell'associazione) sono ulteriormente corroborate dai dati disponibili sulla co-prescrizione ottenuti da Italia, Polonia e Germania, e in linea con le linee guida della Società europea di cardiologia (ESC), in cui si raccomanda l'associazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e antagonisti del recettore beta-adrenergico nel trattamento dell'ipertensione e dell'ipertensione con comorbidità, tra cui insufficienza cardiaca e coronaropatia.

La BE tra il prodotto ad associazione fissa proposto e i monocomponenti autorizzati assunti simultaneamente è stata considerata dimostrata e lo studio sulle DDI condotto dal richiedente ha concluso che non dovrebbero verificarsi interazioni farmacocinetiche tra ramipril e bisoprololo. Si ritiene che queste conclusioni supportino il profilo di sicurezza clinica della FDC.

Inoltre, il CHMP ha preso atto dei risultati preliminari di uno studio sulle evidenze nel mondo reale (RWE) condotto per valutare l'efficacia della terapia di associazione con ramipril/bisoprololo rispetto alla monoterapia con ramipril o bisoprololo in pazienti con ipertensione e altre malattie cardiovascolari. Tuttavia, poiché è stata presentata solo una breve relazione dello studio e non è stato possibile trarre conclusioni, i risultati preliminari sono considerati solo di supporto.

Lo studio osservazionale non interventistico (NT-RAM-BIS-01-19/0) presentava varie limitazioni: non erano presenti bracci di trattamento separati per ciascun dosaggio, ai pazienti nel braccio bisoprololo è stata co-somministrata idroclorotiazide o amlodipina, pertanto non è possibile escludere l'effetto aggiuntivo e possono essere inclusi bias nei risultati dello studio. Il numero di soggetti nel gruppo bisoprololo era basso. Inoltre, lo studio NT-RAM-BIS era uno studio di non inferiorità.

Anche la metanalisi (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) di sei studi osservazionali non interventistici presentava varie limitazioni: Gli studi BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 non hanno registrato le dosi di ramipril e bisoprololo. Negli studi con dosi registrate di medicinali antipertensivi (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), non erano presenti bracci di trattamento separati per ciascun dosaggio. Numerosi pazienti assumevano altri medicinali antipertensivi. Tuttavia, non sono disponibili informazioni sul tipo di prodotti utilizzati in concomitanza, pertanto non è possibile escludere l'effetto aggiuntivo e possono essere inclusi bias nei risultati dello studio. L'efficacia (definita come valori di BP inferiori a 140 mmHg/90 mmHg) di ramipril/bisoprololo è stata del 29,5 % (IC 95 %: 27,8 – 31,2) negli studi BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. In questi studi non è stato raggiunto il controllo dell'ipertensione, in quanto la SBP media nei pazienti trattati con ramipril/bisoprololo era di 145,4±18,2 mmHg. L'efficacia di ramipril/bisoprololo è stata del 57,5 % (IC 95%: 0,5 – 59,8) negli studi BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. L'efficacia complessiva di ramipril/bisoprololo negli studi osservazionali inclusi nella metanalisi è stata del 39,7 % (IC 95 %: 38,3 – 41,2). In questo studio manca un confronto con l'efficacia dei monocomponenti ramipril e bisoprololo somministrati da soli.

Inoltre, il richiedente ha fornito informazioni provenienti da studi pubblicati che hanno dimostrato l'efficacia/sicurezza di entrambi i monocomponenti in monoterapia o l'efficacia/sicurezza di altre associazioni dei principi attivi delle stesse classi, ovvero  $\beta$ -bloccanti e ACE-inibitori.

In conclusione, il CHMP ha preso in considerazione la metanalisi presentata, lo studio non interventistico e i risultati preliminari di uno studio sull'evidenza nel mondo reale, nel contesto degli studi pubblicati che dimostrano l'efficacia/sicurezza di entrambe le monoterapie e l'efficacia/sicurezza di altre associazioni di principi attivi della stessa classe. È stato riconosciuto che gli studi effettuati presentavano limitazioni (per esempio, dosi non specificate o non separate per bracci di trattamento, possibile effetto confondente di altri trattamenti, dimensioni del campione ridotte, risultati non sufficientemente dettagliati) e che i risultati erano incoerenti. Tuttavia, l'effetto additivo di ACE-inibitori e beta-bloccanti è ben consolidato e dimostrato nella letteratura, nonché rispecchiato nella pratica clinica, come esemplificato nelle linee guida terapeutiche. Pertanto, sebbene non siano stati forniti dati di letteratura riguardanti l'uso combinato di ramipril/bisoprololo, tenendo conto dei dati sulla FDC provenienti dagli studi eseguiti, inclusi uno studio di BE e uno studio di interazione tra farmaci, il CHMP ritiene che i dati consentano di stabilire in misura sufficiente il contributo rilevante di ciascun principio attivo all'effetto terapeutico desiderato (efficacia/sicurezza) e all'efficacia e alla sicurezza dell'associazione nell'indicazione di sostituzione desiderata, in tutte le associazioni di dosaggio della domanda.

### **Motivi del parere del CHMP**

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in esame la totalità dei dati trasmessi e presentati in una spiegazione orale dal richiedente in relazione alle obiezioni sollevate come potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il comitato era del parere che fosse stata sufficientemente stabilita una base di evidenze che dimostrassero il contributo rilevante di tutti i principi attivi all'effetto terapeutico desiderato e l'efficacia e la sicurezza dell'associazione nelle indicazioni interessate.

Il comitato, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici di Rambis e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto di cui all'allegato III del parere del CHMP.