

**II priedas**  
**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Ši procedūra susijusi su paraiška, pateikta pagal Direktyvos 2001/83/EB 10b straipsnį (pastovus fiksuotos dozės derinys).

Rambis ir susijusių pavadinimų preparatai yra kietoji kapsulė, kurioje yra atitinkamai tokio stiprumo ramiprilio ir bisoprololio fumarato: 2,5 mg + 1,25 mg, 2,5 mg + 2,5 mg, 5 mg + 2,5 mg, 5 + 5 mg, 10 mg + 5 mg ir 10 mg + 10 mg.

Ramiprilatas, provaisto ramiprilio aktyvusis metabolitas, slopina fermentą dipeptidilkarboksipeptidazę I (sinonimai: angiotenziną konvertuojantis fermentas; kininazė II). Plazmoje ir audiniuose šis fermentas katalizuoja angiotenzino I virtimą vazokonstriktoriaus veikliąja medžiaga – angiotenzinu II, taip pat aktyviojo vazodilatoriaus bradikinino skaidymą. Dėl sumažėjusio angiotenzino II susidarymo ir bradikinino skilimo slopinimo pasireiškia vazodilatacija. Kadangi angiotenzinas II taip pat skatina aldosterono išsiskyrimą, ramiprilatas mažina aldosterono sekreciją.

Bisoprololis yra itin selektyvi beta 1 adrenoceptorius blokuojanti medžiaga, kuri neturi vidinio stimuliuojamojo ir svarbaus membraninio stabilizatoriaus poveikio. Vaisto afiniškumas tik su bronchų ir kraujagyslių lygiųjų raumenų beta 2 receptoriais ir su metaboliniu reguliavimu susijusiais beta 2 receptoriais yra nedidelis. Todėl paprastai nesitikima, kad bisoprololis turės įtakos kvėpavimo takų atsparumui ir beta 2 sukeliama metaboliniam poveikiui. Jo selektyvumas beta 1 receptoriams viršija terapinių dozių intervalą.

CHMP kreipimosi procedūros pradžioje siūlyta nurodyti tokias Rambis ir susijusių pavadinimų preparatų indikacijas:

- 2,5 mg + 1,25 mg

*Pakaitinė terapija lėtiniu koronariniu sindromu (pacientams, kurie praeityje patyrė miokardo infarktą ir (arba) revaskuliarizaciją) ir (arba) lėtiniu širdies nepakankamumu, lydimu sistolinės kairiojo skilvelio funkcijos sumažėjimo, sergantiems suaugusiems pacientams, kurių būklė yra tinkamai kontroliuojama ramiprilu ir bisoprololiu kartu skiriant tokias pačias dozes.*

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

*Pakaitinė terapija hipertenzija, hipertenzija ir gretutiniu lėtiniu koronariniu sindromu (pacientams, kurie praeityje patyrė miokardo infarktą ir (arba) revaskuliarizaciją) ir (arba) lėtiniu širdies nepakankamumu, lydimu sistolinės kairiojo skilvelio funkcijos sumažėjimo, sergantiems suaugusiems pacientams, kurių būklė tinkamai kontroliuojama ramiprilu ir bisoprololiu kartu skiriant tokias pačias dozes.*

Vis dėlto, kaip išsamiau aptariama toliau, šios indikacijos nevisiškai atitinka vienkomponenčių preparatų Tritace ir Concor indikacijas, nes vienkomponenčių preparatų indikacijos formuluotėje nenurodomas „lėtinis koronarinis sindromas“.

Gairėse dėl fiksuotos dozės derinio vaistinių preparatų klinikinio kūrimo (EMA/CHMP/158268/2017, toliau – FDD gairės) numatyta, kad pakeitimo scenarijui (kai fiksuotos dozės derinio vaistinis preparatas skirtas vartoti pacientams, kurių būklė jau stabilizuota optimaliomis tų pačių veikliųjų medžiagų, tik vartojamų atskirai, bet tuo pačiu intervalu ir tuo pačiu metu, derinio dozėmis) taikomi šie reikalavimai:

1. derinio farmakologinis ir medicininis pagrindimas (įskaitant atitinkamų vaistinių preparatų klinikinio naudojimo kaip derinio dokumentus, pagrįstus klinikiniais tyrimais arba publikuota mokslinė literatūra, arba šių abiejų tipų įrodymais);
2. sukūrimas įrodymų bazės, kuria remiantis būtų galima įrodyti:

a) atitinkamą visų veikliųjų medžiagų indėlį siekiant pageidaujamo terapinio poveikio (veiksmingumo ir (arba) saugumo);

b) visų pagal tikslingą indikaciją vartojamų dozių ir stiprumo derinių teigiamą naudą ir rizikos santykį.

Siekiant nustatyti populiaciją, kuriai reikia fiksuotos dozės derinio vaistinio preparato, reikia atsižvelgti į gydymo gaires. Numatyta terapinė indikacija bus apibrėžta remiantis turimais įrodymais ir monoterapijos indikacijomis;

3. pademonstravimas, kad pateikti įrodymai yra aktualūs fiksuotos dozės derinio vaistiniam preparatui, dėl kurio teikiama paraiška (įskaitant panašaus farmakokinetinio (FK) veikimo pademonstravimą, paprastai atliekamą pateikiant biologinio ekvivalentiškumo įrodymus, siekiant susieti duomenis, gautus vienu metu vartojant pavienius veikliosios medžiagos preparatus, su fiksuotos dozės derinio vaistinio preparato vartojimu).

Pareiškėjas pateikė šiuos duomenis, kuriais remiantis buvo nuspręsta, kad pirmiau nurodyti FDD gairių 1 ir 3 kriterijai yra tenkinami:

- sąveikos su kitais vaistais (DDI) nebuvimo įrodymas;
- šiuo metu patvirtintose gydymo gairėse pateikiamos kombinuoto vartojimo rekomendacijos;
- iš Lenkijos, Italijos ir Vokietijos gauti preparatų skyrimo kartu duomenys apie gretutinį vartojimą;
- panašios fiksuotos dozės derinio vaistinio preparato farmakokinetikos, palyginti su vienu metu vartojamų atskirų veikliųjų medžiagų, įrodymas (biologinio ekvivalentiškumo (BE) tyrimas).

Siekdamas pagrįsti 2 kriterijų, pareiškėjas taip pat pateikė toliau nurodytą literatūrą ir klinikinių tyrimų duomenis, kuriuos referencinė valstybė narė (Lenkija) pripažino pakankamais, o atitinkama valstybė narė (Čekija) – ne:

- paskelbti tyrimai, kuriais įrodytas abiejų atskirų komponentų veiksmingumas ir saugumas taikant monoterapiją arba kitų tos pačios klasės veikliųjų medžiagų, t. y. beta blokatorių ir angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių, derinių veiksmingumas ir (arba) saugumas;
- pareiškėjo atliktas stebėjimo neintervencinis tyrimas (NT-RAM-BIS-01-19/02);
- pareiškėjo atlikta šešių stebėjimo neintervencinių tyrimų metaanalizė (DUS RAMBIS V1 26/04/2021).

### **CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Ši 29 straipsnio 4 dalyje numatyta kreipimosi procedūra susijusi su paraiška dėl fiksuotos dozės derinio (FDD) preparato Rambis (ramiprilis / bisoprololis 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) kietųjų kapsulių ir susijusių pavadinimų preparatų, pateikta pagal Direktyvos 2001/83/EB 10b straipsnį taikant decentralizuotą procedūrą.

Ramiprilis / bisoprololis 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 buvo patvirtintas remiantis tuo pačiu dokumentų rinkiniu lygiagrečiai teikiamose paraiškose.

Remiantis FDD gairėmis, atitinkamų vaistinių preparatų derinio klinikinio naudojimo dokumentai turi apimti arba klinikinių tyrimų duomenis, arba publikuotus mokslinius straipsnius, arba abiejų rūšių įrodymus. Šiais duomenimis turėtų būti pagrindžiamas veikliųjų medžiagų kombinuotas vartojimas, tačiau vien kombinuoto vartojimo įrodymų nepakanka šio derinio teigiamam naudai ir rizikos santykiui įrodyti.

Siūlomas FDD skirtas pakaitinei terapijai. Pagal šį scenarijų fiksuotos dozės derinio vaistinis preparatas skirtas vartoti pacientams, kurių būklė jau stabilizuota optimaliomis tų pačių, bet atskirai vartojamų veikliųjų medžiagų derinio dozėmis, vartojamomis tuo pačiu intervalu ir tuo pačiu laiku. Pacientai nutrauks pavienių veikliosios medžiagos preparatų vartojimą ir pradės gydymą fiksuotos dozės derinio vaistiniu preparatu. Todėl turi būti pagrįsti per kreipimosi procedūrą iškelti klausimai, susiję su 1) išsamesniu įrodymu, kad kiekviena medžiaga atitinkamai prisideda prie pageidaujamo terapinio poveikio (veiksmingumo ir saugumo), ir 2) tuo, kad pagal tikslią indikaciją vartojamo derinio naudą ir rizikos santykis yra teigiamas, vadovaujantis Gairėmis dėl fiksuotos dozės derinio vaistinių preparatų klinikinio kūrime (EMA/CHMP/158268/2017).

Apskritai laikomasi nuomonės, kad, vertinant farmakologiniu ir medicininio požiūriais, ramiprilio ir bisoprololio gretutinis vartojimas pagal pasiūlytas indikacijas yra gerai pagrįstas. Vertinti pateikto FDD preparato stiprumo parinkimas atitinka patvirtintus abiejų vienkomponenčių preparatų stiprumus.

Be to, su saugumu susijusius įrodymus (be derinio farmakologinio ir medicininio pagrindimo) patvirtina turimi kartu skiriamų vaistų duomenys, gauti iš Italijos, Lenkijos ir Vokietijos, ir jie atitinka Europos kardiologų draugijos (angl. *European Society of Cardiology* – ESC) gaires, kuriose angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių ir beta adrenerginių receptorių antagonistų derinį rekomenduojama naudoti gydant hipertenziją ir gretutinių ligų, įskaitant širdies nepakankamumą ir vainikinių arterijų ligą, lydima hipertenzija sergančius pacientus.

Laikytasi nuomonės, kad vertinti pateikto fiksuotos dozės derinio preparato ir vienu metu vartojamų registruotų vienkomponenčių preparatų derinio BE yra įrodytas, o pareiškėjo atliktame DDI tyrime prieita prie išvados, kad ramiprilio ir bisoprololio farmakokinetinės sąveikos neturėtų būti. Manoma, kad šios išvados patvirtina FDD klinikines saugumo charakteristikas.

Be to, CHMP atkreipė dėmesį į preliminarius tikrųjų duomenų (angl. *Real-World Evidence* – RWE) tyrimo, kuris buvo atliktas siekiant įvertinti kombinuotojo gydymo ramiprilium / bisoprololium veiksmingumą, palyginti su ramiprilio arba bisoprololio monoterapija, gydant hipertenziją ir kitomis širdies ir kraujagyslių ligomis sergančius pacientus, rezultatus. Vis dėlto, kadangi buvo pateikta tik trumpa tyrimo ataskaita ir nebuvo galimybės padaryti išvadų, manoma, kad preliminarūs rezultatai yra tik pagalbinių pobūdžio.

Paties pareiškėjo atliktas stebėjimo neintervencinis tyrimas (NT-RAM-BIS-01-19/0) turėjo įvairių trūkumų: nebuvo atskirų kiekvieno stiprumo varianto gydymo atšakų, bisoprololio atšakos pacientams kartu buvo skiriamas hidrochlortiazidas arba amlodipinas, todėl negalima atmesti papildomo poveikio galimybės ir į tyrimo rezultatus galima įtraukti nukrypimo veiksnį. Bisoprololio grupėje tiriamųjų buvo nedaug. Be to, tyrimas NT-RAM-BIS buvo ne prastesnio poveikio tyrimas.

Paties pareiškėjo atlikta šešių stebėjimo neintervencinių tyrimų metaanalizė (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) taip pat parodė įvairių trūkumų: tyrimuose BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 nebuvo registruojamos ramiprilio ir bisoprololio dozės. Tyrimuose, kuriuose buvo registruojamos vaistų nuo hipertenzijos dozės (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), nebuvo kiekvieno stiprumo varianto skirtingų gydymo atšakų. Daug pacientų vartojo kitus vaistus nuo hipertenzijos. Vis dėlto informacijos, susijusios su tuo pat metu vartojamų vaistų rūšimis, nepateikta, todėl negalima atmesti papildomo poveikio galimybės ir į tyrimų rezultatus galima įtraukti nukrypimo veiksnį. Ramiprilio / bisoprololio veiksmingumas tyrimuose BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 (apibrėžtas kaip mažesnė nei 140 mmHg/90 mmHg kraujospūdžio vertė) buvo 29,5 proc. (95 proc. PI: 27,8–31,2). Šiuose tyrimuose hipertenzija buvo kontroliuojama nepakankamai, nes ramiprilium / bisoprololium gydytų pacientų vidutinis sistolinis kraujospūdis buvo 145,4 ± 18,2 mmHg. Ramiprilio / bisoprololio veiksmingumas tyrimuose BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019 buvo 57,5 proc. (95 proc. PI: 55,1–59,8). Bendras ramiprilio / bisoprololio veiksmingumas į metaanalizę įtrauktuose stebėjimo tyrimuose buvo 39,7 proc.

(95 proc. PI: 38,3–41,2). Šiame tyrime neatlikta palyginimo su atskirai vartojamų vienkomponenčių ramiprilio ir bisoprololio preparatų veiksmingumu.

Be to, pareiškėjas pateikė paskelbtų tyrimų informaciją, kuri įrodė abiejų vienkomponenčių preparatų, vartojamų monoterapijai, veiksmingumą ir (arba) saugumą arba kitų tos pačios klasės veikliųjų medžiagų, t. y. beta blokatorių ir AKF inhibitorių, derinių veiksmingumą ir (arba) saugumą.

Taigi, CHMP apsvarstė pateiktą metaanalizę, neintervencinį tyrimą ir preliminarius tikrų duomenų tyrimo rezultatus, susijusius su paskelbtais tyrimais, kuriais įrodytas ir monoterapijos veiksmingumas ir saugumas, ir kitų tos pačios klasės veikliųjų medžiagų derinių veiksmingumas ir (arba) saugumas. Pripažinta, kad atlikti tyrimai turėjo tam tikrų trūkumų (pvz., nenurodytos konkrečios dozės arba dozės neatskirtos į gydymo atšakas, galimybė, kad pasireiškš iškraipantis kitų vaistų poveikis, nedidelis imties dydis, nepakankamai išsamūs rezultatai) ir kad rezultatai buvo nenuoseklūs. Vis dėlto papildomas AKF inhibitorių ir beta blokatorių poveikis yra plačiai žinomas ir įrodytas literatūroje, taip pat įtrauktas į klinikinę praktiką, kaip matyti iš gydymo gairių. Todėl, nors literatūroje paskelbtų duomenų apie ramiprilio / bisoprololio kombinuotą vartojimą nepateikta, atsižvelgdamas į FDD duomenis iš atliktų tyrimų, įskaitant BE tyrimą ir vaistų sąveikos tyrimą, CHMP laikosi nuomonės, kad šie duomenys leidžia pakankamai įrodyti atitinkamą kiekvienos veikliosios medžiagos indėlį siekiant pageidaujamo gydomojo poveikio (veiksmingumo ir saugumo) ir pagal tikslinę pakeitimo indikaciją vartojamo derinio veiksmingumo ir saugumo duomenis naudojant visus paraiškoje nurodytus dozių ir stiprumų derinius.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvarstė visus pareiškėjo raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis, susijusius su prieštaravimų sukėlusiais klausimais, kurie buvo iškelti kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad įrodymų bazės, kuria būtų įrodytas atitinkamas visų veikliųjų medžiagų indėlis siekiant pageidaujamo terapinio poveikio ir pagal tikslines indikacijas vartojamo derinio veiksmingumo ir saugumo, pakanka,

dėl šių priežasčių komitetas mano, kad Rambis ir susijusių pavadinimų preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja suteikti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us), jeigu bus padaryti sutarti CHMP nuomonės III priede išdėstyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.