

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Din il-proċedura tikkonċerna applikazzjoni sottomessa skont l-Artikolu 10b tad-Direttiva 2001/83/EC (kombinazzjoni fissa).

Rambis u ismijiet assoċjati huwa kapsula iebša li fiha ramipril u bisoprolol fumarate fil-qawwiet ta' 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 u 10 mg + 10 mg, rispettivament.

Ramiprilat, il-metabolita attiv tal-promediċina ramipril, jinibixxi l-enzima dipeptidylcarboxypeptidase I (sinonimi: enzima ta' konverżjoni tal-anġjotensina, kininase II). Fil-plażma u fit-tessut din l-enzima tikkatalizza l-konverżjoni tal-anġjotensina I għas-sustanza attiva li ddejjaq l-arterji u l-vini anġjotensina II, kif ukoll it-tkissir tal-vażodilatur attiv bradykinin. It-tnaqqis fil-formazzjoni tal-anġjotensina II u l-inibizzjoni tat-tkissir tal-bradykinin jwasslu għal vażodilatazzjoni. Peress li l-anġjotensina II tistimula wkoll ir-rilaxx ta' aldosterone, ramiprilat jikkawża tnaqqis fis-sekrezzjoni tal-aldosterone.

Bisoprolol huwa aġent li jimblokka adrenoceptor selettiv ħafna beta1, nieqes minn attività ta' stimolazzjoni intrinsika u attività ta' stabilizzazzjoni tal-membrana rilevanti. Juri biss affinità baxxa għar-riċettur beta2 tal-muskoli lixxi tal-bronki u l-vini kif ukoll għar-riċetturi beta2 ikkonċernati bir-regolazzjoni tal-metabolizmu. Għalhekk, ġeneralment, bisoprolol ma għandux ikun mistenni li jinfluwenza r-resistenza fil-passaġġ tal-arja u l-effetti metabolici medjati minn beta2-. Is-selettività beta1 tiegħu testendi lil hinn mill-medda tad-doża terapewtika.

Fil-bidu tar-riferiment tas-CHMP, Rambis u ismijiet assoċjati ġie propost li jiġi indikat għal:

- 2.5 mg + 1.25 mg:

Terapija ta' sostituzzjoni fis-sindromu koronarju kroniku (f'pazjenti bi storja ta' infart mijokardjali u/jew rivaskularizzazzjoni) u/jew insuffiċjenza kronika tal-qalb b'funzjoni sistolika ventrikolari tax-xellug imnaqqsa f'pazjenti adulti kkontrollati b'mod adegwat b'ramipril u bisoprolol mogħtija fl-istess ħin fl-istess livell ta' doża.

- 2.5 mg + 2.5 mg; 5 mg + 2.5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg:

Terapija ta' sostituzzjoni għat-trattament ta' pressjoni għolja, pressjoni għolja b'sindromu koronarju kroniku koeżistenti (f'pazjenti bi storja ta' infart mijokardjali u/jew rivaskularizzazzjoni) u/jew insuffiċjenza kronika tal-qalb b'funzjoni sistolika ventrikolari tax-xellug imnaqqsa f'pazjenti adulti kkontrollati b'mod adegwat b'ramipril u bisoprolol mogħtija fl-istess ħin fl-istess livell ta' doża.

Madankollu, kif diskuss aktar 'l isfel, dawn l-indikazzjonijiet ma humiex kompletament f'konformità mal-prodotti monokomponenti awtorizzati Tritace u Concor, peress li "sindromu koronarju kroniku" ma huwiex rifless fil-formulazzjoni ta' indikazzjoni għal prodotti monokomponenti.

Il-Linja Gwida dwar l-iżvilupp kliniku ta' prodotti mediċinali ta' kombinazzjoni fissa (EMA/CHMP/158268/2017, minn hawn 'il quddiem "Linja Gwida tal-FDC") tipprovdi li għal xenarju ta' sostituzzjoni (fejn il-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa huwa maħsub biex jintuża f'pazjenti li diġà huma stabbilizzati fuq dozi ottimali tal-kombinazzjoni tal-istess sustanzi attivi, iżda mogħtija separatament, meħuda fl-istess intervall u ħin tad-doża), japplikaw ir-rekwiżiti li ġejjin:

1. Ġustifikazzjoni tar-raġunament farmakoloġiku u mediku għall-kombinazzjoni (inkluż dokumentazzjoni tal-użu kliniku ta' prodotti mediċinali rilevanti f'kombinazzjoni, jew permezz ta' studji klinici jew letteratura ppubblikata, jew kombinazzjoni tat-tnejn).

2. Stabbiliment tal-baži ta' evidenza għal:

- a. kontribuzzjoni rilevanti tas-sustanzi attivi kollha għall-effett terapewtiku mixtieq (l-effikaċja u/jew is-sigurtà);
- b. benefiċċju-riskju pożittiv fil-kombinazzjonijiet kollha tad-doża u tal-qawwa disponibbli fl-indikazzjoni mmirata.

Għandhom jiġu kkunsidrati linji gwida terapewtiċi fl-identifikazzjoni tal-popolazzjoni li teħtieġ il-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa. Il-baži ta' evidenza disponibbli u l-indikazzjonijiet tal-monoterapiji se jiddeterminaw l-indikazzjoni terapewtika mmirata.

3. Dimostrazzjoni li l-evidenza ppreżentata hija rilevanti għall-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa li għalih saret l-applikazzjoni (inkluż dimostrazzjoni ta' mgħiba farmakokinetika (PK) simili, ħafna drabi permezz ta' dimostrazzjoni ta' bijoekwivalenza, sabiex titnaqqas id-*data* miksuba b'użu kkombinat ta' prodotti tas-sustanza attiva individwali għall-użu tal-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa).

L-applikant ippreżenta d-*data* li ġejja, abbaži ta' liema kriterji 1 u 3 tal-Linji Gwida tal-FDC ta' hawn fuq ġew ikkunsidrati ssodisfati:

- Dimostrazzjoni ta' nuqqas ta' interazzjonijiet mediċinali (DDI).
- Rakkomandazzjonijiet ta' użu kkombinat mil-linja gwida terapewtiċi attwali.
- *Data* tal-kopreskrizzjoni li tiddokumenta l-użu konkomitanti mill-Polonja, l-Italja u l-Ġermanja.
- Dimostrazzjoni ta' PK simili (studju ta' bijoekwivalenza (BE)) tal-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa kontra s-sustanzi attivi individwali tiegħu meħudin fl-istess ħin.

L-applikant ippreżenta wkoll il-letteratura u d-*data* klinika li ġejjin b'appoġġ għall-kriterju 2, li kien ikkunsidrat bħala suffiċjenti mill-RMS (PL) iżda mhux mis-CMS (CZ):

- Studji ppubblikati li juru l-effikaċja/is-sigurtà taż-żewġ monokomponenti fil-monoterapija jew dwar l-effikaċja/is-sigurtà ta' kombinazzjonijiet oħra tas-sustanzi attivi mill-istess klassijiet jiġifieri, imblokkatur tar-riċetturi Beta u inibituri tal-enzima ta' konverżjoni tal-anġjotensina (ACE).
- Studju mingħajr intervent ta' osservazzjoni (NT-RAM-BIS-01-19/02) imwettaq mill-applikant.
- Metaanalizi (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) ta' sitt studji mingħajr intervent ta' osservazzjoni mwettqa mill-applikant.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Din il-proċedura ta' referenza skont l-Artikolu 29(4) tikkonċerna applikazzjoni ta' kombinazzjoni ta' doża fissa (FDC) għal kapsula iebsa ta' 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 u ismijiet assoċjati, applikata skont l-Artikolu 10b tad-Direttiva 2001/83/EC skont il-proċedura ta' awtorizzazzjoni deċentralizzata.

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 ġie approvat abbaži tal-istess dossier f'applikazzjonijiet paralleli.

Skont il-linja gwida tal-FDC, id-dokumentazzjoni tal-użu kliniku ta' prodotti mediċinali rilevanti f'kombinazzjoni għandha tiġi pprovduta jew permezz ta' studji kliniċi jew letteratura ppubblikata, jew kombinazzjoni tat-tnejn. Din id-*data* għandha tappoġġja r-raġunament għall-użu kkombinat tas-sustanzi attivi, madankollu l-evidenza tal-użu kkombinat biss mhijiex biżżejjed biex tistabbilixxi l-benefiċċju/riskju pożittiv tal-kombinazzjoni.

L-FDC proposta hija maħsuba għal terapija ta' sostituzzjoni. F'dan ix-xenarju, il-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa huwa maħsub biex jintuża f'pazjenti li diġà huma stabbilizzati fuq doži ottimali tal-kombinazzjoni tal-istess sustanzi attivi, iżda mogħtija separatament, meħudin fl-istess intervall u ħin tad-doża. Il-pazjenti se jieqfu jieħdu l-prodotti tas-sustanza attiva unika u jibdeu it-terapija bil-prodott mediċinali ta' kombinazzjoni fissa. Għal dan, il-kwistjonijiet imqajma fil-proċedura ta' referenza, li jappartjenu għal 1) jissostanzjaw aktar li kull sustanza tagħmel kontribuzzjoni rilevanti għall-effett terapewtiku mixtieq (l-effikaċja/is-sigurtà) u 2) li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-kombinazzjoni huwa pożittiv għall-kombinazzjoni fl-indikazzjoni mmirata f'konformità mal-Linja Gwida dwar l-iżvilupp kliniku ta' prodotti mediċinali ta' kombinazzjoni fissa (EMA/CHMP/158268/2017), għandhom jiġu ġġustifikati.

B'mod ġenerali, l-użu konkomitanti ta' ramipril u bisoprolol fl-indikazzjonijiet proposti huwa kkunsidrat bħala ġustifikat sew mill-perspettiva farmakoloġika u medika. L-għażla tal-qawwiet tal-prodott ta' FDC propost hija konformi mal-qawwiet approvati taż-żewġ monokomponenti.

Barra minn hekk, l-evidenza tas-sigurtà (minbarra l-ġustifikazzjoni tar-raġunament farmakoloġiku u mediku għall-kombinazzjoni) hija appoġġjata aktar mid-*data* disponibbli dwar il-kopreskrizzjoni miksuba mill-Italja, il-Polonja u l-Ġermanja, u f'konformità mal-Linji Gwida tas-Socjetà Ewropea tal-Kardjoloġija (ESC), fejn hija rakkomandata kombinazzjoni ta' inibituri tal-enzima ta' konverżjoni tal-angjotensina (ACE) u adrenolitici beta fit-trattament ta' pressjoni għolja u pressjoni għolja b'komorbiditajiet, inkluż insuffiċjenza tal-qalb u mard tal-arterji koronarji.

Il-BE bejn il-prodott ta' kombinazzjoni fissa propost u l-monokomponenti awtorizzati meħuda fl-istess ħin tqies li ntweru u l-istudju tad-DDI li sar mill-applikant ikkonkluda li ma għandha tkun mistennija l-ebda interazzjoni PK bejn ramipril u bisoprolol. Dawn il-konklużjonijiet huma kkunsidrati li jappoġġjaw il-profil tas-sigurtà klinika dwar l-FDC.

Barra minn hekk, is-CHMP innota r-riżultati preliminari tal-istudju tal-Evidenza tad-Dinja Reali (RWE) li sar biex tiġi evalwata l-effikaċja tat-terapija kkombinata b'ramipril/bisoprolol meta mqabbla ma' monoterapija b'ramipril jew bisoprolol f'pazjenti bi pressjoni għolja u mard kardjovaskulari ieħor. Madankollu, peress li ġie sottomess biss rapport qasir mill-istudju u ma setgħetx tinstilet konklużjoni, għalhekk ir-riżultati preliminari jitqiesu bħala ta' appoġġ biss.

L-istudju mingħajr intervent ta' osservazzjoni proprju (NT-RAM-BIS-01-19/0) ippreżenta diversi limitazzjonijiet: l-ebda fergħa ta' trattament separata għal kull qawwa, il-pazjenti fil-fergħa ta' bisoprolol ġew koamministrati ma' hydrochlorothiazide jew amlodipine, għalhekk l-effett addizzjonali ma jistax jiġi eskluż u l-preġudizzju jista' jiġi inkluż fl-eżiti tal-istudju. In-numru ta' individwi fil-grupp ta' bisoprolol kien baxx. Barra minn hekk, l-istudju NT-RAM-BIS kien studju ta' nuqqas ta' inferjorità.

Metaanalizi proprja (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) ta' sitt studji mingħajr intervent ta' osservazzjoni ppreżentat ukoll diversi limitazzjonijiet: L-istudji BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 ma rreġistrawx doži ta' ramipril u bisoprolol. Fl-istudji b'doži rreġistrati ta' antiipertensivi (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), ma kienx hemm fergħat ta' trattament separati għal kull qawwa. Bosta pazjenti kienu qed jużaw antiipertensivi oħrajn. Madankollu, l-informazzjoni dwar it-tip ta' prodotti użati b'mod konkomitanti mhijiex disponibbli, għalhekk l-effett addizzjonali ma jistax jiġi eskluż u l-preġudizzju jista' jiġi inkluż fl-eżiti tal-istudju. L-effikaċja (definita bħala l-valuri ta' BP inqas minn 140 mmHg/90 mmHg) ta' ramipril/bisoprolol kienet ta' 29.5 % (95 %CI: 27.8 – 31.2) fl-istudji BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. F'dawn l-istudji ma nkisbitx pressjoni għolja kkontrollata, peress li l-SBP medja f'pazjenti ttrattati b'ramipril/bisoprolol kienet ta' 145.4±18.2 mmHg. L-effikaċja ta' ramipril/bisoprolol kienet ta' 57.5 % (95 %CI: 55.1 – 59.8) fl-istudji BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. L-effikaċja globali ta' ramipril/bisoprolol għal studji ta' osservazzjoni inklużi fil-metaanalizi kienet ta' 39.7 % (95 %CI: 38.3 – 41.2). F'dan l-istudju huwa nieqes tqabbil mal-effikaċja tal-monokomponenti ramipril u bisoprolol mogħtija weħidhom.

Barra minn hekk, l-applikant ipprova informazzjoni minn studji ppubblikati li wrew l-effikaċja/is-sigurtà taż-żewġ monokomponenti fil-monoterapija jew l-effikaċja/is-sigurtà ta' kombinazzjonijiet oħra tas-sustanzi attivi mill-istess klassijiet, jiġifieri imblokkaturi tar-riċetturi Beta u inibituri tal-enzima ta' konverżjoni tal-aņġjotensina

Bħala konklużjoni, is-CHMP ikkunsidra l-metaanalizi sottomessa, l-istudju mingħajr intervent u r-riżultati preliminari ta' studju ta' evidenza tad-dinja reali, fil-kuntest tal-istudji ppubblikati li juru l-effikaċja/is-sigurtà taż-żewġ monoterapiji u l-effikaċja/is-sigurtà ta' kombinazzjonijiet oħra tas-sustanzi attivi mill-istess klassi. Ġie rikonoxxut li l-istudji mwettqa sofrew minn limitazzjonijiet (eż. dożi mhux speċifikati, jew mhux separati minn fergħat ta' kura, effett ta' konfużjoni possibbli b'kuri oħra, daqs baxx tal-kampjun, riżultati mhux dettaljati biżżejjed), u li r-riżultati ma kinux konsistenti. Madankollu, l-effett addittiv tal-inibituri tal-enzima ta' konverżjoni tal-aņġjotensina u tal-imblokkaturi tar-riċetturi Beta huwa stabbilit sew, u muri fil-letteratura, kif ukoll rifless fil-prattika klinika kif muri fil-linji gwida terapewtiċi. Għalhekk, għalkemm ma ġietx ipprovduta *data* tal-letteratura dwar l-użu kkombinat ta' ramipril/bisoprolol, meħuda flimkien mad-*data* dwar l-FDC mill-istudji mwettqa, inkluż studju BE u studju dwar l-interazzjoni mediċinali, is-CHMP jikkunsidra li d-*data* tippermetti li tiġi stabbilita b'mod suffiċjenti l-kontribuzzjoni rilevanti ta' kull sustanza attiva għall-effett terapewtiku mixtieq (effikaċja/sigurtà) u l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni fl-indikazzjoni tas-sostituzzjoni mmirata, fil-kombinazzjonijiet kollha tad-doża u l-qawwiet tal-applikazzjoni.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* sottomessa u ppreżentata fi spjegazzjoni orali mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskji serji potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat kien tal-fehma li ġiet stabbilita biżżejjed bażi ta' evidenza li turi l-kontribuzzjoni rilevanti tas-sustanzi attivi kollha għall-effett terapewtiku mixtieq u l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni fl-indikazzjonijiet immirati.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Rambis u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP.