

**Anexa II**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Această procedură se referă la o cerere depusă în conformitate cu articolul 10b din Directiva 2001/83/CE (combinație fixă).

Rambis și denumirile asociate sunt capsule care conțin ramipril și fumarat de bisoprolol în concentrații de 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 și, respectiv, 10 mg + 10 mg.

Ramiprilatul, metabolitul activ al precursorului ramipril, inhibă enzima dipeptidil-carboxipeptidază I (sinonime: enzima de conversie a angiotensinei; kininază II). În plasmă și țesuturi, această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare activă angiotensină II, precum și descompunerea bradikininei, o substanță vasodilatatoare activă. Formarea redusă a angiotensinei II și inhibarea descompunerii bradikininei duc la vasodilatație. Întrucât angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul determină reducerea secreției de aldosteron.

Bisoprololul este un blocant selectiv potent al receptorilor beta1-adrenergici, lipsit de activitate simpatomimetică intrinsecă și fără activitate relevantă de stabilizare a membranelor. Prezintă doar o afinitate scăzută pentru receptorii beta-2 din mușchii netezi de la nivelul bronhiilor și vaselor de sânge, precum și pentru receptorii beta-2 implicați în reglarea metabolică. Prin urmare, nu se preconizează în general că bisoprololul va influența rezistența căilor respiratorii și efectele metabolice mediate de receptorii beta-2. Selectivitatea sa pentru receptorii beta-1 depășește limitele dozelor terapeutice.

La începutul procedurii de sesizare a Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), s-a propus indicarea Rambis și a denumirilor asociate pentru:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Terapie de substituție în sindromul coronarian cronic (la pacienți cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare) și/sau insuficiență cardiacă cronică cu funcție sistolică redusă a ventriculului stâng la pacienții adulți a căror afecțiune este controlată în mod adecvat cu ramipril și bisoprolol administrate concomitent în aceleași doze.*

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

*Terapie de substituție pentru tratamentul hipertensiunii, al hipertensiunii arteriale cu sindrom coronarian cronic coexistent (la pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare) și/sau al insuficienței cardiace cronice cu funcție sistolică redusă a ventriculului stâng la pacienții adulți a căror afecțiune este controlată în mod adecvat cu ramipril și bisoprolol administrate concomitent în aceleași doze.*

Cu toate acestea, după cum se arată mai jos, aceste indicații nu sunt în totalitate conforme cu produsele monocomponente autorizate, Tritace și Concor deoarece formularea indicației pentru produsele monocomponente nu reflectă „sindromul coronarian cronic”.

Ghidul privind dezvoltarea clinică a medicamentelor în combinație fixă (EMA/CHMP/158268/2017, denumit în continuare „ghidul CDF”) prevede că , în cazul unui scenariu de substituție (în care medicamentul cu combinație în doză fixă este destinat utilizării la pacienți deja stabiliți pe doze optime din combinația de aceleași substanțe active, dar administrate separat, la același interval de doze și la aceleași intervale de timp), se aplică următoarele cerințe:

1. Justificarea motivelor farmacologice și medicale pentru combinație (inclusiv documentarea utilizării clinice a medicamentelor relevante în combinație, fie prin studii clinice, fie prin literatura de specialitate publicată, fie printr-o combinație a celor două).

## 2. Stabilirea bazei de dovezi pentru:

- a. contribuția relevantă a tuturor substanțelor active la efectul terapeutic dorit (eficacitate și/sau siguranță);
- b. un raport beneficiu-risc pozitiv pentru toate combinațiile de doze și de concentrații disponibile în indicația vizată.

La identificarea populației care are nevoie de medicamentul cu combinație în doză fixă trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice. Datele disponibile și indicațiile monoterapiilor vor determina indicația terapeutică vizată.

3. Demonstrarea faptului că dovezile prezentate sunt relevante pentru medicamentul cu combinație în doză fixă pentru care se depune cererea [inclusiv demonstrarea unui comportament farmacocinetic (FC) similar, de regulă prin demonstrarea bioechivalenței, în scopul de a face legătura între datele obținute prin utilizarea combinată a medicamentelor individuale care conțin substanțe active și utilizarea medicamentului cu combinație în doză fixă].

Solicitantul a prezentat următoarele date, pe baza cărora criteriile 1 și 3 din Ghidul CDF au fost considerate ca fiind îndeplinite:

- demonstrarea absenței interacțiunilor dintre medicamente (DDI).
- recomandări de utilizare combinată din ghidurile terapeutice actuale.
- datele privind coprescrierea medicamentelor, care documentează utilizarea concomitentă din Polonia, Italia și Germania.
- demonstrarea unei interacțiuni farmacocinetice similare [studiu de bioechivalență (BE)] între medicamentul cu combinație în doză fixă și substanțele active individuale administrate simultan.

Solicitantul a prezentat, de asemenea, următoarele date din literatura de specialitate și date clinice pentru a susține criteriul 2, ceea ce a fost considerat suficient de către statul membru de referință (PL), dar nu și de către statul membru în cauză (CZ):

- studii publicate care demonstrează eficacitatea/siguranța ambelor monocomponente în monoterapie sau eficacitatea/siguranța altor combinații ale substanțelor active din aceleași clase, și anume beta-blocante și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).
- studiu observațional non-intervențional (NT-RAM-BIS-01-19/02) efectuat de solicitant.
- metaanaliză (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) a șase studii observaționale non-intervenționale efectuate de solicitant.

### **Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP**

Această procedură de sesizare inițiată în temeiul articolului 29 alineatul (4) se referă la o cerere privind combinația în doză fixă (CDF) pentru capsule de 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) și denumirile asociate, depusă în conformitate cu articolul 10b din Directiva 2001/83/CE în cadrul procedurii descentralizate.

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 a fost aprobat pe baza aceluiași dosar în cadrul unor cereri paralele.

Conform ghidului CDF, documentația privind utilizarea clinică a medicamentelor relevante în combinație trebuie furnizată fie prin studii clinice, fie prin literatura de specialitate publicată, fie printr-o combinație a celor două. Aceste date trebuie să susțină justificarea utilizării combinate a substanțelor

active, însă doar dovezile privind utilizarea combinată nu sunt suficiente pentru a stabili raportul pozitiv între beneficiile și riscurile combinației.

Combinația în doză fixă (CDF) propusă este destinată terapiei de substituție. În acest scenariu, medicamentul cu combinație în doză fixă este destinat utilizării la pacienți deja stabiliți pe doze optime din combinația de aceleași substanțe active, dar administrate separat, la același interval de doze și la aceleași intervale de timp. Pacienții vor întrerupe tratamentul cu produsele care conțin o singură substanță activă și vor începe tratamentul cu medicamentul cu combinație în doză fixă. În acest sens, trebuie justificate aspectele semnalate în cadrul procedurii de sesizare, care sunt legate de 1) argumentarea în plus că fiecare substanță are o contribuție relevantă la efectul terapeutic dorit (eficacitate/siguranță) și 2) raportul beneficiu-risc este pozitiv pentru combinație în indicația vizată în conformitate cu Ghidul privind dezvoltarea clinică a medicamentelor în combinație fixă (EMA/CHMP/158268/2017).

În general, utilizarea concomitentă de ramipril și bisoprolol în indicațiile propuse este considerată bine justificată din punct de vedere farmacologic și medical. Selectarea concentrațiilor produsului CDF propus este în concordanță cu concentrațiile aprobate ale ambelor monocomponente.

În plus, dovezile privind siguranța (pe lângă justificarea motivelor farmacologice și medicale pentru combinație) sunt susținute în plus de datele disponibile obținute din Italia, Polonia și Germania, în conformitate cu ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC), în care se recomandă utilizarea combinației de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici în tratamentul hipertensiunii și al hipertensiunii arteriale cu comorbidități, inclusiv insuficiență cardiacă și boală arterială coronariană.

Bioechivalența dintre produsul propus cu combinație în doză fixă și monocomponentele autorizate luate simultan a fost considerată demonstrată, iar studiul interacțiunilor dintre medicamente (DDI) desfășurat de solicitant a concluzionat că nu se preconizează interacțiuni farmacocinetice între ramipril și bisoprolol. Se consideră că aceste concluzii susțin profilul clinic de siguranță al CDF.

În plus, CHMP a luat notă de rezultatele preliminare ale unui studiu al dovezilor generate în condiții reale (Real-World Evidence – RWE), care a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea terapiei combinate cu ramipril/bisoprolol în comparație cu monoterapia cu ramipril sau cu bisoprolol la pacienți cu hipertensiune arterială și alte boli cardiovasculare. Cu toate acestea, întrucât a fost prezentat doar un scurt raport al studiului și nu s-a putut formula o concluzie, se consideră prin urmare că rezultatele preliminare doar susțin acest aspect.

Propriul studiu observațional non-intervențional (NT-RAM-BIS-01-19/0) a prezentat diferite limitări: nu s-au utilizat brațe de tratament separate pentru fiecare concentrație, pacienților din brațul de tratament cu bisoprolol li s-a administrat concomitent hidroclorotiazidă sau amlodipină, deci nu poate fi exclus efectul adițional și eroarea sistematică poate fi inclusă în rezultatele studiului. Numărul de subiecți din grupul tratat cu bisoprolol a fost mic. În plus, studiul NT-RAM-BIS a fost un studiu de non-inferioritate.

Metaanaliza proprie (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) a șase studii observaționale non-intervenționale a prezentat, de asemenea, diferite limitări: Studiile BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 nu au înregistrat dozele de ramipril și bisoprolol. În studiile cu doze înregistrate de medicamente antihipertensive (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), nu au existat brațe de tratament separate pentru fiecare concentrație. Numeroși pacienți utilizau alte medicamente antihipertensive. Nu sunt însă disponibile informații privind tipul de produse utilizate concomitent, deci efectul adițional nu poate fi exclus, iar rezultatele studiului pot conține erori sistematice. Eficacitatea (definită ca valori ale tensiunii arteriale sub 140/90 mmHg) a ramiprilului/bisoprololului a fost de 29,5 % (ÎI 95 %: 27,8 – 31,2) în studiile BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. În aceste studii nu s-a obținut controlul hipertensiunii,

Întrucât valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice la pacienții tratați cu ramipril/bisoprolol au fost de  $145,4 \pm 18,2$  mmHg. Eficacitatea ramiprilului/bisoprololului a fost de 57,5 % (IÎ 95 %: 18,5 – 59,8) în studiile BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Eficacitatea globală a ramiprilului/bisoprololului pentru studiile observaționale incluse în metaanaliză a fost de 39,7 % (IÎ 95 %: 38,3 – 41,2). În acest studiu lipsește o comparație cu eficacitatea monocomponentelor ramipril și bisoprolol administrate individual.

În plus, solicitantul a prezentat informații din studii publicate care au demonstrat eficacitatea/siguranța ambelor monocomponente în monoterapie sau eficacitatea/siguranța altor combinații ale substanțelor active din aceleași clase, și anume beta-blocante și inhibitori ECA.

În concluzie, CHMP a luat în considerare metaanaliza prezentată, studiul non-intervențional și rezultatele preliminare ale unui studiu al dovezilor generate în condiții reale, în contextul studiilor publicate care demonstrează eficacitatea/siguranța ambelor monoterapii, precum și eficacitatea/siguranța altor combinații ale substanțelor active din aceeași clasă. S-a recunoscut că studiile efectuate au avut de suferit de pe urma unor limitări (de exemplu, doze nespecificate sau neseperate în funcție de brațele de tratament, posibil efect de confuzie apărut în urma altor tratamente, mărimea mică a eșantionului, rezultate insuficient de detaliate) și că rezultatele au fost inconsecvente. Cu toate acestea, efectul adițional al inhibitorilor ECA și al beta-blocantelor este bine stabilit și demonstrat în literatura de specialitate și este reflectat, de asemenea, în practica clinică, după cum este ilustrat în ghidurile terapeutice. Prin urmare, deși nu au fost prezentate date din literatura de specialitate privind utilizarea combinată a ramiprilului/bisoprololului, luate în asociere cu datele privind CDF din studiile efectuate, inclusiv un studiu al bioechivalenței și un studiu al interacțiunilor dintre medicamente, CHMP consideră că datele permit să se stabilească în mod suficient contribuția relevantă a fiecărei substanțe active la efectul terapeutic dorit (eficacitate/siguranță) și eficacitatea și siguranța combinației în indicația de substituire vizată, pentru toate combinațiile de doze și de concentrații aferente cererii.

### **Motive pentru avizul CHMP**

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a luat în considerare toate datele transmise și prezentate într-o explicație verbală de către solicitant cu privire la obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică.
- Comitetul a considerat că a fost stabilită în mod suficient o bază de dovezi care să demonstreze contribuția relevantă a tuturor substanțelor active la efectul terapeutic dorit și eficacitatea și siguranța combinației în indicațiile vizate.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Rambis și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației/autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele menționate în anexa I la avizul CHMP, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs, așa cum sunt stabilite în anexa III la avizul CHMP.