

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Tento postup sa týka žiadosti predloženej podľa článku 10b smernice 2001/83/ES (fixná kombinácia).

Liek Rambis a súvisiace názvy sú tvrdé kapsuly obsahujúce ramipril a bisoprolol fumarát v silách 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 a 10 mg + 10 mg.

Ramiprilát, aktívny metabolit prekursora ramiprilu, inhibuje enzým dipeptidylkarboxypeptidázu I (synonymá: enzým konvertujúci angiotenzín; kinináza II). V plazme a tkanive tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na aktívnu vazokonstrikčnú látku angiotenzín II, ako aj rozklad aktívneho vazodilatátora bradykinínu. Znížená tvorba angiotenzínu II a inhibícia rozpadu bradykinínu vedú k vazodilatácii. Keďže angiotenzín II stimuluje aj uvoľňovanie aldosterónu, ramiprilát spôsobuje zníženie vylučovania aldosterónu.

Bisoprolol je vysoko beta1 selektívny liek blokujúci adrenoceptor, bez vnútorného stimulačného účinku a relevantného účinku na stabilizáciu membrány. Vykazuje len nízku afinitu k beta2 receptoru hladkých svalov priedušiek a ciev, ako aj k beta2 receptorom, ktoré sa podieľajú na metabolickej regulácii. Preto sa všeobecne neočakáva, že bisoprolol ovplyvní rezistenciu dýchacích ciest a metabolické účinky sprostredkované beta2 receptormi. Jeho beta1 selektivita presahuje rozsah terapeutической dávky.

Na začiatku konania výboru CHMP mal byť liek Rambis a súvisiace názvy podľa návrhu indikovaný takto:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Substitučná liečba pri chronickom koronárnom syndróme (u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie) a/alebo chronickom zlyhávaní srdca so zníženou systolickou funkciou ľavej komory u dospelých pacientov, ktoré sú primerane kontrolované ramiprilom a bisoprololom podávanými súbežne v dávke na rovnakej úrovni.*

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

*Substitučná liečba na liečbu hypertenzie, hypertenzie s koexistujúcim chronickým koronárnym syndrómom (u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie) a/alebo chronickým zlyhávaním srdca so zníženou systolickou funkciou ľavej komory u dospelých pacientov, ktoré sú primerane kontrolované ramiprilom a bisoprololom podávanými súbežne v dávke na rovnakej úrovni.*

Ako je však uvedené nižšie, tieto indikácie nie sú úplne v súlade so schválenými jednozložkovými liekmi Tritace a Concor, keďže v znení indikácie liekov obsahujúcich jednu zložku sa neuvádza chronický koronárny syndróm.

V usmernení ku klinickému vývoju liekov s fixnou kombináciou (EMA/CHMP/158268/2017, ďalej len „usmernenie o FDC“) sa uvádza, že v prípade substitučného scenára (keď je liek s fixnou kombináciou určený na použitie u pacientov, ktorí sú už stabilizovaní na optimálnych dávkach kombinácie rovnakých účinných látok, ale podávaných samostatne, užívaných v rovnakom dávkovacom intervale a čase) sa uplatňujú tieto požiadavky:

1. Odôvodnenie farmakologického a lekárskeho opodstatnenia kombinácie liekov (vrátane dokumentácie o klinickom použití príslušných liekov v kombinácii buď prostredníctvom klinických štúdií alebo uverejnenej literatúry, alebo kombinácie oboch).

2. Stanovenie dôkazovej základne pre:

- a. relevantný príspevok všetkých účinných látok k požadovanému terapeutickému účinku (účinnosti a/alebo bezpečnosti),

b. pozitívny pomer prínosu a rizika pre všetky kombinácie dávok a síl dostupné v cieľovej indikácii.

Pri identifikácii populácie, ktorá potrebuje liek s fixnou kombináciou, treba zvážiť terapeutické usmernenia. Na základe dostupnej dôkazovej základne a indikácie monoterapií sa určí cieľová terapeutická indikácia.

3. Preukázanie, že predložené dôkazy sú relevantné pre liek s fixnou kombináciou, ktorého sa žiadosť týka (vrátane preukázania podobného farmakokinetického (PK) správania, zvyčajne prostredníctvom preukázania biologickej rovnocennosti, s cieľom prepojiť získané údaje o kombinovanom použití jednotlivých liekov s účinnými látkami s použitím lieku s fixnou kombináciou).

Žiadateľ predložil nasledujúce údaje, na základe ktorých sa usúdilo, že sú splnené kritériá 1 a 3 uvedeného usmernenia o FDC:

- Preukázanie neprítomnosti liekových interakcií (DDI).
- Odporúčania kombinovaného použitia zo súčasných terapeutických usmernení.
- Údaje o súbežnom predpisovaní z Poľska, Talianska a Nemecka dokumentujúce súbežné užívanie.
- Preukázanie podobnej farmakokinetiky (štúdia bioekvivalencie (BE)) lieku s fixnou kombináciou v porovnaní s jeho jednotlivými účinnými látkami užívanými súčasne.

Žiadateľ predložil aj túto literatúru a klinické údaje na podporu 2. kritéria, ktoré referenčný členský štát (PL) považoval za dostatočné, ale dotknutý členský štát (CZ) nie:

- Uverejnené štúdie preukazujúce účinnosť/bezpečnosť oboch jednotlivých zložiek v monoterapii alebo účinnosť/bezpečnosť iných kombinácií účinných látok z rovnakých tried, t. j. betablokátorov a inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE).
- Pozorovacia neintervennčná štúdia (NT-RAM-BIS-01-19/02) vykonaná žiadateľom.
- Metaanalýza (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) šiestich pozorovacích neintervennčných štúdií uskutočnená žiadateľom.

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP**

Toto konanie o postúpení veci podľa článku 29 ods. 4 sa týka žiadosti o fixnú kombináciu dávok (FDC) pre liek Rambis (ramipril/bisoprolol 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg), tvrdé kapsuly a súvisiace názvy, ktorá bola podaná podľa článku 10b smernice 2001/83/ES v rámci decentralizovaného postupu.

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 boli schválené na základe rovnakej dokumentácie pri paralelných žiadostiach.

Podľa usmernenia o FDC má byť dokumentácia o klinickom používaní príslušných liekov v kombinácii predložená buď prostredníctvom klinických štúdií alebo uverejnenej literatúry, alebo kombináciou oboch. Tieto údaje majú podporiť opodstatnenie kombinovaného použitia účinných látok, ale dôkazy len o kombinovanom použití by neboli dostatočné na stanovenie pozitívneho pomeru prínosu a rizika kombinácie.

Navrhnutá FDC je určená na substitučnú liečbu. V tomto scenári je liek s fixnou kombináciou určený na použitie u pacientov, ktorí sú už stabilizovaní na optimálnych dávkach kombinácie rovnakých, ale samostatne podávaných účinných látok, ktoré sa užívajú v rovnakom dávkovacom intervale a čase. Pacienti prestanú užívať lieky obsahujúce jednu účinnú látku a začnú liečbu liekom s fixnou kombináciou. Preto majú byť odôvodnené záležitosti vznesené v rámci konania o postúpenej veci, ktoré sa týkajú 1) ďalšieho podloženia skutočnosti, že každá látka významne prispieva

k požadovanému terapeutickému účinku (účinnosť/bezpečnosť), a 2) skutočnosti, že pomer prínosu a rizika kombinácie je pozitívny pre kombináciu v cieľovej indikácii v súlade s Usmernením ku klinickému vývoju liekov s fixnou kombináciou (EMA/CHMP/158268/2017).

Súbežné používanie ramiprilu a bisoprololu v navrhovaných indikáciách sa celkovo považuje za náležité odôvodnené z farmakologického a lekárskeho hľadiska. Výber síl navrhovaného lieku FDC je v súlade so schválenými silami oboch monozložiek.

Dôkazy o bezpečnosti (spolu s odôvodnením farmakologického a lekárskeho opodstatnenia kombinácie) sú navyše tiež podporené dostupnými údajmi o súbežnom predpisovaní liekov z Talianska, Poľska a Nemecka a sú v súlade s usmerneniami Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC), v ktorých sa kombinácia inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a antagonistov beta-adrenergických receptorov odporúča pri liečbe hypertenzie a hypertenzie s komorbiditami vrátane zlyhávania srdca a ochorenia srdcových artérií.

BE medzi navrhovaným liekom s fixnou kombináciou a povolenými jednotlivými zložkami užívanými súčasne sa považovala za preukázanú a na základe štúdie DDI, ktorú uskutočnil žiadateľ, sa dospelo k záveru, že medzi ramiprilom a bisoprololom sa nepredpokladajú žiadne farmakokinetické interakcie. Tieto závery podporujú klinický bezpečnostný profil fixnej kombinácie dávok.

Výbor CHMP vzal tiež na vedomie predbežné výsledky štúdie dôkazov z klinickej praxe (RWE), ktorá sa uskutočnila s cieľom vyhodnotiť účinnosť kombinovanej liečby ramiprilom/bisoprololom v porovnaní s ramiprilom alebo bisoprololom v monoterapii u pacientov s hypertenziou a inými kardiovaskulárnymi ochoreniami. Keďže však bola predložená len stručná správa zo štúdie a nebolo možné vyvodiť záver, predbežné výsledky sa považujú len za podporné.

Vlastná pozorovacia neintervenčná štúdia (NT-RAM-BIS-01-19/0) mala rôzne obmedzenia: nezahrňala samostatné rameno s liečbou pre každú silu, pacientom v ramene s bisoprololom sa súbežne podával hydrochlorotiazid alebo amlodipín, preto nemožno vylúčiť doplnkový účinok a výsledky štúdie môžu zahŕňať skreslenie. Počet účastníkov v skupine užívajúcej bisoprolol bol nízky. Navyše štúdia NT-RAM-BIS bola štúdiou neinferiority.

Aj vlastná metaanalýza (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) šiestich pozorovacích neintervenčných štúdií mala rôzne obmedzenia: V štúdiách BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 neboli zaznamenané dávky ramiprilu a bisoprololu. V štúdiách so zaznamenanými dávkami antihypertenzív (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) nebolo pre každú silu samostatné rameno s liečbou. Mnohí pacienti užívali iné antihypertenzíva. Informácie týkajúce sa druhu súbežne používaných liekov však nie sú k dispozícii, preto nemožno vylúčiť doplnkový účinok a výsledky štúdie môžu zahŕňať skreslenie. Účinnosť (definovaná ako hodnoty krvného tlaku nižšie ako 140 mmHg/90 mmHg) ramiprilu/bisoprololu bola 29,5 % (95 % IS: 27,8 – 31,2) v štúdiách BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. V týchto štúdiách nebola dosiahnutá kontrolovaná hypertenzia, keďže priemerný SBP u pacientov liečených ramiprilom/bisoprololom bol  $145,4 \pm 18,2$  mmHg. Účinnosť ramiprilu/bisoprololu bola 57,5 % (95 % CI: 55,1 – 59,8) v štúdiách BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Celková účinnosť ramiprilu/bisoprololu v pozorovacích štúdiách zaradených do metaanalýzy bola 39,7 % (95 % IS: 38,3 – 41,2). V štúdií chýba porovnanie s účinnosťou monozložiek ramiprilu a bisoprololu podávaných samostatne.

Žiadateľ ďalej predložil informácie z uverejnených štúdií, v ktorých sa preukázala účinnosť/bezpečnosť oboch jednotlivých zložiek v monoterapii alebo účinnosť/bezpečnosť iných kombinácií účinných látok z rovnakých tried, t. j. betablokátorov a inhibítorov ACE.

Na záver výbor CHMP zvážil predloženú metaanalýzu, neintervenčnú štúdiu a predbežné výsledky štúdie dôkazov z klinickej praxe v kontexte uverejnených štúdií, ktoré preukazujú účinnosť/bezpečnosť oboch monoterapií a účinnosť/bezpečnosť iných kombinácií účinných látok z rovnakej triedy. Konštatovalo sa, že vykonané štúdie boli poznačené obmedzeniami (napr. dávky, ktoré nie sú uvedené

alebo nie sú oddelené v ramenách s liečbou, možný mätúci účinok iných terapií, malá veľkosť vzorky, nedostatočne podrobné výsledky) a že výsledky boli nekonzistentné. Aditívny účinok inhibítorov ACE a betablokátorov je však spoľahlivo stanovený a preukázaný v literatúre, čo sa odráža aj v klinickej praxi, ako je uvedené v terapeutických usmerneniach. Preto, aj keď neboli predložené údaje z literatúry týkajúce sa používania ramiprilu/bisoprololu v kombinácii, po prihliadnutí k údajom o FDC z uskutočnených štúdií vrátane štúdie BE a štúdie liekovej interakcie výbor CHMP usudzuje, že tieto údaje umožňujú dostatočne stanoviť relevantný príspevok každej účinnej látky k požadovanému terapeutickému účinku (účinnosť/bezpečnosť) a účinnosť a bezpečnosť kombinácie v cieľovej substitučnej indikácii vo všetkých kombináciách dávok a síl v žiadosti.

### **Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP**

Keďže:

- Výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.
- Výbor posúdil celkové údaje, ktoré žiadateľ predložil a predniesol pri ústnom vysvetlení v súvislosti s námietkami vznesenými ako potenciálne závažné riziká pre verejné zdravie.
- Výbor dospel k názoru, že bola dostatočne stanovená dôkazová základňa preukazujúca relevantný príspevok všetkých účinných látok k požadovanému terapeutickému účinku a účinnosť a bezpečnosť kombinácie v cieľových indikáciách.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Rambis a súvisiace názvy je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku uvedených v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.