

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Ta postopek se nanaša na vlogo, predloženo v skladu s členom 10b Direktive 2001/83/ES (fiksna kombinacija).

Zdravilo Rambis in povezana imena je v obliki trdih kapsul, ki vsebujejo ramipril in bisoprololfumarat v jakostih 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 in 10 mg + 10 mg.

Ramiprilat, aktivni presnovek proramiprila, zavira encim dipeptidilkarboksipeptidaza I (sopomenki: angiotenzinska konvertaza; kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivu katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivni vazokonstriktor angiotenzin II ter razgradnjo aktivnega vazodilatatorja bradikininina. Zmanjšano nastajanje angiotenzina II in zaviranje razgradnje bradikininina povzročata vazodilatacijo. Ker angiotenzin II spodbuja tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat povzroča zmanjšanje izločanja aldosterona.

Bisoprolol je visoko selektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev beta₁, ki nima intrinzične stimulativne in klinično pomembne membransko stabilizacijske aktivnosti. Kaže le nizko afiniteto do receptorjev beta₂ gladkih mišic bronhijev in žil ter receptorjev beta₂, ki jih zadeva presnovna regulacija. Zato se na splošno ne pričakuje, da bi bisoprolol vplival na odpornost dihalnih poti in presnovne učinke, ki jih povzroča beta₂. Njegova selektivnost beta₁ presega terapevtski razpon odmerkov.

Na začetku napotitvenega postopka odbora CHMP je bilo predlagano, da se zdravilo Rambis in povezana imena indicira za:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

Nadomestno zdravljenje pri kroničnem koronarnem sindromu (pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in/ali revaskularizacije) in/ali kroničnem srčnem popuščanju z zmanjšano sistolično funkcijo levega prekata pri odraslih bolnikih, ustrezno nadzorovanih z ramiprilom in bisoprololom, ki se dajeta sočasno z enakim odmerkom.

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

Nadomestno zdravljenje hipertenzije, hipertenzije s sočasnim kroničnim koronarnim sindromom (pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in/ali revaskularizacije) in/ali kroničnega srčnega popuščanja z zmanjšanim sistoličnim delovanjem levega prekata pri odraslih bolnikih, ustrezno nadzorovanih z ramiprilom in bisoprololom, ki se dajeta sočasno z enakim odmerkom.

Vendar, kot je obravnavano v nadaljevanju, te indikacije niso popolnoma skladne z odobrenima enokomponentnima zdraviloma Tritace in Concor, saj „kronični koronarni sindrom“ ni vključen v besedilo indikacije za enokomponentna zdravila.

Smernica o kliničnem razvoju zdravil s fiksno kombinacijo (Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, EMA/CHMP/158268/2017, v nadaljnjem besedilu: smernica FDC) določa, da za nadomestni scenarij (pri katerem je zdravilo s fiksno kombinacijo namenjeno uporabi pri bolnikih, ki so že stabilizirani na podlagi optimalnih odmerkov kombinacije z enakimi, vendar ločeno uporabljenimi učinkovinami, ki se jemljejo v istem odmernem intervalu in času) veljajo naslednje zahteve:

1. Utemeljitev farmakoloških in zdravstvenih razlogov za kombinacijo (vključno z dokumentiranjem klinične uporabe zadevnih kombiniranih zdravil bodisi s kliničnimi študijami ali objavljeno literaturo bodisi s kombinacijo obeh).
2. Vzpostavitev dokazne podlage za:

- a. pomemben prispevek vseh učinkovin k želenemu terapevtskemu učinku (učinkovitost in/ali varnost);
- b. pozitivno razmerje med tveganji in koristmi pri vseh kombinacijah odmerkov in jakosti, ki so na voljo pri ciljni indikaciji.

Pri opredeljevanju populacije, ki potrebuje zdravilo s fiksno kombinacijo, je treba upoštevati terapevtske smernice. Na podlagi razpoložljive dokazne podlage in indikacij monoterapij bo določena ciljna terapevtska indikacija.

3. Dokaz, da so predstavljene ugotovitve pomembne za zdravilo s fiksno kombinacijo, za katero je predložena vloga (vključno z dokazom o podobnem farmakokinetičnem obnašanju, običajno s prikazom bioekvivalence, s čimer se podatki, pridobljeni s kombinirano uporabo posameznih zdravil z učinkovino, povežejo z uporabo zdravila s fiksno kombinacijo).

Predlagatelj je predstavil naslednje podatke, na podlagi katerih je menil, da sta izpolnjeni merili 1 in 3 iz zgoraj navedene smernice FDC:

- dokaz o odsotnosti medsebojnega delovanja zdravil (drug-drug interactions – DDI);
- priporočila za kombinirano uporabo iz trenutnih terapevtskih smernic;
- podatke o sopedpisovanju zdravil, ki dokumentirajo sočasno uporabo na Poljskem, v Italiji in Nemčiji;
- dokaz o podobni farmakokinetiki (študija bioekvivalence) za zdravilo s fiksno kombinacijo v primerjavi s posameznimi učinkovinami, ki se jemljejo sočasno.

Predlagatelj je predstavil tudi naslednjo literaturo in klinične podatke v podporo merilu 2, ki so bili zadostni po mnenju referenčne države članice (Poljska), ne pa tudi po mnenju zadevne države članice (Češka):

- objavljene študije, ki dokazujejo učinkovitost/varnost obeh samostojnih sestavin pri monoterapiji ali učinkovitost/varnost drugih kombinacij učinkovin iz istih razredov, tj. zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralcev ACE);
- opazovalno neintervencijsko študijo (NT-RAM-BIS-01-19/02), ki jo je opravil predlagatelj;
- metaanalizo (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) šestih opazovalnih neintervencijskih študij, ki jo je opravil predlagatelj.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja, ki ga je opravil odbor CHMP

Ta napotitveni postopek v skladu s členom 29(4) se nanaša na vlogo s fiksno kombinacijo odmerkov (FDC) za zdravilo 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) trde kapsule in povezana imena, ki se uporablja v skladu s členom 10b Direktive 2001/83/ES po decentraliziranem postopku.

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 je odobren na podlagi iste dokumentacije v vzporednih uporabah.

V skladu s smernico FDC je treba dokumentacijo o klinični uporabi zadevnih kombiniranih zdravil predložiti bodisi s kliničnimi študijami ali objavljeno literaturo bodisi s kombinacijo obeh. Ti podatki bi morali podpirati razloge za kombinirano uporabo učinkovin, vendar dokazi samo za kombinirano uporabo ne bi zadostovali za potrditev pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi kombinacije.

Predlagano zdravilo s fiksno kombinacijo je namenjeno nadomestnemu zdravljenju. Po tem scenariju je zdravilo s fiksno kombinacijo namenjeno uporabi pri bolnikih, ki so že stabilizirani na podlagi

optimalnih odmerkov kombinacije z enakimi, vendar ločeno uporabljenimi učinkovinami, ki se jemljejo v istem odmernem intervalu in času. Bolniki bodo prenehali jemati zdravila s posamezno učinkovino in začeli zdravljenje z zdravilom s fiksno kombinacijo. V zvezi s tem je treba utemeljiti vprašanja, postavljena v napotitvenem postopku, ki se nanašajo na 1) dodatno utemeljitev, da vsaka snov pomembno prispeva k želenemu terapevtskemu učinku (učinkovitost/varnost), in 2), da je razmerje med tveganji in koristmi kombinacije pri ciljni indikaciji pozitivno v skladu s Smernico o kliničnem razvoju zdravil s fiksno kombinacijo (EMA/CHMP/158268/2017).

Na splošno velja, da je sočasna uporaba ramiprila in bisoprolola pri predlaganih indikacijah s farmakološkega in medicinskega vidika dobro utemeljena. Izbira jakosti predlaganega zdravila s fiksno kombinacijo je v skladu z odobrenimi jakostmi obeh monokomponent.

Poleg tega razpoložljivi podatki o sopredpisovanju, pridobljeni iz Italije, Poljske in Nemčije, dodatno podpirajo dokaze o varnosti (poleg farmakološke in medicinske utemeljitve za to kombinacijo) ter so v skladu s smernicami Evropskega združenja za kardiologijo (European Society of Cardiology – ESC), v katerih se pri zdravljenju hipertenzije in hipertenzije s sočasnimi boleznimi, vključno s srčnim popuščanjem in boleznijo koronarnih arterij, priporoča kombinacija zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralcev ACE) in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.

V študiji bioekvivalence med predlaganim zdravilom s fiksno kombinacijo in odobrenimi monokomponentami, ki so jih bolniki jemali sočasno, je bilo ocenjeno kot dokazano, v študiji o odsotnosti medsebojnega delovanja zdravil, ki jo je opravil predlagatelj, pa zaključeno, da med ramiprilom in bisoprololom ni treba pričakovati farmakokinetičnih interakcij. Velja, da ti zaključki podpirajo klinični varnostni profil zdravila s fiksno kombinacijo.

Poleg tega je odbor CHMP opozoril na predhodne rezultate študije z dokazi iz resničnega sveta (Real-World Evidence – RWE), ki je bila izvedena za oceno učinkovitosti kombiniranega zdravljenja z ramiprilom/bisoprololom v primerjavi z monoterapijo z ramiprilom ali bisoprololom pri bolnikih s hipertenzijo in drugimi srčno-žilnimi boleznimi. Ker pa je bilo predloženo le kratko poročilo o študiji in sklepa ni bilo mogoče sprejeti, se šteje, da so predhodni rezultati samo podporni.

V opazovalni neintervencijski študiji predlagatelja (NT-RAM-BIS-01-19/0) so bile predstavljene različne omejitve: ni bilo ločenih skupin zdravljenja za posamezno jakost, bolniki v skupini, zdravljeni z bisoprololom, so sočasno prejeli hidroklorotiazid ali amlodipin, zato dodatnega učinka ni mogoče izključiti in v rezultate študij je mogoče vključiti pristranskost. V skupino, zdravljeno z bisoprololom, je bilo vključeno majhno število oseb. Poleg tega je bila študija NT-RAM-BIS neinferiorna študija.

Različne omejitve so bile predstavljene tudi v predlagateljevi metaanalizi (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) šestih opazovalnih neintervencijskih študij: V študijah BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 niso zabeležili odmerkov ramiprila in bisoprolola. V študijah z zabeleženimi odmerki zdravil proti hipertenziji (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) ni bilo ločenih skupin za zdravljenje s posameznimi jakostmi. Številni bolniki so uporabljali druga zdravila proti hipertenziji. Vendar informacije o vrsti sočasno uporabljenih zdravil niso na voljo, zato dodatnega učinka ni mogoče izključiti in v rezultate študije je mogoče vključiti pristranskost. V študijah BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 je bila učinkovitost (opredeljena kot vrednosti BP, nižje od 140 mmHg/90 mmHg) ramiprila/bisoprolola 29,5 % (95-odstotni IZ: 27,8–31,2). V teh študijah ni bila dosežena nadzorovana hipertenzija, saj je bilo povprečje previsokega krvnega tlaka pri bolnikih, ki so se zdravili z ramiprilom/bisoprololom, 145,4 ± 18,2 mmHg. V študijah BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019 je bila učinkovitost ramiprila/bisoprolola 57,5 % (95-odstotni IZ: 55,1–59,8). Skupna učinkovitost ramiprila/bisoprolola za opazovalne študije, vključene v metaanalizo, je bila 39,7 % (95-odstotni IZ: 38,3–41,2). V tej študiji manjka primerjava z učinkovitostjo monokomponent ramiprila in bisoprolola, ki sta se uporabljala samostojno.

Poleg tega je predlagatelj predložil informacije iz objavljenih študij, ki so dokazale učinkovitost/varnost obeh monokomponent pri monoterapiji ali učinkovitost/varnost drugih kombinacij učinkovin iz istih razredov, tj. zaviralcev β in zaviralcev ACE.

Za zaključek je odbor CHMP obravnaval predloženo metaanalizo, neintervencijsko študijo in predhodne rezultate študije z dokazi iz resničnega sveta v okviru objavljenih študij, ki so pokazale učinkovitost/varnost monoterapij in učinkovitost/varnost drugih kombinacij učinkovin iz istega razreda. Ugotovljeno je bilo, da so bile v izvedenih študijah omejitve (npr. odmerki niso bili določeni ali niso bili ločeni po skupinah zdravljenja, morebiten zavajajoči učinek drugih zdravljenj, majhna velikost vzorca, rezultati niso dovolj podrobni) in da so bili rezultati neskladni. Vendar je aditivni učinek zaviralcev ACE in zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta dobro raziskan in dokazan v literaturi ter se odraža v klinični praksi, kot je prikazano v terapevtskih smernicah. Čeprav podatki iz literature, ki se nanašajo na kombinirano uporabo ramiprila/bisoprolola, niso bili predloženi v kombinaciji s podatki o zdravilu s fiksno kombinacijo iz opravljenih študij, vključno s študijo bioekvivalence in študijo medsebojnega delovanja med zdravili, odbor CHMP meni, da podatki omogočajo zadostno ugotovitev ustreznega prispevka posamezne učinkovine k želenemu terapevtskemu učinku (učinkovitosti/varnosti) ter učinkovitosti in varnosti kombinacije pri ciljni indikaciji nadomestitve pri vseh kombinacijah odmerkov in jakosti pri uporabi.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitveni postopek v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil vse podatke, ki jih je predlagatelj predložil in predstavil v ustni obrazložitvi v zvezi z ugovori glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje;
- odbor je menil, da je dokazna podlaga, ki dokazuje prispevek vseh učinkovin k želenemu terapevtskemu učinku ter učinkovitost in varnost kombinacije pri ciljnih indikacijah, zadostna.

Odbor posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Rambis in povezanih imen ugodno, in zato priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu, kot je določeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.