

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Detta förfarande gäller en ansökan som lämnats in i enlighet med artikel 10 b i direktiv 2001/83/EG (fast kombination).

Rambis och associerade namn är ett läkemedel bestående av en hård kapsel som innehåller ramipril och bisoprololfumarat i styrkorna 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 respektive 10 mg + 10 mg.

Ramiprilat, den aktiva metaboliten av fördrogen ramipril, hämmar enzymet dipeptidylkarboxipeptidas I (synonymer: angiotensinkonvertas; kininas II). I plasma och vävnader katalyserar detta enzym omvandlingen av angiotensin I till den aktiva vasokonstriktorsubstansen angiotensin II, liksom nedbrytningen av den aktiva vasodilatatorn bradykinin. Minskad bildning av angiotensin II och hämning av nedbrytningen av bradykinin leder till vasodilatation. Eftersom angiotensin II även stimulerar frisättningen av aldosteron orsakar ramiprilat minskad aldosteronutsöndring.

Bisoprolol är ett högradigt beta1-selektivt adrenoceptorblockerande medel, som saknar inneboende stimulerande och relevant membranstabiliserande aktivitet. Den uppvisar bara låg affinitet för beta2-receptorn på de glatta musklerna i bronker och kärl samt till de beta 2-receptorer som ombesörjer den metaboliska regleringen. Bisoprolol förväntas därför i allmänhet inte påverka luftvägsresistensen och de beta 2-medierade metaboliska effekterna. Dess beta 1-selektivitet sträcker sig bortom det terapeutiska dosintervallet.

I början av CHMP:s hänskjutning föreslogs det att Rambis och associerade namn skulle indiceras för:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

Substitutionsterapi vid kroniskt koronarsyndrom (hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och/eller revaskularisering) och/eller kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion hos vuxna patienter som kontrolleras tillräckligt väl med ramipril och bisoprolol som gavs samtidigt vid samma dosnivå.

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

Substitutionsterapi för behandling av hypertoni, hypertoni med samtidigt kroniskt koronarsyndrom (hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och/eller revaskularisering) och/eller kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion hos vuxna patienter som kontrolleras tillräckligt väl med ramipril och bisoprolol som gavs samtidigt vid samma dosnivå.

Såsom diskuteras längre ner överensstämmer dock inte dessa indikationer helt med de godkända monokomponentprodukterna Tritace och Concor, eftersom "kroniskt koronarsyndrom" inte återspeglas i indikationslydelsen för monokomponentprodukterna.

Enligt riktlinjen för klinisk utveckling av läkemedel med fast kombination (EMA/CHMP/158268/2017, nedan kallad FDC-riktlinjen) gäller följande krav för ett substitutionsscenario (där läkemedlet med fast kombination är avsett att ges till patienter som redan har stabiliserats på optimala doser av kombinationen av samma, men separat administrerade, aktiva substanser som tas vid samma dosintervall och tid):

1. Motivering av den farmakologiska och medicinska logiska grunden för kombinationen (inräknat dokumentation av klinisk användning av relevanta läkemedel i kombination, antingen genom kliniska studier eller publicerad litteratur, eller en kombination av de två).

2. Fastställande av evidensbasen för

- a. ett relevant bidrag från alla aktiva substanser till den önskade terapeutiska effekten (effektivitet och/eller säkerhet),

b. ett positivt nytta-riskförhållande för alla kombinationer av dos och styrka som finns tillgängliga vid den avsedda indikationen.

Terapeutiska riktlinjer bör beaktas vid identifieringen av den population som behöver läkemedlet med fast kombination. Den tillgängliga evidensbasen och indikationerna för monoterapi kommer att avgöra vilken behandlingsindikation som avses.

3. Påvisande av att de framlagda beläggen är relevanta för det läkemedel med fast kombination som ansökan gäller (inräknat påvisande av liknande farmakokinetiskt (PK) beteende, vanligen genom att påvisa bioekvivalens, för att överbrygga de data som erhållits vid kombinerad användning av enskilda aktiva substansprodukter och användningen av läkemedlet med fast kombination).

Sökanden lade fram följande data, baserat på vilka av kriterierna 1 och 3 i riktlinjen om fast doskombination ovan som ansågs vara uppfyllda:

- Påvisande av avsaknad av läkemedelsinteraktioner.
- Rekommendationer för kombinerad användning från de nuvarande behandlingsriktlinjerna.
- Uppgifter om samtidig förskrivning som dokumenterar samtidig användning från Polen, Italien och Tyskland.
- Påvisande av liknande farmakokinetisk (bioekvivalensstudie) studie av läkemedlet med fast kombination jämfört med dess enskilda aktiva substanser som tas samtidigt.

Sökanden lade också fram följande data från litteraturen och kliniska data till stöd för kriterium 2, som referensmedlemsstaten (PL), men inte den berörda medlemsstaten (CZ), ansåg var tillräckliga:

- Publicerade studier som påvisar effekt/säkerhet för båda monokomponenterna vid monoterapi eller effekt/säkerhet för andra kombinationer av de aktiva substanserna från samma klasser, dvs. betablockare och angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare).
- Icke-interventionell observationsstudie (NT-RAM-BIS-01-19/02) som utförts av sökanden.
- Metaanalys (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) av sex icke-interventionella observationsstudier som utförts av sökanden.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Detta hänskjutningsförfarande enligt artikel 29.4 gäller en ansökan om fast doskombination för 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) hård kapsel och associerade namn, tillämpat i enlighet med artikel 10 b i direktiv 2001/83/EG enligt det decentraliserade förfarandet.

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 har godkänts baserat på samma underlag i parallella ansökningar.

Enligt riktlinjen om fast doskombination ska dokumentation av klinisk användning av relevanta läkemedel i kombination tillhandahållas antingen genom kliniska studier eller publicerad litteratur, eller en kombination av de två. Dessa data ska stödja den logiska grunden för kombinerad användning av de aktiva substanserna, men belägg för endast kombinerad användning skulle inte räcka för att fastställa kombinationens positiva nytta-riskförhållande.

Den föreslagna fasta doskombinationen är avsedd för substitutionsbehandling. I detta scenario är läkemedlet med fast kombination avsett att ges till patienter som redan har stabiliserats på optimala doser av kombinationen av samma, men separat administrerade, aktiva substanser som tas vid samma dosintervall och tid. Patienterna kommer att sluta ta läkemedlen med den enda aktiva substansen och påbörja behandlingen med läkemedlet med fast kombination. I detta fall ska de frågor

som tagits upp i hänskjutningsförfarandet, som avser 1) att ytterligare bekräfta att varje substans ger ett relevant bidrag till den önskade terapeutiska effekten (effekt/säkerhet) och 2) att nytta-riskförhållandet för kombinationen är positivt för kombinationen vid den avsedda indikationen i enlighet med riktlinjen för klinisk utveckling av läkemedel med fast kombination (EMA/CHMP/158268/2017), vara motiverade.

Totalt sett anses samtidig användning av ramipril och bisoprolol vid de föreslagna indikationerna vara väl motiverad ur ett farmakologiskt och medicinskt perspektiv. Valet av styrkor av den föreslagna produkten med fast doskombination är i linje med de godkända styrkorna av båda monokomponenterna.

Dessutom stöds beläggen för säkerhet (utöver motiveringen för kombinationens farmakologiska och medicinska logiska grund) ytterligare av de tillgängliga uppgifterna om samtidig förskrivning från Italien, Polen och Tyskland, och är i linje med riktlinjerna från European Society of Cardiology (ESC), där kombinationen av angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och beta-adrenerga receptorantagonister rekommenderas vid behandling av hypertoni och hypertoni med samsjuklighet, däribland hjärtsvikt och kranskärlssjukdom.

Bioekvivalens mellan den föreslagna produkten med fast kombination och de godkända monokomponenter som togs samtidigt ansågs vara påvisad, och i sökandens DDI-studie drogs slutsatsen att inga farmakokinetiska interaktioner bör förväntas mellan ramipril och bisoprolol. Dessa slutsatser anses stödja den kliniska säkerhetsprofilen för den fasta doskombinationen.

Dessutom noterade CHMP de preliminära resultaten av en RWE-studie (Real-World Evidence) som utfördes för att utvärdera effekten av kombinerad behandling med ramipril/bisoprolol jämfört med monoterapi med ramipril eller bisoprolol hos patienter med hypertoni och andra kardiovaskulära sjukdomar. Eftersom bara en kortfattad rapport från studien lämnades in och ingen slutsats kunde dras, betraktas dock de preliminära resultaten som enbart understödjande.

Den egna icke-interventionella observationsstudien (NT-RAM-BIS-01-19/0) uppvisade olika begränsningar: inga separata behandlingsarmar för varje styrka, patienter i bisoprolol-armen samadministrerades med hydroklortiazid eller amlodipin, varför den additiva effekten inte kan uteslutas och systematiska fel (bias) kan förekomma i studieresultaten. Antalet patienter i bisoprolol-gruppen var lågt. NT-RAM-BIS-studien var dessutom en "non-inferiority"-studie.

Vid egen metaanalys (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) av sex icke-interventionella observationsstudier framgick också olika begränsningar: I studierna BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 registrerades inte doser av ramipril och bisoprolol. I studier med registrerade doser av blodtryckssänkande läkemedel (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) fanns det inga separata behandlingsarmar för varje styrka. Många patienter använde andra blodtryckssänkande läkemedel. Det saknas dock information om vilken typ av produkter som används samtidigt, varför den additiva effekten inte kan uteslutas och systematiska fel (bias) kan förekomma i studieresultaten. Effekten (definierad som blodtrycksvärden under 140 mmHg/90 mmHg) av ramipril/bisoprolol var 29,5 procent (95-procentigt KI: 27,8–31,2) i studierna BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. Kontrollerad hypertoni uppnåddes inte i dessa studier, eftersom genomsnittligt systoliskt blodtryck hos patienter som behandlades med ramipril/bisoprolol var 145,4 ± 18,2 mmHg. Effekten av ramipril/bisoprolol var 57,5 procent (95-procentigt KI: 55,1–59,8) i studierna BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Den totala effekten av ramipril/bisoprolol vid observationsstudier som ingick i metaanalysen var 39,7 procent (95-procentigt KI: 38,3–41,2). En jämförelse med effekten av monokomponenterna ramipril och bisoprolol som administreras ensamt saknas i denna studie.

Dessutom tillhandahöll sökanden information från publicerade studier som påvisade effekten/säkerheten för båda monokomponenterna vid monoterapi eller effekt/säkerhet för andra kombinationer av de aktiva substanserna från samma klasser, dvs. β -blockare och ACE-hämmare.

Sammanfattningsvis beaktade CHMP den inlämnade metaanalysen, den icke-interventionella studien och de preliminära resultaten av en RWE-studie (Real-World Evidence), inom ramen för de publicerade studierna, som påvisade effekten/säkerheten för båda monoterapierna och effekten/säkerheten för andra kombinationer av de aktiva substanserna från samma klass. Det konstaterades att de genomförda studierna var behäftade med begränsningar (t.ex. doser som inte specificerats eller som inte separerats av behandlingsarmar, möjlig störande effekt från andra behandlingar, liten provstorlek, otillräckligt detaljerade resultat) och att resultaten var inkonsekventa. Den additiva effekten av ACE-hämmare och betablockare är dock väl fastställd och har påvisats i litteraturen, liksom i klinisk praxis, och återspeglas även i de terapeutiska riktlinjerna. Även om litteraturdata om kombinerad användning av ramipril/bisoprolol inte har lämnats in anser CHMP att uppgifterna, i kombination med data om den fasta doskombinationen från de utförda studierna, inräknat en bioekvivalensstudie och en läkemedelsinteraktionsstudie, gör det möjligt att tillräckligt fastställa det relevanta bidraget från varje aktiv substans till den önskade terapeutiska effekten (effekt/säkerhet) och kombinationens effekt och säkerhet vid den avsedda substitutionsindikationen, för alla kombinationer av doser och styrkor i ansökan.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de sammantagna data som sökanden lämnat in och presenterat i en muntlig förklaring med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén ansåg att en evidensbas som visade på det relevanta bidraget från alla aktiva substanser till den önskade terapeutiska effekten och kombinationens effekt och säkerhet vid de avsedda indikationerna var tillräckligt väl fastställd.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Rambis och associerade namn är gynnsamt och rekommenderar därför beviljande av godkännandet/godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga I till CHMP:s yttrande, under förutsättning att överenskomna ändringar görs i produktinformationen såsom beskrivs i bilaga III till CHMP:s yttrande.