

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Niniejsza procedura dotyczy wniosku złożonego zgodnie z art. 10b dyrektywy 2001/83/WE (złożone produkty lecznicze o stałych dawkach).

Produkt Rambis i nazwy produktów związanych ma postać kapsułek twardych zawierających ramipryl i fumaran bisoprololu o mocy wynoszącej odpowiednio 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 oraz 10 mg + 10 mg.

Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu.

Bisoprolol jest beta1-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń oraz do receptorów beta2 związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego zazwyczaj bisoprolol nie wywiera wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta2-. Wybiórcze działanie na receptory beta1-adrenergiczne utrzymuje się również poza zakresem dawek terapeutycznych.

W chwili rozpoczęcia procedury arbitrażowej CHMP zaproponowano, aby produkt Rambis i nazwy produktów związanych był wskazany do stosowania jako:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

terapia substytucyjna w przewlekłym zespole wieńcowym (u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i/lub po zabiegu rewaskularyzacji) i/lub przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą ramiprylu i bisoprololu podawanych jednocześnie w tej samej dawce;

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

Terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym (u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i/lub po zabiegu rewaskularyzacji) i/lub przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u pacjentów dorosłych odpowiednio kontrolowanych za pomocą ramiprylu i bisoprololu podawanych jednocześnie w tej samej dawce.

Jednak, zgodnie z opisem w dalszej części dokumentu, wskazania te nie są w pełni zgodne z dopuszczonymi do obrotu produktami jednoskładnikowymi Tritace i Concor, ponieważ „przewlekły zespół wieńcowy” nie został ujęty w treści wskazań do stosowania produktów zawierających pojedyncze składniki.

Wytyczne dotyczące badań klinicznych złożonych produktów leczniczych o stałych dawkach (EMA/CHMP/158268/2017, zwane dalej „wytycznymi w sprawie FDC”) podają, że w przypadku terapii substytucyjnej (gdy złożony produkt leczniczy o stałych dawkach ma być stosowany u pacjentów, których stan już został ustabilizowany za pomocą optymalnych dawek skojarzenia tych samych, ale podawanych oddzielnie substancji czynnych, przyjmowanych z takim samym odstępem między kolejnymi dawkami i w tym samym czasie) obowiązują następujące wymagania:

1. Uzasadnienie farmakologicznych i medycznych podstaw dla takiego skojarzenia (w tym udokumentowanie klinicznych zastosowań odnośnych produktów leczniczych w skojarzeniu na podstawie badań klinicznych i/lub opublikowanego piśmiennictwa).
2. Ustanowienie podstawy dowodowej dla:
 - a. istotnego wkładu wszystkich substancji czynnych w pożądaną efekt terapeutyczny (skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania);
 - b. pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do wszystkich dostępnych kombinacji dawek i mocy w docelowym wskazaniu do stosowania.

Przy ustalaniu populacji, w której istnieje zapotrzebowanie na złożony produkt leczniczy o stałych dawkach, należy wziąć pod uwagę wytyczne terapeutyczne. Dostępna podstawa dowodowa oraz wskazania dotyczące monoterapii określają docelowe wskazanie do stosowania produktu.

3. Wykazanie, że przedstawione dowody odnoszą się do złożonego produktu leczniczego o stałych dawkach, którego dotyczy niniejszy wniosek (w tym wykazanie podobnego zachowania farmakokinetycznego (FK), zwykle poprzez wykazanie biorównoważności, w celu przeniesienia danych uzyskanych w przypadku stosowania w skojarzeniu produktów zawierających poszczególne substancje czynne na stosowanie złożonego produktu leczniczego o stałych dawkach).

Wnioskodawca przedstawił następujące dane, na podstawie których uznano, że zostały spełnione kryteria 1 i 3 określone w wytycznych w sprawie FDC:

- Wykazanie braku interakcji międzylekowych (ang. drug-drug interactions, DDI).
- Zalecenia dotyczące stosowania w skojarzeniu z aktualnych wytycznych terapeutycznych.
- Dane dotyczące wypisywanych łącznie recept z Polski, Włoch i Niemiec dokumentujące jednoczesne stosowanie leków.
- Wykazanie podobnej farmakokinetyki (badanie biorównoważności) złożonego produktu leczniczego o stałych dawkach w porównaniu z przyjmowanymi równocześnie poszczególnymi substancjami czynnymi wchodzącymi w jego skład.

Wnioskodawca przedstawił również następujące dane z piśmiennictwa i dane kliniczne na poparcie kryterium 2, które zostały uznane za wystarczające przez referencyjne państwo członkowskie (PL), ale nie przez zainteresowane państwo członkowskie (CZ):

- Opublikowane badania wykazujące skuteczność/bezpieczeństwo stosowania obydwu produktów jednoskładnikowych w monoterapii lub skuteczność/bezpieczeństwo stosowania innych skojarzeń substancji czynnych należących do tych samych klas, tj. beta-adrenolityków i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE).
- Obserwacyjne badanie nieinterwencyjne (NT-RAM-BIS-01-19/02) przeprowadzone przez wnioskodawcę.
- Metaanalizę (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) sześciu obserwacyjnych badań nieinterwencyjnych przeprowadzonych przez wnioskodawcę.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Niniejsza procedura arbitrażowa na mocy art. 29 ust. 4 odnosi się do wniosku dotyczącego złożonego produktu leczniczego o stałych dawkach (FDC) dla produktu Rambis (ramipryl/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) w postaci kapsułek twardych i nazw produktów związanych, złożonego zgodnie z art. 10b dyrektywy 2001/83/WE w ramach procedury zdecentralizowanej.

Produkt złożony ramipryl/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 został dopuszczony do obrotu na podstawie tej samej dokumentacji w równoległych wnioskach.

Zgodnie z wytycznymi w sprawie FDC, należy przedłożyć dokumentację dotyczącą klinicznego zastosowania odnośnych produktów leczniczych w skojarzeniu w formie badań klinicznych i/lub opublikowanego piśmiennictwa. Dane te powinny potwierdzać powód stosowania w skojarzeniu omawianych substancji czynnych, jednakże dowody dotyczące wyłącznie stosowania w skojarzeniu nie byłyby wystarczające do ustalenia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla tego skojarzenia.

Proponowany złożony produkt leczniczy o stałych dawkach jest przeznaczony do terapii substytucyjnej. W tych okolicznościach złożony produkt leczniczy o stałych dawkach jest przeznaczony do stosowania u pacjentów, których stan już został ustabilizowany za pomocą optymalnych dawek skojarzenia tych samych, ale podawanych oddzielnie substancji czynnych, przyjmowanych z takim samym odstępem między kolejnymi dawkami i w tym samym czasie. Pacjenci przerwą przyjmowanie produktów zawierających pojedynczą substancję czynną i rozpoczną leczenie złożonym produktem leczniczym o stałych dawkach. W związku z tym należy uzasadnić kwestie poruszone w procedurze arbitrażowej, które dotyczą 1) dodatkowego potwierdzenia, że każda substancja w istotny sposób przyczynia się do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego (skuteczność/bezpieczeństwo stosowania), oraz 2) pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania tego skojarzenia w docelowym wskazaniu, zgodnie z wytyczną w sprawie badań klinicznych złożonych produktów leczniczych (EMA/CHMP/158268/2017).

Ogólnie rzecz biorąc, jednoczesne stosowanie ramiprylu i bisoprololu w proponowanych wskazaniach uznaje się za dobrze uzasadnione z farmakologicznego i medycznego punktu widzenia. Wybór mocy proponowanego produktu leczniczego złożonego o stałych dawkach jest zgodny z zatwierdzonymi mocami obydwu produktów jednoskładnikowych.

Ponadto dowody na bezpieczeństwo stosowania (oprócz uzasadnienia farmakologicznych i medycznych podstaw dla takiego skojarzenia) są dodatkowo poparte dostępnymi danymi z Włoch, Polski i Niemiec dotyczącymi wypisywanych łącznie recept oraz zgodne z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC), według których w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz nadciśnienia z chorobami współistniejącymi, w tym niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną serca, zaleca się stosowanie w skojarzeniu inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i antagonistów receptora beta-adrenergicznego.

Uznano, że wykazano biorównoważność proponowanego złożonego produktu leczniczego o stałych dawkach i dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych jednoskładnikowych przyjmowanych równocześnie, a w badaniu DDI przeprowadzonym przez wnioskodawcę stwierdzono, że nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych między ramiprylem a bisoprololem. Uważa się, że ustalenia te potwierdzają profil bezpieczeństwa klinicznego omawianego złożonego produktu leczniczego o stałych dawkach.

Ponadto CHMP odnotował wstępne wyniki badania danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. Real-World Evidence, RWE) przeprowadzonego w celu oceny skuteczności leczenia skojarzonego ramiprylem i bisoprololem w porównaniu z ramiprylem lub bisoprololem stosowanymi w monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i innymi chorobami układu krążenia. Jednak ze względu na to, że przedłożono jedynie krótki raport z tego badania i nie można było wyciągnąć wniosków, jego wstępne wyniki postrzegane są tylko jako pomocnicze.

Własne obserwacyjne badanie nieinterwencyjne (NT-RAM-BIS-01-19/0) cechowało się różnymi ograniczeniami: nie wyodrębniono oddzielnych grup terapeutycznych dla każdej mocy, pacjentom w grupie otrzymującej bisoprolol podawano równocześnie hydrochlorotiazyd lub amlodypinę, w związku z

czym nie można wykluczyć dodatkowego działania, a w wynikach badania można uwzględnić błąd systematyczny. Liczba pacjentów w grupie otrzymującej bisoprolol była niewielka. Ponadto badanie NT-RAM-BIS było badaniem typu non-inferiority (nie mniejszej skuteczności).

Własna metaanaliza (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) sześciu obserwacyjnych badań nieinterwencyjnych również cechowała się różnymi ograniczeniami: w badaniach BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 nie zanotowano dawek ramiprylu i bisoprololu. W badaniach, w których zanotowano dawki leków przeciwnadciśnieniowych (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019), nie wyodrębniono oddzielnych grup terapeutycznych dla każdej mocy. Wielu pacjentów stosowało inne leki przeciwnadciśnieniowe. Informacje dotyczące rodzaju produktów stosowanych równocześnie nie są jednak dostępne, w związku z czym nie można wykluczyć dodatkowego działania, a w wynikach badania można uwzględnić błąd systematyczny. Skuteczność (zdefiniowana jako wartości RR niższe niż 140 mmHg/90 mmHg) skojarzenia ramiprylu i bisoprololu wynosiła 29,5% (95%CI: 27,8 – 31,2) w badaniach BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. W badaniach tych nie uzyskano kontroli nadciśnienia tętniczego, ponieważ średnia wartość RR skurczowego u pacjentów leczonych skojarzeniem ramiprylu i bisoprololu wynosiła $145,4 \pm 18,2$ mmHg. Skuteczność skojarzenia ramiprylu i bisoprololu wynosiła 57,5% (95%CI: 55,1 – 59,8) w badaniach BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Ogólna skuteczność skojarzenia ramiprylu i bisoprololu w badaniach obserwacyjnych ujętych w metaanalizie wynosiła 39,7% (95%CI: 38,3 – 41,2). W badaniu tym brakuje porównania ze skutecznością produktów jednoskładnikowych zawierających ramipryl i bisoprolol podawanych w monoterapii.

Ponadto wnioskodawca przedstawił informacje z opublikowanych badań, które wykazały skuteczność/bezpieczeństwo stosowania obydwu produktów jednoskładnikowych w monoterapii lub skuteczność/bezpieczeństwo stosowania innych skojarzeń substancji czynnych należących do tych samych klas, tj. β -adrenolityków i inhibitorów ACE.

Podsumowując, CHMP rozpatrzył przedłożoną metaanalizę, badanie nieinterwencyjne i wstępne wyniki badania danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w kontekście opublikowanych badań wykazujących skuteczność/bezpieczeństwo stosowania obydwu monoterapii oraz skuteczność/bezpieczeństwo stosowania innych skojarzeń substancji czynnych należących do tej samej klasy. Przyznano, że przeprowadzone badania miały ograniczenia (np. dawki nie zostały określone lub nie były rozdzielone według grup terapeutycznych, możliwy wpływ zakłócający innych leków, niewielka liczebność próby, wyniki niedostatecznie wyczerpujące) i że przedstawione wyniki były niespójne. Jednakże addytywne działanie inhibitorów ACE i beta-adrenolityków jest powszechnie uznane i zostało wykazane w piśmiennictwie, a także znalazło odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, co zilustrowano w wytycznych terapeutycznych. W związku z tym, chociaż nie przedłożono danych z piśmiennictwa odnośnie stosowania w skojarzeniu ramiprylu i bisoprololu, CHMP uważa, że dane te w połączeniu z danymi dotyczącymi omawianego złożonego produktu leczniczego pochodzącymi z przeprowadzonych badań, w tym z badania biorównoważności i badania interakcji międzylekowych, umożliwiają ustalenie w wystarczającym stopniu istotnego wkładu każdej substancji czynnej w pożądany efekt terapeutyczny (skuteczność/bezpieczeństwo stosowania) oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego skojarzenia w docelowym wskazaniu, czyli terapii substytucyjnej, w odniesieniu do wszystkich kombinacji dawek i mocy, których dotyczy niniejszy wniosek.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozważył całość danych przedłożonych przez wnioskodawcę i przedstawionych w wyjaśnieniach ustnych w odniesieniu do zastrzeżeń zgłoszonych jako potencjalne poważne zagrożenia dla zdrowia publicznego.

- Zdaniem Komitetu, podstawa dowodowa wykazująca istotny wkład wszystkich substancji czynnych w pożądaną efekt terapeutyczny oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omawianego skojarzenia w docelowych wskazaniach została dostatecznie ustalona.

W rezultacie Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Rambis i nazw produktów związanych jest pozytywny, i w związku z tym zaleca przyznanie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w aneksie I do opinii CHMP, z zastrzeżeniem uzgodnionych zmian drukach informacyjnych wymienionych w aneksie III do opinii CHMP.