

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Šī procedūra attiecas uz pieteikumu, kas iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta b) punktu (fiksēta kombinācija).

Rambis un sinonīmiskie nosaukumi ir cietā kapsula, kas satur ramiprilu un bisoprolola fumarātu ar stiprumu attiecīgi 2,5 mg + 1,25 mg, 2,5 mg + 2,5 mg, 5 mg + 5 mg, 10 mg + 5 mg un 10 mg + 10 mg.

Ramiprilāts, priekšzāļu ramiprila aktīvais metabolīts, inhibē enzīmu dipeptidilkarboksipeptidāzi I (sinonīmi: angiotenzīnu pārveidojošais enzīms; kinināze II). Plazmā un audos šis enzīms katalizē angiotensīna I pārveidošanos par aktīvo vazokonstriktoru vielu angiotenzīnu II, kā arī aktīvā vazodilatatora bradikinīna noārdīšanos. Samazināta angiotensīna II veidošanās un bradikinīna noārdīšanās inhibīcija izraisa vazodilatāciju. Tā kā angiotenzīns II arī stimulē aldosterona izdalīšanos, ramiprilāts samazina aldosterona sekrēciju.

Bisoprolols ir ļoti selektīvs bēta-1 adrenoceptoru bloķējošs līdzeklis, kuram trūkst iekšējās stimulējošās un attiecīgās membrānu stabilizējošās aktivitātes. Tas uzrāda tikai zemu afinitāti pret bronhu un asinsvadu gludo muskuļu bēta-2 receptoriem, kā arī pret bēta-2 receptoriem, uz kuriem attiecas metaboliskā regulācija. Tāpēc parasti nav sagaidāms, ka bisoprolols ietekmēs elpceļu rezistenci un bēta-2 mediēto metabolisko ietekmi. Tā bēta-1 selektivitāte pārsniedz terapeitisko devu diapazonu.

CHMP pārvērtēšanas sākumā tika ierosināts lietot Rambis un sinonīmisko nosaukumu zāles šādos gadījumos:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Aizstājterapija pacientiem ar hronisku koronāro sindromu (pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē) un/vai hronisku sirds mazspēju ar samazinātu sistolisko kreisā kambara funkciju pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis tiek pienācīgi kontrolēts ar ramiprilu un bisoprololu, ko vienlaikus lieto vienā un tajā pašā devas līmenī.*

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

*Aizstājterapija hipertensijas, hipertensijas un vienlaikus esoša hroniska koronārā sindroma (pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē) un/vai hroniskas sirds mazspējas ar samazinātu sistolisko kreisā kambara funkciju ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis tiek pienācīgi kontrolēts ar ramiprilu un bisoprololu, ko lieto vienlaicīgi tādā pašā devas līmenī.*

Tomēr, kā aprakstīts turpmāk, šīs indikācijas pilnībā neatbilst reģistrētajām vienkomponenta zālēm Tritce un Concor, jo "hronisks koronārais sindroms" nav atspoguļots atsevišķo sastāvdaļu zāļu indikācijas formulējumā.

Dokumentā Vadlīnijas par zāļu ar nemainīgu sastāvu klīnisko izstrādi (EMA/CHMP/158268/2017, turpmāk tekstā — "FDC vadlīnijas") ir noteikts, ka aizstāšanas scenārijam (kad zāles ar nemainīgu sastāvu ir paredzēts lietot pacientiem, kuri jau ir stabilizēti ar optimālām tādās pašas, bet atsevišķi ievadītas aktīvās vielas kombinācijas devām, lietojot to pašu devas intervālu un laiku) ir piemērojamas tālāk norādītās prasības.

1. Pamatojums zāļu kombinācijas farmakoloģiskajam un medicīniskajam pamatojumam (tostarp dokumentācija par attiecīgo zāļu kombinācijas klīnisko lietošanu, izmantojot vai nu klīniskos pētījumus, vai publicēto zinātnisko literatūru, vai abu kombināciju).

2. Pierādījumu bāzes izveidošana attiecībā uz:

- a) visu aktīvo vielu būtiskā nozīme vēlamajā terapeitiskajā efektā (efektivitāte un/vai drošums);

b) pozitīva ieguvumu un riska attiecība visām devu un stipruma kombinācijām, kas pieejamas mērķa indikācijā.

Nosakot populāciju, kurai nepieciešamas zāles ar nemainīgu sastāvu, jāņem vērā terapeitiskās vadlīnijas. Pieejamā pierādījumu bāze un monoterapijas indikācijas noteiks paredzēto terapeitisko indikāciju.

3. Pierādījums, ka iesniegtie pierādījumi attiecas uz zālēm ar nemainīgu sastāvu, par kurām iesniegts pieteikums (tostarp pierādījumi par līdzīgu farmakokinētisko (FK) uzvedību, parasti pierādot bioekvivalenci, lai datus, kas iegūti no atsevišķu aktīvo vielu zāļu kombinētas lietošanas, pārnestu uz fiksētu kombinēto zāļu lietošanu).

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza šādus datus, pamatojoties uz kuriem tika uzskatīts, ka ir izpildīts iepriekš minētais FDC vadlīniju 1. un 3. kritērijs.

- Pierādīta zāļu koerģisma (*DDI*) neesamība.
- Ieteikumi par kombinētu lietošanu no pašreizējām terapeitiskajām pamatnostādņēm.
- Bezrecepšu dati, kas dokumentē vienlaicīgu lietošanu no Polijas, Itālijas un Vācijas.
- Pierādīta zāļu fiksētās kombinācijas līdzīga FK (bioekvivalences (BE) pētījums), salīdzinot ar vienlaikus lietotām atsevišķām aktīvajām vielām.

Pieteikuma iesniedzējs arī iesniedza turpmāk norādīto zinātnisko literatūru un klīniskos datus, kas pamato 2. kritēriju, ko par pietiekamiem atzina RMS (PL), bet ne CMS (CZ):

- Publicētie pētījumi, kuros pierādīta abu aktīvo sastāvdaļu efektivitāte/drošums monoterapijā vai citu šo pašu klašu aktīvo vielu kombināciju, t. i., beta-blokatoru un angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru, efektivitāte/drošums.
- Neintervences novērojumpētījums (NT-RAM-BIS-01-19/02), ko veica pieteikuma iesniedzējs.
- Metaanalīze (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) no sešiem neintervences novērojumpētījumiem, ko veicis pieteikuma iesniedzējs.

### **CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Šī pārskatīšanas procedūra saskaņā ar 29. panta 4. punktu attiecas uz fiksētas devas kombinācijas (*FDC*) pieteikumu Rambis (ramiprilam/bisoprololam 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) cietajai kapsulai un sinonīmisko nosaukumu zālēm, ko piemēro saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta b) punktu decentralizētās procedūras ietvaros.

Ramiprils/bisoprolols 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 tika apstiprinātas, pamatojoties uz to pašu dokumentāciju paralēlos pieteikumos.

Saskaņā ar *FDC* vadlīnijām attiecīgo zāļu kombinācijas klīniskās lietošanas dokumentācija jāiesniedz, izmantojot klīniskos pētījumus vai publicēto zinātnisko literatūru, vai abu šo zāļu kombināciju. Šiem datiem ir jāpamato aktīvo vielu kombinētas lietošanas pamatojums, tomēr pierādījumi tikai par kombinētu lietošanu nav pietiekami, lai pierādītu kombinācijas pozitīvo ieguvumu/risku.

Ierosinātā *FDC* ir paredzēta aizstājējterapijai. Šajā scenārijā zāles ar nemainīgu sastāvu ir paredzētas lietošanai pacientiem, kuriem jau ir panākta stabilizācija, lietojot to pašu aktīvo vielu kombinācijas optimālās devas, bet tās lietojot atsevišķi, lietojot tādā pašā devu intervālā un laikā. Pacienti pārtrauks lietot vienas aktīvās vielas zāles un uzsāks terapiju ar fiksētas kombinācijas zālēm. Tāpēc pārskatīšanas procedūrā izvirzītie jautājumi, kas attiecas uz 1) papildu pamatojumu tam, ka katra viela dod būtisku ieguldījumu vēlamajā terapeitiskajā efektā (efektivitāte/drošums), un 2) to, ka

kombinācijas ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva kombinācijai mērķa indikācijā saskaņā ar Vadlīnijām par fiksētas kombinācijas zāļu klīnisko izstrādi (EMA/CHMP/158268/2017), ir jāpamato.

Kopumā no farmakoloģiskās un medicīniskās perspektīvas tiek uzskatīts, ka ramiprila un bisoprolola vienlaicīga lietošana ierosinātajās indikācijās ir labi pamatota. Piedāvāto *FDK* zāļu stiprumu izvēle atbilst abu monokomponentu apstiprinātajiem stiprumiem.

Turklāt drošuma pierādījumus (papildus kombinācijas farmakoloģiskā un medicīniskā pamatojuma pamatojumam) papildus pamato pieejamie dati no Itālijas, Polijas un Vācijas, kā arī tie, kas iegūti saskaņā ar Eiropas Kardioloģijas biedrības (ESC) vadlīnijām, kur hipertensijas un hipertensijas ar blakusslimībām, tostarp sirds mazspējas un koronāro artēriju slimības, ārstēšanai ieteicams lietot angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru un beta adrenerģisko receptoru antagonistu kombināciju.

Tika uzskatīts, ka ir pierādīta ierosinātās fiksētās kombinācijas zāļu un reģistrēto monokomponentu vienlaicīga lietošana, un pieteikuma iesniedzēja veiktajā DDI pētījumā tika secināts, ka nav sagaidāma ramiprila un bisoprolola FK mijiedarbība. Tiek uzskatīts, ka šie secinājumi pamato *FDC* klīnisko drošuma profilu.

Turklāt *CHMP* atzīmēja sākotnējos rezultātus *Real-World Evidence (RWE)* pētījumam, kas tika veikts, lai novērtētu ramiprila/bisoprolola kombinētās terapijas efektivitāti salīdzinājumā ar ramiprila vai bisoprolola monoterapiju pacientiem ar hipertensiju un citām sirds un asinsvadu slimībām. Tomēr, tā kā tika iesniegts tikai īss ziņojums par pētījumu un nebija iespējams izdarīt secinājumus, provizorisks rezultāti tika uzskatīti tikai par atbalstošiem.

Pašu neintervences novērojumpētījumā (NT-RAM-BIS-01-19/0) tika norādīti dažādi ierobežojumi: nebija atsevišķu ārstēšanas grupu katram stiprumam, pacienti bisoprolola grupā vienlaikus lietoja hidrohloriazīdu vai amlodipīnu, tāpēc papildu ietekmi nevar izslēgt un neobjektivitāti var iekļaut pētījuma rezultātos. Bisoprolola grupā bija mazs pētāmo personu skaits. Turklāt NT-RAM-BIS pētījums bija līdzvērtības pētījums.

Pašu metaanalīzē (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) no sešiem neintervences novērojumpētījumiem tika konstatēti arī dažādi ierobežojumi: Pētījumos BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 netika reģistrētas ramiprila un bisoprolola devas. Pētījumos ar reģistrētām antihipertensīvo zāļu devām (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) nebija atsevišķu ārstēšanas grupu katram zāļu stiprumam. Daudzi pacienti lietoja citas antihipertensīvās zāles Tomēr nav pieejama informācija par vienlaicīgi lietoto zāļu veidu, līdz ar to nevar izslēgt papildu iedarbību un pētījuma rezultātos var iekļaut neobjektivitāti. Ramiprila/bisoprolola efektivitāte (definēta kā BP vērtības, kas mazākas par 140 mmHg/90 mmHg) bija 29,5 % (95 % TI: 27,8–31,2) pētījumos BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. Šajos pētījumos netika sasniegta kontrolēta hipertensija, jo vidējais SBP ar ramiprilu/bisoprololu ārstētiem pacientiem bija 145,4±18,2 mmHg. Ramiprila/bisoprolola efektivitāte bija 57,5 % (95 % TI: 55,1–59,8) pētījumos BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Metaanalīzē iekļauto ramiprila/bisoprolola vispārējā efektivitāte novērošanas pētījumos bija 39,7 % (95 % TI: 38,3–41,2). Šajā pētījumā nav veikts salīdzinājums ar atsevišķi lietota monokomponentu ramiprila un bisoprolola efektivitāti.

Turklāt pieteikuma iesniedzējs iesniedza publicēto pētījumu informāciju, kas pierādīja abu aktīvo vielu monoterapijas monokomponentu efektivitāti/drošumu vai citu tās pašas klases aktīvo vielu kombināciju, t. i., β-blokatoru un AKE inhibitoru efektivitāti/drošumu.

Visbeidzot, *CHMP* ņēma vērā iesniegto metaanalīzi, beziejaucšanās pētījumu un reālus teksta pierādījumu pētījuma provizorisks rezultātus publicēto pētījumu kontekstā, kas pierāda vienas un tās pašas klases aktīvo vielu citu kombināciju efektivitāti/drošumu gan attiecībā uz monoterapijām, gan uz efektivitāti/drošumu. Tika atzīts, ka veiktajos pētījumos bija ierobežojumi (piemēram, devas nebija norādītas vai tās nebija atdalītas starp ārstēšanas grupām, iespējama jaucējietekme ar citām

terapijām, mazs parauga lielums, nepietiekami detalizēti rezultāti) un rezultāti nebija konsekventi. Tomēr AKE inhibitoru un bēta blokatoru papildu iedarbība ir labi zināma un ir pierādīta zinātniskajā literatūrā, kā arī atspoguļota klīniskajā praksē, kā norādīts, piemēram, terapeitiskās vadlīnijās. Tāpēc, lai gan zinātniskās literatūras dati par ramiprila/bisoprolola kombinētu lietošanu netika iesniegti, tos lietojot kombinācijā ar datiem par *FDC* no veiktajiem pētījumiem, tostarp BE pētījumu un zāļu mijiedarbības pētījumu, *CHMP* uzskata, ka dati ļauj pietiekami noteikt katras aktīvās vielas attiecīgo ieguldījumu vēlamajā terapeitiskajā efektā (efektivitātē/drošumā) un kombinācijas efektivitāti un drošumu mērķa aizstāšanas indikācijā visās pieteikuma devu un stiprumu kombinācijās.

### ***CHMP* atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu;
- Komiteja izskatīja visus datus, ko pieteikuma iesniedzējs iesniedzis un mutiski paskaidrojis saistībā ar iebildumiem, kuri izteikti par iespējamiem nopietniem riskiem sabiedrības veselībai;
- Komiteja uzskatīja, ka ir pietiekami izveidota pierādījumu bāze, kas pierāda visu aktīvo vielu būtisko ieguldījumu vēlamajā terapeitiskajā efektā un kombinācijas efektivitāti un drošumu mērķa indikācijās.

Tāpēc Komiteja uzskata, ka Rambis un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga un iesaka izsniegt reģistrācijas apliecību(-as) *CHMP* atzinuma I pielikumā minētajām zālēm, ja tiek veikti saskaņotie grozījumi zāļu informācijā, kā norādīts *CHMP* atzinuma III pielikumā.