

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Das vorliegende Verfahren betrifft einen Antrag, der gemäß Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EG (Fixkombination) eingereicht wurde.

Rambis und zugehörige Bezeichnungen ist eine Hartkapsel, die Ramipril und Bisoprololfumarat in den Stärken 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 bzw. 10 mg + 10 mg enthält.

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (Synonyme: Angiotensin-konvertierendes Enzym; Kininase II). Im Plasma und im Gewebe katalysiert dieses Enzym die Umwandlung von Angiotensin I in die aktive vasokonstriktorische Substanz Angiotensin II sowie den Abbau des aktiven Vasodilatators Bradykinin. Die verminderte Angiotensin-II-Bildung und die Hemmung des Bradykinin-Abbaus führen zu einer Vasodilatation. Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, führt Ramiprilat zu einer Verringerung der Aldosteronsekretion.

Bisoprolol ist ein hoch beta1-selektiver Adrenozeptorenblocker, der keine intrinsische stimulierende und relevante membranstabilisierende Aktivität aufweist. Es zeigt nur eine geringe Affinität zum Beta2-Rezeptor der glatten Muskeln von Bronchien und Gefäßen sowie zu den Beta2-Rezeptoren, die an der metabolischen Regulierung beteiligt sind. Daher ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass Bisoprolol die Atemwegsresistenz und die beta2-vermittelten metabolischen Wirkungen beeinflusst. Seine Beta1-Selektivität geht über den therapeutischen Dosisbereich hinaus.

Zu Beginn des Befassungsverfahrens des CHMP wurde vorgeschlagen, Rambis und zugehörige Bezeichnungen für folgende Indikationen anzuwenden:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

*Substitutionstherapie bei chronischem Koronarsyndrom (bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Vorgeschichte) und/oder chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion bei erwachsenen Patienten, die mit Ramipril und Bisoprolol, die gleichzeitig mit demselben Dosierungsniveau verabreicht wurden, angemessen eingestellt sind.*

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

*Substitutionstherapie zur Behandlung von Hypertonie, Hypertonie bei gleichzeitig vorliegendem chronischen Koronarsyndrom (bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Vorgeschichte) und/oder chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion bei erwachsenen Patienten, die mit Ramipril und Bisoprolol, die gleichzeitig mit demselben Dosierungsniveau verabreicht wurden, angemessen eingestellt sind.*

Wie jedoch weiter unten erörtert, stimmen diese Indikationen nicht vollständig mit den zugelassenen Einzelkomponenten-Arzneimitteln Tritace und Concor überein, da das „chronische Koronarsyndrom“ im Wortlaut der Indikation für die Einzelkomponenten-Arzneimittel nicht wiedergegeben ist.

Die Leitlinie zur klinischen Entwicklung von Fixkombinationen (EMA/CHMP/158268/2017, im Folgenden „FDC-Leitlinie“) sieht vor, dass für ein Substitutionsszenario (bei dem die Fixkombination zur Anwendung bei Patienten bestimmt ist, die bereits mit optimalen Dosen der Kombination der gleichen, aber getrennt verabreichten Wirkstoffe mit dem gleichen Dosisintervall und der gleichen Zeit stabilisiert sind) die folgenden Anforderungen gelten:

1. Begründung der pharmakologischen und medizinischen Begründung der Kombination (einschließlich Dokumentation der klinischen Anwendung relevanter Arzneimittel in Kombination, entweder durch klinische Studien oder veröffentlichte Literatur oder eine Kombination aus beidem).

## 2. Darlegung der Datengrundlage für Folgendes:

- a. relevanter Beitrag aller Wirkstoffe zur gewünschten therapeutischen Wirkung (Wirksamkeit und/oder Sicherheit);
- b. ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für alle in der Zielindikation verfügbaren Dosis- und Stärke-Kombinationen.

Bei der Ermittlung der Population, die die Fixkombination benötigt, sollten therapeutische Leitlinien in Betracht gezogen werden. Die verfügbare Datengrundlage und die Anwendungsgebiete der Monotherapien bestimmen die therapeutische Zielindikation.

3. Nachweis, dass die vorgelegten Belege für die Fixkombination, die Gegenstand des Antrags ist, relevant sind (einschließlich Nachweis eines ähnlichen pharmakokinetischen (PK) Verhaltens, in der Regel durch den Nachweis der Bioäquivalenz, um die Daten, die bei der kombinierten Anwendung einzelner Wirkstoffe gewonnen wurden, mit der Anwendung der Fixkombination zu verbinden).

Der Antragsteller legte die folgenden Daten vor, auf deren Grundlage die Kriterien 1 und 3 der oben genannten FDC-Leitlinie als erfüllt angesehen wurden:

- Nachweis des Fehlens von Arzneimittelwechselwirkungen (DDI).
- Empfehlungen zur kombinierten Anwendung aus den aktuellen therapeutischen Leitlinien.
- Daten zur gleichzeitigen Verschreibung aus Polen, Italien und Deutschland, die die gleichzeitige Anwendung dokumentieren.
- Nachweis einer ähnlichen PK (Bioäquivalenzstudie) der Fixkombination im Vergleich zu ihren einzelnen Wirkstoffen, die gleichzeitig eingenommen wurden.

Der Antragsteller legte außerdem die folgende Literatur und die folgenden klinischen Daten zur Unterstützung des Kriteriums 2 vor, die vom Referenzmitgliedstaat (PL), jedoch nicht vom betroffenen Mitgliedstaat (CZ) als ausreichend erachtet wurden:

- Veröffentlichte Studien zum Nachweis der Wirksamkeit/Sicherheit beider Einzelkomponenten als Monotherapie oder zur Wirksamkeit/Sicherheit anderer Kombinationen der Wirkstoffe derselben Klassen, d. h. Betablocker und Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer).
- Vom Antragsteller durchgeführte nichtinterventionelle Beobachtungsstudie (NT-RAM-BIS-01-19/02).
- Metaanalyse (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) von sechs nichtinterventionellen Beobachtungsstudien, die vom Antragsteller durchgeführt wurden.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP**

Das vorliegende Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 betrifft einen Antrag auf Anwendung einer Fixdosiskombination (FDC) für 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) Hartkapseln und zugehörige Bezeichnungen, der gemäß Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EG im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens gestellt wurde.

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 wurde auf der Grundlage desselben Dossiers in parallelen Anträgen zugelassen.

Gemäß der FDC-Leitlinie sollte die Dokumentation der klinischen Anwendung relevanter Arzneimittel in Kombination entweder durch klinische Studien oder veröffentlichte Literatur oder eine Kombination aus beidem vorgelegt werden. Diese Daten sollten die Begründung für die kombinierte Anwendung der

Wirkstoffe untermauern, jedoch würde die Evidenz lediglich für die kombinierte Anwendung nicht ausreichen, um das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombination nachzuweisen.

Die vorgeschlagene Fixdosiskombination ist für die Substitutionstherapie vorgesehen. In diesem Szenario ist die Fixkombination zur Anwendung bei Patienten vorgesehen, die bereits durch optimale Dosen der Kombination derselben Wirkstoffe stabilisiert sind, die jedoch separat verabreicht und in demselben Dosierungsintervall und zur selben Zeit eingenommen werden. Die Patienten werden die Einnahme der einzelnen Wirkstoffe beenden und die Therapie mit dem Arzneimittel in Fixkombination einleiten. Zu diesem Zweck sollten die im Rahmen des Befassungsverfahrens aufgeworfenen Fragen, die sich darauf beziehen, weiter zu untermauern, dass 1.) jeder Stoff einen relevanten Beitrag zur gewünschten therapeutischen Wirkung leistet (Wirksamkeit/Sicherheit) und 2) das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombination für die Kombination in der Zielindikation positiv ist, in Übereinstimmung mit der Leitlinie zur klinischen Entwicklung von Fixkombinationen (EMA/CHMP/158268/2017) begründet werden.

Insgesamt wird die gleichzeitige Anwendung von Ramipril und Bisoprolol in den vorgeschlagenen Anwendungsgebieten aus pharmakologischer und medizinischer Sicht als gut begründet erachtet. Die Auswahl der Stärken der vorgeschlagenen festen Kombination steht im Einklang mit den zugelassenen Stärken der beiden Einzelkomponenten.

Darüber hinaus wird der Nachweis der Sicherheit (zusätzlich zur Begründung der pharmakologischen und medizinischen Begründung der Kombination) durch die verfügbaren Daten über die gleichzeitige Verschreibung in Italien, Polen und Deutschland gestützt und steht im Einklang mit den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), in denen die Kombination von Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmern und beta-adrenergen Rezeptor-Antagonisten bei der Behandlung von Hypertonie und Hypertonie mit Begleiterkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit, empfohlen wird.

Die Bioäquivalenz zwischen der vorgeschlagenen Fixkombination und den zugelassenen Einzelkomponenten wurde als nachgewiesen erachtet, und die vom Antragsteller durchgeführte DDI-Studie gelangte zu dem Schluss, dass keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ramipril und Bisoprolol zu erwarten sind. Diese Schlussfolgerungen werden als Beleg für das klinische Sicherheitsprofil in Bezug auf die Fixdosiskombination angesehen.

Darüber hinaus nahm der CHMP die vorläufigen Ergebnisse einer Real-World Evidence (RWE)-Studie zur Kenntnis, die durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit der kombinierten Ramipril/Bisoprolol-Therapie im Vergleich zu einer Ramipril- oder Bisoprolol-Monotherapie bei Patienten mit Hypertonie und anderen kardiovaskulären Erkrankungen zu bewerten. Da jedoch nur ein Kurzbericht der Studie eingereicht wurde und keine Schlussfolgerungen gezogen werden konnten, werden die vorläufigen Ergebnisse nur als unterstützend angesehen.

Eine eigene nichtinterventionelle Beobachtungsstudie (NT-RAM-BIS-01-19/0) wies verschiedene Einschränkungen auf: Es wurden keine separaten Behandlungsarme für jede Stärke durchgeführt, Patienten im Bisoprolol-Arm erhielten gleichzeitig Hydrochlorothiazid oder Amlodipin, daher kann eine zusätzliche Wirkung nicht ausgeschlossen werden und eine Verzerrung in den Studienergebnissen enthalten sein. Die Anzahl der Studienteilnehmer in der Bisoprolol-Gruppe war gering. Zudem war die NT-RAM-BIS-Studie eine Nichtunterlegenheitsstudie.

Die eigene Metaanalyse (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) von sechs nichtinterventionellen Beobachtungsstudien wies ebenfalls verschiedene Einschränkungen auf: In den Studien BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 wurden keine Dosen von Ramipril und Bisoprolol erfasst. In Studien mit erfassten Dosen von blutdrucksenkenden Arzneimitteln (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) gab es keine separaten Behandlungsarme für jede Stärke. Zahlreiche Patienten nahmen andere

blutdrucksenkende Arzneimittel ein. Es liegen jedoch keine Informationen bezüglich der Art der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel vor, weshalb eine zusätzliche Wirkung nicht ausgeschlossen werden und eine Verzerrung in den Studienergebnissen enthalten sein kann. Die Wirksamkeit (definiert als Blutdruckwerte unter 140 mmHg/90 mmHg) von Ramipril/Bisoprolol betrug 29,5 % (95 %-KI: 27.8 – 31.2) in den Studien BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. In diesen Studien wurde keine kontrollierte Hypertonie erreicht, da der durchschnittliche systolische Blutdruck bei mit Ramipril/Bisoprolol behandelten Patienten 145,4±18,2 mmHg betrug. Die Wirksamkeit von Ramipril/Bisoprolol betrug 57,5 % (95 %-KI: 55.1 – 59.8) in den Studien BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. Die Gesamtwirksamkeit von Ramipril/Bisoprolol in Beobachtungsstudien, die in der Metaanalyse enthalten waren, betrug 39,7 % (95 %-KI: 38,3 – 41,2). In dieser Studie fehlt ein Vergleich mit der Wirksamkeit der allein angewendeten Einzelkomponenten Ramipril und Bisoprolol.

Darüber hinaus legte der Antragsteller Informationen aus veröffentlichten Studien vor, die die Wirksamkeit/Sicherheit beider Einzelkomponenten als Monotherapie oder die Wirksamkeit/Sicherheit anderer Kombinationen der Wirkstoffe aus denselben Klassen, d. h. Beta-Blocker und ACE-Hemmer, belegten.

In seiner Schlussfolgerung berücksichtigte der CHMP die eingereichte Metaanalyse, die nichtinterventionelle Studie und die vorläufigen Ergebnisse einer RWE-Studie im Zusammenhang mit den veröffentlichten Studien, die die Wirksamkeit/Sicherheit beider Monotherapien und die Wirksamkeit/Sicherheit anderer Kombinationen der Wirkstoffe aus derselben Klasse belegen. Es wurde anerkannt, dass die durchgeführten Studien mit Einschränkungen verbunden waren (z. B. nicht spezifizierte oder nicht nach Behandlungsarmen getrennte Dosen, mögliche beeinflussende Effekte durch andere Behandlungen, geringe Stichprobengröße, unzureichend detaillierte Ergebnisse) und dass die Ergebnisse nicht konsistent waren. Die additive Wirkung von ACE-Hemmern und Betablockern ist jedoch hinreichend belegt und in der Literatur nachgewiesen. Sie zeigt sich außerdem in der klinischen Praxis, wie in den therapeutischen Leitlinien veranschaulicht wird. Obwohl keine Daten aus der Literatur zur kombinierten Anwendung von Ramipril/Bisoprolol vorgelegt wurden, die in Kombination mit den Daten zur Fixdosiskombination aus den durchgeführten Studien, einschließlich einer Bioäquivalenzstudie und einer Studie zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen, erhoben wurden, ist der CHMP daher der Auffassung, dass die Daten einen ausreichenden Nachweis des relevanten Beitrags jedes Wirkstoffs zur gewünschten therapeutischen Wirkung (Wirksamkeit/Sicherheit) und der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination in der Zielindikation Substitution für alle Kombinationen aus Dosierungen und Stärken des Antrags ermöglichen.

### **Begründung der Stellungnahme des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der eingereichten und in einer mündlichen Erklärung des Antragstellers vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielles schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass eine Datengrundlage, die den relevanten Beitrag aller Wirkstoffe zur gewünschten therapeutischen Wirkung sowie die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination in den Zielindikationen belegt, hinreichend gesichert ist –

schlussfolgerte der Ausschuss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rambis und zugehörige Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I des Gutachtens des CHMP aufgeführten Arzneimittel vorbehaltlich der vereinbarten und in Anhang III des Gutachtens des CHMP dargelegten Änderungen an den Produktinformationen.