

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Deze procedure betreft een aanvraag die is ingediend overeenkomstig artikel 10 ter van Richtlijn 2001/83/EG (combinatiegeneesmiddel).

Rambis (en aanverwante namen) is een harde capsule die ramipril en bisoprololfumaraat bevat in de sterktes van respectievelijk 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 en 10 mg + 10 mg.

Ramiprilaat, de actieve metabooliet van de prodrug ramipril, remt het enzym dipeptidylcarboxypeptidase I (synoniemen: angiotensine-omzettend enzym; kininase II). In plasma en weefsel katalyseert dit enzym de omzetting van angiotensine I tot de actieve vaatvernauwende stof angiotensine II alsook de afbraak van de actieve vaatverwijdende stof bradykinine. Verminderde vorming van angiotensine II en remming van de afbraak van bradykinine leiden tot vaatverwijding. Aangezien angiotensine II ook de afgifte van aldosteron stimuleert, veroorzaakt ramiprilaat een vermindering van de aldosteronsecretie.

Bisoprolol is een zeer bèta1-selectieve adrenoceptorblokkerende stof zonder intrinsieke stimulerende en relevante membraanstabilerende activiteit. Het vertoont slechts een lage affiniteit voor de bèta2-receptor van de gladde spieren van de bronchiën en vaten en voor de bèta2-receptoren die betrokken zijn bij de metabole regulatie. Daarom wordt doorgaans niet verwacht dat bisoprolol de luchtwegweerstand en bèta2-gemedieerde metabole effecten beïnvloedt. De bèta1-selectiviteit van bisoprolol reikt verder dan het therapeutische dosisbereik.

Op het tijdstip van verwijzing naar het CHMP was Rambis (en aanverwante namen) voorgesteld voor de volgende indicaties:

- 2,5 mg + 1,25 mg:

Substitutietherapie bij chronisch coronair syndroom (bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie) en/of chronisch hartfalen met verminderde systolische linkerventrikelfunctie bij volwassen patiënten wier toestand voldoende onder controle is gebracht met ramipril en bisoprolol bij gelijktijdige toediening in dezelfde dosis.

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

Substitutietherapie voor de behandeling van hypertensie, hypertensie met gelijktijdig bestaand chronisch coronair syndroom (bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie) en/of chronisch hartfalen met verminderde systolische linkerventrikelfunctie bij volwassen patiënten wier toestand voldoende onder controle is gebracht met ramipril en bisoprolol bij gelijktijdige toediening in dezelfde dosis.

Zoals verderop toegelicht, zijn deze indicaties echter niet volledig in overeenstemming met de goedgekeurde monocomponentproducten Tritace en Concor, aangezien 'chronisch coronair syndroom' niet voorkomt in de formulering van de indicaties voor de monocomponentproducten.

In het richtsnoer betreffende de klinische ontwikkeling van combinatiegeneesmiddelen (EMA/CHMP/158268/2017, hierna 'FDC-richtsnoer') is bepaald dat voor een substitutiescenario (waarbij het doel is het combinatiegeneesmiddel te gebruiken bij patiënten die al gestabiliseerd zijn bij optimale doses van de combinatie van dezelfde, maar afzonderlijk toegediende, werkzame stoffen, ingenomen met hetzelfde dosisinterval en op hetzelfde tijdstip) de volgende vereisten gelden:

1. Rechtvaardiging van de farmacologische en medische motivering voor de combinatie (met documentatie van het klinisch gebruik van relevante geneesmiddelen in combinatie, hetzij door klinische studies of gepubliceerde literatuur, of een combinatie van beide).

2. Vaststelling van het bewijsmateriaal voor:

a) de relevante bijdrage van alle werkzame stoffen aan het gewenste therapeutische effect (werkzaamheid en/of veiligheid);

b) een positieve baten-risicoverhouding voor alle combinaties van doses en sterktes die voor de beoogde indicatie beschikbaar zijn.

Therapeutische richtsnoeren moeten in aanmerking worden genomen bij het vaststellen van de populatie die het combinatiegeneesmiddel nodig heeft. Het beschikbare bewijsmateriaal en de indicaties van de monotherapieën zullen de beoogde therapeutische indicatie bepalen.

3. Aantonen dat het overgelegde bewijs relevant is voor het combinatiegeneesmiddel waarvoor de aanvraag wordt ingediend (met inbegrip van het aantonen van vergelijkbaar farmacokinetisch (PK) gedrag, meestal door middel van het aantonen van bio-equivalentie, om de gegevens verkregen bij gecombineerd gebruik van individuele werkzame stoffen te koppelen aan het gebruik van het combinatiegeneesmiddel).

De aanvrager presenteerde de volgende gegevens, op basis waarvan aan de criteria 1 en 3 van bovenstaand FDC-richtsnoer werd geacht te zijn voldaan:

- Aantonen van de afwezigheid van geneesmiddelinteracties.
- Aanbevelingen van gecombineerd gebruik uit de huidige therapeutische richtsnoeren.
- Voorschrijfgegevens betreffende gelijktijdig gebruik in Polen, Italië en Duitsland.
- Aantonen van vergelijkbaar PK (bio-equivalentiestudie (BE)) van het combinatiegeneesmiddel in vergelijking met de afzonderlijke werkzame stoffen die gelijktijdig worden ingenomen.

De aanvrager presenteerde ook de volgende literatuur en klinische gegevens ter ondersteuning van criterium 2, die door het RMS (PL) maar niet door het CMS (CZ) als voldoende werden beschouwd:

- Gepubliceerde studies die de werkzaamheid/veiligheid aantonen van beide monocomponenten in monotherapie of over de werkzaamheid/veiligheid van andere combinaties van de werkzame stoffen uit dezelfde klassen, namelijk bètablokkers en angiotensine-omzettend enzym (ACE)-remmers.
- Een observationele niet-interventionele studie (NT-RAM-BIS-01-19/02) uitgevoerd door de aanvrager.
- Een meta-analyse (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) van zes observationele niet-interventionele studies uitgevoerd door de aanvrager.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Deze verwijzingsprocedure overeenkomstig artikel 29, lid 4, betreft een aanvraag voor een vaste dosiscombinatie (FDC) voor 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) harde capsules (en aanverwante namen), die overeenkomstig artikel 10 ter van Richtlijn 2001/83/EG volgens de gedecentraliseerde procedure is ingediend.

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 is goedgekeurd op basis van hetzelfde dossier in parallelle aanvragen.

Volgens het FDC-richtsnoer moet documentatie van het klinisch gebruik van relevante geneesmiddelen in combinatie worden verstrekt via klinische studies of gepubliceerde literatuur, of een combinatie van beide. Deze gegevens moeten de motivering voor gecombineerd gebruik van de werkzame stoffen

ondersteunen, maar bewijs van gecombineerd gebruik volstaat niet om de positieve baten-
risicoverhouding van de combinatie vast te stellen.

De voorgestelde FDC is bedoeld voor substitutietherapie. In dit scenario is het combinatiegeneesmiddel bedoeld voor gebruik bij patiënten die al gestabiliseerd zijn bij optimale doses van de combinatie van dezelfde, maar afzonderlijk toegediende, werkzame stoffen, ingenomen met hetzelfde dosisinterval en op hetzelfde tijdstip. De patiënten zullen het gebruik van de afzonderlijke werkzame stoffen staken en een behandeling met het combinatiegeneesmiddel beginnen. Daarvoor moeten de kwesties die in de verwijzingsprocedure aan de orde worden gesteld en die betrekking hebben op 1) verder aantonen dat elke stof een relevante bijdrage levert aan het gewenste therapeutische effect (werkzaamheid/veiligheid) en 2) dat de baten-
risicoverhouding voor de combinatie positief is voor de combinatie bij de beoogde indicatie in overeenstemming met het richtsnoer betreffende de klinische ontwikkeling van combinatiegeneesmiddelen (EMA/CHMP/158268/2017), worden gerechtvaardigd.

Over het algemeen wordt het gelijktijdige gebruik van ramipril en bisoprolol in de voorgestelde indicaties vanuit farmacologisch en medisch oogpunt goed gerechtvaardigd geacht. De keuze van de sterktes van het voorgestelde FDC-product is in overeenstemming met de goedgekeurde sterktes van beide monocomponenten.

Bovendien wordt de veiligheid (naast de rechtvaardiging van de farmacologische en medische motivering van de combinatie) verder ondersteund door de beschikbare voorschrijfgegevens voor gelijktijdig gebruik uit Italië, Polen en Duitsland, en in overeenstemming met de richtsnoeren van de European Society of Cardiology (ESC), waarin de combinatie van angiotensine-omzettend enzym (ACE)-remmers en bèta-adrenerge receptorantagonisten wordt aanbevolen bij de behandeling van hypertensie en hypertensie met comorbiditeiten, waaronder hartfalen en coronaire hartziekte.

De BE tussen het voorgestelde combinatieproduct en de goedgekeurde monocomponenten die gelijktijdig werden genomen, werd beschouwd als aangetoond en de door de aanvrager uitgevoerde DDI-studie concludeerde dat er geen PK-interacties te verwachten waren tussen ramipril en bisoprolol. Deze conclusies worden geacht het klinisch veiligheidsprofiel op de FDC te ondersteunen.

Bovendien heeft het CHMP de voorlopige resultaten genoteerd van een "Real-World Evidence" (RWE)-studie die werd uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid van de combinatietherapie van ramipril/bisoprolol in vergelijking met monotherapie van ramipril of bisoprolol bij patiënten met hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen. Aangezien echter slechts een kort verslag van de studie werd ingediend en er geen conclusies konden worden getrokken, worden de voorlopige resultaten slechts als ondersteunend beschouwd.

Een eigen observationele niet-interventionele studie (NT-RAM-BIS-01-19/0) vertoonde verschillende beperkingen: geen afzonderlijke behandelingsarmen voor elke sterkte, patiënten in de bisoprololarm kregen tegelijkertijd hydrochloorthiazide of amlodipine, waardoor het bijkomende effect niet kan worden uitgesloten en vertekening kan optreden in de studie-uitkomsten. Het aantal proefpersonen in de bisoprololgroep was laag. Bovendien was de NT-RAM-BIS-studie een non-inferioriteitsstudie.

Ook een eigen meta-analyse (DUS RAMBIS V1 26/04/2021) van zes observationele niet-interventionele studies vertoonde verschillende beperkingen: De studies BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014 registreerden geen doses ramipril en bisoprolol. In studies met geregistreerde doses antihypertensiva (BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019) waren er geen aparte behandelingsarmen voor elke sterkte. Veel patiënten gebruikten andere antihypertensiva. Informatie over het soort gelijktijdig gebruikte producten is echter niet beschikbaar, zodat het bijkomende effect niet kan worden uitgesloten en vertekening kan optreden in de studie-uitkomsten. De werkzaamheid (gedefinieerd als bloeddrukwaarden (BP) lager dan 140 mmHg/90 mmHg) van ramipril/bisoprolol was 29,5% (95% BI: 27,8 – 31,2) in de studies BENT/2010, BKAR/2013, KARPOZ/2014. In deze studies werd geen

gecontroleerde hypertensie bereikt, aangezien de gemiddelde SBP bij patiënten behandeld met ramipril/bisoprolol $145,4 \pm 18,2$ mmHg bedroeg. De werkzaamheid van ramipril/bisoprolol was 57,5% (95% BI: 55,1 – 59,8) in de studies BONT/2013, BNT/2016, BNT/2019. De totale werkzaamheid van ramipril/bisoprolol voor de observationele studies opgenomen in de meta-analyse bedroeg 39,7% (95% BI: 38,3 – 41,2). Een vergelijking met de werkzaamheid van de monoccomponenten ramipril en bisoprolol wanneer ze alleen worden toegediend, ontbreekt in deze studie.

Bovendien heeft de aanvrager informatie verstrekt uit gepubliceerde studies die de werkzaamheid/veiligheid van beide monoccomponenten in monotherapie of de werkzaamheid/veiligheid van andere combinaties van de werkzame stoffen uit dezelfde klassen, namelijk β -blokkers en ACE-remmers, hebben aangetoond.

Concluderend heeft het CHMP de ingediende meta-analyse, de niet-interventionele studie en de voorlopige resultaten van een 'real-world evidence'-studie bestudeerd in het kader van de gepubliceerde studies die de werkzaamheid/veiligheid van zowel monotherapieën als de werkzaamheid/veiligheid van andere combinaties van de werkzame stoffen uit dezelfde klasse aantonen. Erkend werd dat de uitgevoerde studies beperkingen vertoonden (bv. doses niet gespecificeerd of niet gescheiden per behandelingsarm, mogelijk verstoring effect door andere behandelingen, lage steekproefgrootte, resultaten onvoldoende gedetailleerd) en dat de resultaten inconsistent waren. Het additieve effect van ACE-remmers en bètablokkers is echter goed vastgesteld en aangetoond in de literatuur, en komt ook tot uiting in de klinische praktijk zoals geïllustreerd in de therapeutische richtsnoeren. Hoewel er geen literatuurgegevens over gecombineerd gebruik van ramipril/bisoprolol zijn verstrekt, is het CHMP derhalve van mening dat, in combinatie met de gegevens over de FDC uit de uitgevoerde studies, waaronder een BE-studie en een studie naar de geneesmiddelinteracties, de gegevens voldoende zijn om de relevante bijdrage van elke werkzame stof aan het gewenste therapeutische effect (werkzaamheid/veiligheid) en de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie bij de beoogde substitutie-indicatie vast te stellen, voor alle dosis- en sterktecombinaties van de aanvraag.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité heeft de overeenkomstig artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG aan hem voorgelegde aangelegenheid bestudeerd.
- Het Comité heeft de totaliteit van de ingediende en in een mondelinge toelichting door de aanvrager toegelichte gegevens in verband met de aangevoerde bezwaren als potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid bestudeerd.
- Het comité was van oordeel dat er voldoende bewijsmateriaal was om de relevante bijdrage van alle werkzame stoffen aan het gewenste therapeutische effect en de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie bij de beoogde indicaties aan te tonen.

Bijgevolg is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Rambis en aanverwante namen gunstig is, zodat het aanbeveelt de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de in bijlage I van het CHMP-advies genoemde geneesmiddelen te verlenen onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III bij het CHMP-advies.