

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af  
produktresuméer og indlægssedler fremlagt af EMA**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat og gemfibrozil (se bilag I)

Fibrater (fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat og gemfibrozil) er en kategori af lipidsænkende lægemidler, der udøver deres virkninger primært ved at aktivere den peroxisome proliferator-aktiverede receptor-alfa (PPAR-alfa), bortset fra bezafibrat, der er en agonist for alle tre PPAR-isoformer alfa, gamma og delta. Fibrater har vist sig at reducere plasma-triglycerider (TG) med 30 % til 50 % og at hæve niveauet for lipoprotein kolesterol med høj massefylde (HDL-C) med 2 % til 20 %. Deres effekt på lipoprotein kolesterol med lav massefylde (LDL-C) varierer fra ingen effekt til et mindre fald på ca. 10 %.

Fibraterne deler en fælles virkningsmekanisme og udøver kvalitativt lignende virkninger på serum-lipidtriglycerider (fald) og HDL-kolesterolkoncentrationer (stigning). I denne forbindelse konkluderede effektarbejdsgruppen for lægemiddelovervågning (PhVWP: Pharmacovigilance Working Party) ved sin gennemgang af alle tilgængelige data om fordele og risici ved fibrater i behandlingen af hjerte-kar-sygdomme (dødelighed og sygelighed) samt dyslipidæmiske sygdomme, som indledningsvist blev godkendt af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use), at indikationerne for fibrater i de fleste tilfælde blevet godkendt primært på grundlag af deres virkninger på disse erstatningsparametre, samt at der kun var meget lidt dokumentation for virkningerne af de forskellige fibrater på kardiovaskulær sygelighed og dødelighed.

Den langsigtede effekt og sikkerhed ved de aktuelt registrerede fibrater er primært blevet undersøgt i seks store randomiserede, placebokontrollerede forsøg: Helsinki Heart Study (HHS) og Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) med gemfibrozil, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study og Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) Study med bezafibrat, Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study og forsøget Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) med fenofibrat. Ingen randomiserede, kontrollerede forsøgsdata er til rådighed for ciprofibrat, men der er ikke blevet påvist forskelle på tværs af kategorien i erstatningsmarkøreffekter.

Trods forskellene i metoder og forsøgspopulationer har de største fibratforsøg vist, at behandlingen med fibrater kan reducere forekomsten af hjertesygdomme, men der er intet klart bevis for, at de kan reducere alle årsager til dødelighed i den primære eller sekundære forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme.

Generelt tydede den tilgængelige dokumentation på, at på trods af at fibrater har været på markedet i lang tid, er der kun begrænset dokumentation for en langsigtet klinisk fordel ved deres anvendelse i den primære eller sekundære forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme. Eftersom der ikke kan opnås terapeutisk effektivitet ud fra de tilgængelige data, kan anvendelsen af fibrater som førstevalgsbehandling for disse indikationer ikke længere retfærdiggøres for alle fibrater med undtagelse af gemfibrozil, som udviste en fordel i den primære forebyggelse af kardiovaskulær sygelighed hos mænd i de tilfælde, hvor der ikke kan anvendes en statin. Effekten af fibrater primært på triglycerider, men også en mindre, men generelt positiv effekt på HDL- og LDL-kolesterol, tyder imidlertid på, at der er undergrupper af patienter, som stadig kan få gavn af denne behandling.

På grundlag af ovennævnte data var konklusionen, at produktoplysningerne for alle fibrater bør opdateres, så de afspejler den dokumentation, der er til rådighed, og den aktuelle kliniske praksis samt definerer de grupper af patienter, som har størst sandsynlighed for at få gavn af fibrater, såsom patienter med svær hypertriglyceridæmi med eller uden lav HDL-kolesterol eller med blandet hyperlipidæmi, hvor en statin er kontraindiceret eller ikke kan tolereres.

I anerkendelse af at forsøg har påvist, at gemfibrozil kan adskille sig fra resten af kategorien og kan have en mere gunstig profil, mente man, at det var berettiget at foretage en differentiering i de givne indikationer for gemfibrozil til også at omfatte behandling af primær hyperkolesterolemie og den primære forebyggelse af kardiovaskulær sygelighed hos mænd, hvor en statin er kontraindiceret eller ikke kan tolereres.

Vedrørende samtidig indgivelse af fibrater og statiner findes der ikke tilstrækkelige data om den langsigtede effekt af en sådan behandling til, at der kan gives positive anbefalinger for de fleste fibrater. Men for visse doser fenofibrat (100, 300, 67, 200, 250 mg kapsler og 160 og 145 mg filmovertrukne tabletter) påviser resultaterne af ACCORD-lipidforsøg sammen med tidligere forsøg og fibrat-forsøgsmetaanalyser en fordel ved en tillægsbehandling i den dyslipidæmiske population,

når triglycerider og HDL-kolesterol ikke er under tilstrækkelig kontrol med en statin alene. Tilføjes af fenofibrat til simvastatin ser ud til at reducere den trinvis stigende risiko i denne population, og dette er blevet afspejlet i de givne indikationer for dette produkt.

På grundlag af ovenstående anbefalede CHMP ændringerne af markedsføringstilladelse og konkluderede, at forholdet mellem fordele og risici ved fibrater stadig er positivt for de aftalte indikationer.

## Begrundelser for ændring af produktresuméer og indlægssedler

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP overvejede henvisningen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer til lægemidler indeholdende fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat og gemfibrozil.
- CHMP overvejede PhVWP's anbefalinger efter gennemgang af fordele og risici ved fibrater i behandlingen af hjerte-kar-sygdomme (dødelighed og sygelighed) samt dyslipidæmiske sygdomme.
- CHMP overvejede yderligere offentliggjorte data for fibraterne, herunder resultaterne af ACCORD-lipidforsøgene, som understøttede anvendelsen af fenofibrat (100, 300, 67, 200, 250 mg kapsler og 160 og 145 mg filmovertrukne tabletter) som tillægsbehandling til en statin hos patienter med blandet hyperlipidæmi med høj kardiovaskulær risiko, når triglycerider og HDL-kolesterol ikke er under tilstrækkelig kontrol med en statin alene.
- Ud fra de tilgængelige data konkluderede CHMP, at der mangler terapeutisk effektivitet i den primære eller sekundære forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme for alle fibrater med undtagelse af gemfibrozil, som udviste en fordel i den primære forebyggelse af kardiovaskulær sygelighed hos mænd i de tilfælde, hvor der ikke kan anvendes en statin. Men ved svær hypertriglyceridæmi og visse dyslipidæmier, hvor der ikke kan anvendes en statin, kan patienterne stadig få gavn af behandlingen med fibrater. Desuden udviste fenofibrat en fordel som tillægsbehandling til statiner som beskrevet ovenfor -

anbefaler CHMP ændring af markedsføringstilladelsen. Ændringerne af de pågældende punkter i produktresuméerne og indlægssedlerne fremgår af bilag III for lægemidler indeholdende fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat og gemfibrozil (se bilag I).