

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der EMA für die Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Fenofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat und Gemfibrozil enthaltenden Arzneimitteln (siehe Anhang I)

Fibrate (Fenofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat und Gemfibrozil) sind eine Gruppe von Lipidsenkern, die ihre Wirkungen hauptsächlich durch Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR-alpha) entfalten, wobei Bezafibrat jedoch ein Agonist für alle drei PPAR-Isoformen (PPAR-alpha, -gamma und -delta) ist. Es ist gezeigt worden, dass Fibrate die Plasmatriglyceride (TG) um 30 % bis 50 % reduzieren und den Spiegel von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) um 2 % bis 20 % erhöhen. Ihre Wirkung auf Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) ist unterschiedlich und reicht von keiner Wirkung bis zu einer geringfügigen Senkung in der Größenordnung von 10 %.

Die Fibrate haben einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus und üben qualitativ ähnliche Wirkungen auf die Serumtriglyceride (Senkung) und die HDL-Cholesterin-Konzentrationen (Erhöhung) aus. Diesbezüglich gelangte die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (PhVWP) in ihrer vom CHMP bestätigten Überprüfung sämtlicher verfügbarer Daten über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fibraten bei der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen (Mortalität und Morbidität) und Dyslipidämien zu dem Schluss, dass die Indikationen für Fibrate in den meisten Fällen hauptsächlich auf der Grundlage ihrer Wirkungen auf diese Ersatzparameter genehmigt wurden und nur wenige Belege über die Wirkungen der verschiedenen Fibrate auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vorliegen.

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit der zurzeit zugelassenen Fibrate wurde vor allem in den folgenden sechs großen, randomisierten, placebokontrollierten Studien untersucht: Helsinki Heart Study (HHS) und Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) mit Gemfibrozil, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study und Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) Study mit Bezafibrat, Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study und Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study mit Fenofibrat. Für Ciprofibrat stehen keine randomisierten, kontrollierten Studiendaten zur Verfügung; es wurden jedoch keine Unterschiede innerhalb der Wirkstoffklasse in den Wirkungen auf die Surrogatmarker nachgewiesen.

Trotz unterschiedlicher Methoden und Studienkollektive haben die wichtigsten Fibratstudien gezeigt, dass die Behandlung mit Fibraten koronare Ereignisse reduzieren kann; es liegen jedoch keine klaren Belege dafür vor, dass sie die Gesamtsterblichkeit bei der primären und sekundären Prävention von kardiovaskulären Krankheiten verringern können.

Insgesamt deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass trotz der langen Präsenz von Fibraten auf dem Markt nur begrenzte Belege für einen klinischen Langzeitnutzen ihrer Anwendung bei der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Krankheiten vorliegen. Da die therapeutische Wirksamkeit mit den unterbreiteten Daten nicht nachgewiesen werden kann, ist die Anwendung von Fibraten als Erstlinienbehandlung für diese Indikationen nicht mehr für alle Fibrate gerechtfertigt, mit Ausnahme von Gemfibrozil, das einen Nutzen in der Primärprävention der kardiovaskulären Morbidität bei Männern, wenn kein Statin eingesetzt werden kann, gezeigt hat. Die hauptsächliche Wirkung der Fibrate auf die Triglyceride, aber auch die geringere, jedoch insgesamt positive Wirkung auf HDL- und LDL-Cholesterin deuten indessen darauf hin, dass es Untergruppen von Patienten gibt, die nach wie vor von dieser Therapie profitieren könnten.

Auf der Grundlage der oben dargelegten Daten gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für alle Fibrate dahingehend aktualisiert werden sollten, dass den verfügbaren Belegen und der derzeitigen klinischen Praxis Rechnung getragen wird und Patientengruppen angegeben werden, die wahrscheinlicher von der Behandlung mit Fibraten profitieren würden, wie zum Beispiel Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie mit oder ohne erniedrigtes HDL-Cholesterin oder Patienten mit gemischter Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Außerdem war der Ausschuss in Anbetracht von Studien, die belegt haben, dass sich Gemfibrozil von den übrigen Wirkstoffen der Arzneimittelklasse unterscheiden und ein günstigeres Profil haben könnte, der Ansicht, dass eine Unterscheidung in den gegebenen Indikationen für Gemfibrozil dahingehend gerechtfertigt ist, dass auch die Behandlung der primären Hypercholesterinämie und der primären Prävention der kardiovaskulären Morbidität bei Männern, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, einbezogen werden sollte.

In Bezug auf die gleichzeitige Verabreichung von Fibraten und Statinen liegen nicht genügend Daten über die Langzeitwirksamkeit einer derartigen Therapie vor, um positive Empfehlungen für die meisten Fibrate geben zu können. Für bestimmte Dosen von Fenofibrat (100, 300, 67, 200, 250 mg Kapseln

sowie 160 und 145 mg Filmtabletten) belegen jedoch die Ergebnisse der ACCORD-Lipidstudie zusammen mit früheren Endpunktstudien und Metaanalysen von Fibratstudien einen Nutzen der Zusatztherapie in der Gruppe der dyslipidämischen Patienten, wenn die Tryglyceride und das HDL-Cholesterin mit einem Statin allein nicht adäquat eingestellt werden können. Die Gabe von Fenofibrat zusätzlich zu Simvastatin scheint das erhöhte Risiko in dieser Population zu senken, und dies ist in den gegebenen Indikationen für dieses Arzneimittel berücksichtigt worden.

Aufgrund der obigen Darlegungen empfahl der CHMP die Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Profil der Fibrate in den angegebenen Indikationen nach wie vor positiv ist.

Begründung der Änderung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für Arzneimittel, die Fenofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat und Gemfibrozil enthalten.
- Der CHMP berücksichtigte die Empfehlungen der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (PhVWP) zum Nutzen-Risiko-Profil von Fibraten bei der Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten (Mortalität und Morbidität) und Dyslipidämien.
- Der CHMP berücksichtigte zusätzliche veröffentlichte Daten für die Fibrate, einschließlich der Ergebnisse der ACCORD-Lipidstudie zugunsten der Anwendung von Fenofibrat (100, 300, 67, 200, 250 mg Kapseln sowie 160 und 145 mg Filmtabletten) als Zusatztherapie zu einem Statin bei Patienten mit gemischter Hyperlipidämie bei hohem kardiovaskulärem Risiko, wenn die Triglyceride und das HDL-Cholesterin mit einem Statin allein nicht adäquat eingestellt sind.
- Der CHMP gelangte nach Prüfung der vorgelegten Daten zu dem Schluss, dass die therapeutische Wirksamkeit in der Primär- oder Sekundärprävention von kardiovaskulären Krankheiten bei allen Fibraten mangelhaft ist, mit Ausnahme von Gemfibrozil, das einen Nutzen in der Primärprävention der kardiovaskulären Morbidität bei Männern, wenn kein Statin eingesetzt werden kann, gezeigt hat. Bei schwerer Hypertriglyceridämie und bestimmten Dyslipidämien, bei denen kein Statin eingesetzt werden kann, können die Patienten jedoch nach wie vor von der Behandlung mit Fibraten profitieren. Darüber hinaus zeigte Fenofibrat, wie oben dargelegt, einen Nutzen als Zusatzbehandlung zu Statinen.

hat der CHMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, die Fenofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat und Gemfibrozil enthalten (siehe Anhang I) und deren relevante Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilagen in Anhang III enthalten sind, empfohlen.