

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων και των φύλλων οδηγιών χρήσης που παρουσιάστηκαν από τον ΕΜΑ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν φαινοφιβράτη, βεζαφιβράτη, σιπροφιβράτη και γεμφιβροζίλη (βλ. παράρτημα Ι)

Οι φιβράτες (φαινοφιβράτη, βεζαφιβράτη, σιπροφιβράτη και γεμφιβροζίλη) είναι μια κατηγορία φαρμάκων μείωσης των λιπιδίων, των οποίων η δράση συνίσταται κυρίως στην ενεργοποίηση του ενεργοποιούμενου από τον πολλαπλασιαστή των υπεροξεισωμάτων υποδοχέα-άλφα (PPAR-α), με εξαίρεση τη βεζαφιβράτη που είναι ανταγωνιστής των υπόλοιπων τριών ισομορφών άλφα, γάμμα και δέλτα του PPAR. Έχει καταδειχθεί ότι οι φιβράτες μειώνουν τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα κατά 30% έως 50% και ότι αυξάνουν τα επίπεδα της λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL-C) κατά 2% έως 20%. Η επίδρασή τους στη λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) είναι μεταβλητή και κυμαίνεται από μηδενική έως μικρή μείωση της τάξεως του 10%.

Οι φιβράτες διαθέτουν κοινό μηχανισμό δράσης και παρουσιάζουν ποιοτικά παρόμοιες επιδράσεις στα τριγλυκερίδια του ορού (μείωση) και στις συγκεντρώσεις χοληστερόλης HDL (αύξηση). Υπό αυτό το πρίσμα, η ομάδα εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση μελέτησε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου που παρουσιάζουν οι φιβράτες στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών (θνησιμότητα και νοσηρότητα) και δυσλιπιδαιμικών ασθενειών (όπως η μελέτη αυτή εγκρίθηκε αρχικά από τη CHMP) και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στις περισσότερες περιπτώσεις οι ενδείξεις για φιβράτες είχαν εγκριθεί κυρίως βάσει των επιδράσεών τους στις συγκεκριμένες παραμέτρους υποκατάστασης και ότι υπήρχαν λίγα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις των διαφόρων φιβρατών στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φιβρατών που κυκλοφορούν επί του παρόντος βάσει άδειας εξετάστηκαν σε έξι μεγάλες τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές: την Helsinki Heart Study (HHS – Καρδιολογική Μελέτη του Ελσίνκι) και τη Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT – Δοκιμή Παρέμβασης HDL του Αμερικανικού Υπουργείου Υποθέσεων Βετεράνων) για τη γεμφιβροζίλη, τη μελέτη Bezafibrate Infarction Prevention (BIP – Πρόληψη Εμφράγματος μέσω της βεζαφιβράτης) και τη μελέτη Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER – Μείωση επεισοδίων αρτηριοπάθειας στα κάτω άκρα) για τη βεζαφιβράτη, τη μελέτη Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD – Παρέμβαση με φαινοφιβράτη για τη μείωση των επεισοδίων διαβήτη) και τη μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD – Δράση για τον Έλεγχο του Καρδιαγγειακού Κινδύνου στον Διαβήτη) για τη φαινοφιβράτη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία τυχαιοποιημένης και ελεγχόμενης δοκιμής για τη σιπροφιβράτη, ωστόσο δεν έχουν καταδειχθεί διαφορές στις επιδράσεις μεταξύ των υποκατάστατων δεικτών της συγκεκριμένης κατηγορίας.

Παρά τις διαφορές στη μεθοδολογία και τους πληθυσμούς των μελετών, οι μείζονες δοκιμές φιβρατών κατέδειξαν ότι η θεραπεία με φιβράτες μπορεί να μειώσει τα επεισόδια στεφανιαίας νόσου, χωρίς ωστόσο να προκύπτουν σαφείς αποδείξεις ότι μπορεί να μειώσει όλες τις αιτίες θνησιμότητας στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων.

Από το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων προκύπτει ότι, παρά τη μακρά παρουσία των φιβρατών στην αγορά, υπάρχουν περιορισμένα μόνο στοιχεία μακροχρόνιου κλινικού οφέλους από τη χρήση τους στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων. Δεδομένου ότι από τα στοιχεία που κατατέθηκαν δεν προκύπτει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, η χρήση των φιβρατών ως θεραπείας πρώτης γραμμής για τις συγκεκριμένες ενδείξεις δεν τεκμηριώνεται πλέον για όλες τις φιβράτες, με εξαίρεση τη γεμφιβροζίλη για την οποία έχει καταδειχθεί όφελος στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε άρρηνες, σε περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η χρήση στατινής. Ωστόσο, η επίδραση των φιβρατών, κυρίως στα τριγλυκερίδια, καθώς και η μικρότερη αλλά συνολικά θετική επίδραση στη χοληστερόλη HDL και LDL υποδεικνύει ότι υπάρχουν υποομάδες ασθενών που θα μπορούσαν ενδεχομένως να έχουν όφελος από τη συγκεκριμένη θεραπεία.

Βάσει των ανωτέρω στοιχείων εξήχθη το συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για όλες τις φιβράτες πρέπει να επικαιροποιηθούν, προκειμένου να αντιστοιχούν στα διαθέσιμα στοιχεία και στην τρέχουσα κλινική πρακτική, ενώ παράλληλα πρέπει να προσδιορισθούν οι κατηγορίες των ασθενών που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τις φιβράτες, όπως ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία με ή χωρίς χαμηλή χοληστερόλη HDL ή από συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία σε περιπτώσεις αντένδειξης ή μη ανοχής των στατινών.

Αναγνωρίστηκε επίσης ότι οι δοκιμές παρείχαν στοιχεία βάσει των οποίων η γεμφιβροζίλη ενδέχεται να διαφέρει από την υπόλοιπη κατηγορία φιβρατών και να διαθέτει πιο θετική εικόνα, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ενδεχομένως τεκμηριώνεται η διαφοροποίηση της γεμφιβροζιλής στις εν λόγω ενδείξεις, ώστε να συμπεριλαμβάνεται η θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερχοληστερολαιμίας

και η πρωτογενής πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε άρρενες σε περιπτώσεις αντένδειξης ή μη ανοχής των στατινών.

Σχετικά με τη συγχορήγηση φιβρατών και στατινών, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αναφορικά με τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα ανάλογης θεραπείας που να επιτρέπουν τη διατύπωση θετικών συστάσεων για τις περισσότερες φιβράτες. Ωστόσο, για ορισμένες δόσεις φαινοφιβράτης (κάψουλες 100, 300, 67, 200, 250 mg και επικαλυμμένα δισκία λεπτού υμενίου 160 και 145 mg), τα αποτελέσματα της δοκιμής λιπιδίων ACCORD, σε συνδυασμό με τα πορίσματα παλαιότερων μελετών και τις μεταanalύσεις των δοκιμών φιβρατών, υποστηρίζουν το όφελος της πρόσθετης θεραπείας σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς, όταν τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη HDL δεν ελέγχονται επαρκώς από μονοθεραπεία στατινής. Η προσθήκη της φαινοφιβράτης στη σιμβαστατίνη φαίνεται ότι μειώνει τον αυξητικό κίνδυνο που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς, γεγονός που αντανακλάται και στις υφιστάμενες ενδείξεις για το συγκεκριμένο προϊόν.

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP εισηγήθηκε τις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας και απεφάνθη ότι η εικόνα οφέλους/κινδύνου των φιβρατών παραμένει θετική για τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Λόγοι για την τροποποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων και των φύλλων οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως αυτή τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φαινοφιβράτη, βεζαφιβράτη, σιπροφιβράτη και γεμφιβροζίλη,
- η CHMP έλαβε υπόψη τις συστάσεις της PhVWP σχετικά με την επανεξέταση της σχέσης οφέλους/κινδύνου των φιβρατών για τη θεραπεία των καρδιαγγειακών και δυσλιπιδαιμικών νόσων (θνησιμότητα και νοσηρότητα),
- η CHMP εξέτασε επιπρόσθετα δημοσιευμένα στοιχεία για τις φιβράτες, συμπεριλαμβανομένων των πορισμάτων της δοκιμής λιπιδίων τα οποία υποστηρίζουν τη χρήση της φαινοφιβράτης (κάψουλες 100, 300, 67, 200, 250 mg και επικαλυμμένα δισκία λεπτού υμενίου 160 και 145 mg) ως πρόσθετης θεραπείας σε θεραπεία στατίνης για ασθενείς με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία που διατρέχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όταν τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη HDL δεν ελέγχονται επαρκώς με μονοθεραπεία στατίνης,
- βάσει των στοιχείων που υποβλήθηκαν, η CHMP απεφάνθη ότι υπάρχει έλλειψη θεραπευτικής αποτελεσματικότητας στην πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων για όλες τις φιβράτες, με εξαίρεση τη γεμφιβροζίλη για την οποία έχει καταδειχθεί όφελος στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε άρρενες σε περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η χρήση στατινών. Ωστόσο, σε σοβαρές περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας και ορισμένων μορφών δυσλιπιδαιμίας, όταν δεν είναι εφικτή η χρήση στατινών, οι ασθενείς μπορούν να έχουν όφελος από τη θεραπεία με φιβράτες. Επιπλέον, καταδείχθηκε όφελος της φαινοφιβράτης ως πρόσθετης θεραπείας σε θεραπεία στατινών, όπως αναλύεται ανωτέρω,

η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας για την οποία οι σχετικές παράγραφοι των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων και των φύλλων οδηγιών χρήσης για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φαινοφιβράτη, βεζαφιβράτη, σιπροφιβράτη και γεμφιβροζίλη (βλ. παράρτημα I) ορίζονται στο παράρτημα III.