

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos de la modificación de los resúmenes de las características del producto y los prospectos presentados por la EMA**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrozilo (véase el Anexo I)

Los fibratos (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrozilo) son un grupo de fármacos hipolipemiantes que ejercen sus efectos principalmente mediante la activación del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-alfa), excepto el bezafibrato, que es un agonista de las tres isoformas del PPAR: alfa, gamma y delta. Se ha observado que los fibratos reducen los triglicéridos (TG) plasmáticos entre el 30 % y el 50 % y que elevan la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) entre el 2 % y el 20 %. Su efecto sobre el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es variable y va de la ausencia de efecto a una pequeña reducción del orden del 10 %.

Los fibratos tienen un mecanismo de acción común y ejercen efectos cualitativamente semejantes sobre las concentraciones séricas de triglicéridos (reducción) y colesterol HDL (aumento). En este sentido, la revisión realizada por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de todos los datos disponibles acerca de la relación entre beneficio y riesgo de los fibratos en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (morbimortalidad) y dislipidémicas, aprobado inicialmente por el CHMP, llegó a la conclusión de que, en la mayoría de los casos, las indicaciones de los fibratos se habían aprobado basándose principalmente en sus efectos sobre estos parámetros indirectos y que se disponía de pocos datos sobre los efectos de los distintos fibratos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

La eficacia y seguridad a largo plazo de los fibratos actualmente aprobados se ha evaluado sobre todo en seis grandes ensayos aleatorizados y controlados con placebo: el *Helsinki Heart Study* (HHS; Estudio cardiaco de Helsinki) y el *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* (VA-HIT; Ensayo de intervención en las HDL del sistema sanitario de veteranos) con gemfibrozilo, el estudio *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP; Prevención de los infartos con bezafibrato) y el estudio *Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction* (LEADER; Reducción de los episodios de arteriopatía de las extremidades inferiores) con bezafibrato, y los estudios *Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes* (FIELD; Fenofibrato en la disminución de los episodios en la diabetes) y *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD; Acción para controlar el riesgo cardiovascular en la diabetes) con fenofibrato. No existen datos procedentes de ensayos aleatorizados y controlados referentes al ciprofibrato, pero no se han observado diferencias en cuanto a los efectos sobre marcadores indirectos dentro del grupo.

A pesar de las diferencias en cuanto a metodología y poblaciones de estudio, los principales ensayos de fibratos han demostrado que el tratamiento con estos fármacos podría disminuir los episodios de cardiopatía coronaria, pero no existen pruebas claras de que pueda reducir la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

En general, los datos disponibles indicaron que, a pesar de que los fibratos llevan mucho tiempo en el mercado, apenas existen pruebas de que su empleo produzca efectos clínicos beneficiosos a largo plazo en la prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Dado que no puede demostrarse la eficacia terapéutica a partir de los datos aportados, el uso de los fibratos como tratamiento de primera línea en estas indicaciones ya no está justificado a excepción del gemfibrozilo, que tuvo un efecto beneficioso en la prevención primaria de la morbilidad cardiovascular en los varones cuando no puede emplearse una estatina. Sin embargo, el efecto positivo de los fibratos principalmente sobre los triglicéridos, pero también, aunque en menor grado, sobre el colesterol HDL y LDL, indica que existen subgrupos de pacientes que aún podrían beneficiarse de este tratamiento.

A partir de los datos anteriores, se llegó a la conclusión de que la información del producto de todos los fibratos debería actualizarse para reflejar los datos disponibles y la práctica clínica actual, y para definir los grupos de pacientes con más probabilidades de beneficiarse de los fibratos, como son los pacientes con hipertrigliceridemia intensa con o sin colesterol HDL bajo, o con hiperlipidemia mixta cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran.

Reconociendo también que los ensayos han aportado pruebas de que el gemfibrozilo podría diferir del resto del grupo y tener un perfil más favorable, se pensó que estaba justificado diferenciar las indicaciones del gemfibrozilo e incluir también el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y la prevención primaria de la morbilidad cardiovascular en los varones cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran.

Respecto a la administración conjunta de fibratos y estatinas, no hay datos suficientes sobre la eficacia a largo plazo de este tratamiento que permitan hacer recomendaciones positivas en relación con la mayoría de los fibratos. Sin embargo, con determinadas dosis de fenofibrato (cápsulas de 100, 300, 67, 200 y 250 mg, y comprimidos recubiertos con película de 160 y 145 mg), los resultados del ensayo lipídico ACCORD, junto con los estudios de resultados previos y los metaanálisis de ensayos de fibratos, respaldan el efecto beneficioso del tratamiento complementario en la población dislipidémica cuando los triglicéridos y el colesterol HDL no se controlan suficientemente con una estatina en monoterapia. La adición de fenofibrato a la simvastatina parece reducir el riesgo incremental en esta población, y ello se ha reflejado en las indicaciones de este producto.

A tenor de lo expuesto anteriormente, el CHMP ha recomendado que se modifiquen las autorizaciones de comercialización y ha llegado a la conclusión de que el perfil de beneficio y riesgo de los fibratos sigue siendo positivo en las indicaciones aprobadas.

## **Motivos de la modificación de los resúmenes de las características del producto y los prospectos**

Considerando que

- El CHMP ha examinado la remisión de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrozilo;
- El CHMP ha tenido en cuenta las recomendaciones del PhVWP respecto a la evaluación de los riesgos y beneficios de los fibratos en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (morbimortalidad) y dislipidémicas;
- El CHMP ha examinado los datos adicionales publicados sobre los fibratos, incluidos los resultados del ensayo lipídico ACCORD, que respaldaron el uso del fenofibrato (cápsulas de 100, 300, 67, 200 y 250 mg, y comprimidos recubiertos con película de 160 y 145 mg) como tratamiento complementario de una estatina en pacientes con hiperlipidemia mixta y alto riesgo cardiovascular cuando los triglicéridos y el colesterol HDL no se controlan suficientemente con una estatina sola;
- El CHMP ha concluido a partir de los datos aportados que se observa una falta de eficacia terapéutica en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares con todos los fibratos, con la excepción del gemfibrozilo, que mostró efectos beneficiosos para la prevención primaria de la morbilidad cardiovascular en los varones que no pueden tomar estatinas. Sin embargo, en la hipertrigliceridemia intensa y en ciertas dislipidemias, en situaciones en las que no pueda utilizarse una estatina, los pacientes aún pueden beneficiarse del tratamiento con fibratos. Además, el fenofibrato mostró efectos beneficiosos como tratamiento complementario de las estatinas como se detalla anteriormente.

El CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrozilo (véase el Anexo I) y, a tal efecto, se incluyen en el Anexo III las secciones pertinentes de los resúmenes de las características del producto y los prospectos.