

II. Melléklet

Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírások és a betegtájékoztatók módosításának indoklása

Tudományos következtetések

A fenofibrátot, bezafibrátot, ciprofibrátot és gemfibrozilt tartalmazó gyógyszerek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A fibrátok (fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát és gemfibrozil) a lipidszintcsökkentő gyógyszerek egy csoportját alkotják, és hatásukat főként a peroxiszóma-proliferátor aktiválta receptor alfa (PPAR-alfa) aktiválása útján fejtik ki, a bezafibrát kivételével, amely a PPAR mindhárom, azaz alfa, gamma és delta izoformájának egyaránt agonistája. A fibrátokról igazolták, hogy 30–50%-kal csökkentik a plazmában található trigliceridek szintjét, a nagy denzitású lipoprotein koleszterin (HDL-C) szintjét pedig 2–20%-kal növelik. A kis denzitású lipoprotein koleszterinre (LDL-C) gyakorolt hatásuk változó: a semmilyen hatástól a 10%-os mértékű enyhe csökkenésig terjed.

A fibrátok közös hatásmechanizmussal rendelkeznek, és minőségileg hasonló hatást gyakorolnak a szérumban található lipidek közé tartozó trigliceridek (csökkenés) és HDL-koleszterin (növekedés) koncentrációjára. E tekintetben a farmakovigilanciái munkacsoport (PhVWP) elvégezte a fibrátok szív-ér rendszeri (halálozás és morbiditás) és diszlipidémiás betegségek kezelése terén végzett, a CHMP által eredetileg engedélyezett alkalmazásának előny-kockázat arányával kapcsolatban rendelkezésre álló összes adat felülvizsgálatát, és azt a következtetést vonta le, hogy a legtöbb esetben a fibrátok javallatait elsősorban az e közbülső paraméterekre gyakorolt hatásaik alapján engedélyezték, és kevés bizonyíték áll rendelkezésre a különböző fibrátok szív-ér rendszeri morbiditásra és halálozásra kifejtett hatásairól.

A jelenleg engedélyezett fibrátok hosszú távú hatásosságát és biztonságosságát az alábbi hat nagy randomizált, placebokontrollos vizsgálatban tanulmányozták: gemfibrozilra nézve a „Helsinki Heart Study” (HHS) és a „Veterans Affairs HDL Intervention Trial” (VA-HIT vizsgálat), bezafibrátot illetően a „Bezafibrate Infarction Prevention Study” (BIP vizsgálat) és a „Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction Study” (LEADER vizsgálat), a fenofibrátra vonatkozóan pedig a „Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes Study” (FIELD vizsgálat) és az „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study” (ACCORD vizsgálat). A ciprofibrátra nézve nem állnak rendelkezésre randomizált, kontrollos vizsgálatokból származó adatok, de a gyógyszercsoportban nem mutattak ki különbségeket a közbülső markerekre gyakorolt hatásokban.

A módszertan és a vizsgált betegpopuláció terén mutatkozó különbségek ellenére a fibrátokra vonatkozó jelentősebb vizsgálatok igazolták, hogy a fibrátokkal végzett kezelés csökkentheti a szívkoszorúér-betegséggel kapcsolatos eseményeket, de nincs egyértelmű bizonyíték arra nézve, hogy a szív-ér rendszeri betegség elsődleges vagy másodlagos megelőzése során csökkenteni képesek az összhalálozást.

A hozzáférhető adatok összességében arra utaltak, hogy a fibrátok hosszú időre visszanyúló piaci jelenléte ellenére csak korlátozott bizonyíték áll rendelkezésre arról, hogy a szív-ér rendszeri betegség elsődleges vagy másodlagos megelőzése terén végzett alkalmazásuk hosszú távú klinikai előnnyel jár. Mivel a benyújtott adatok alapján a terápiás hatásosság nem állapítható meg, a fibrátok e javallatok terén végzett elsővonalbeli kezelésként történő alkalmazása már nem indokolt minden fibrát esetében, a gemfibrozil kivételével, amely a szív-ér rendszeri morbiditás elsődleges megelőzését tekintve előnyösnek mutatkozott olyan férfiaknál, akiknél sztatinok nem alkalmazhatók. Mindazonáltal a fibrátok elsősorban trigliceridekre gyakorolt hatása, ugyanakkor a HDL- és LDL-koleszterin szintjére kifejtett kisebb, ám összességében kedvező hatása arra utal, hogy a betegeknek vannak olyan alcsoportjai, akik számára ez a kezelés továbbra is előnyös lehet.

A fenti adatok alapján az a következtetés született, hogy az összes fibrát termékinformációját naprakésszé kell tenni, hogy az tükrözze a rendelkezésre álló bizonyítékokat és a jelenlegi klinikai gyakorlatot, és meghatározzák azokat a betegcsoportokat, amelyeknél a fibrátok nagyobb valószínűséggel előnyökkel járnak, mint például az alacsony HDL-koleszterin-szint mellett vagy anélkül súlyos magas trigliceridszintet vagy kevert magas lipidszintet mutató betegek, akiknél a sztatinok alkalmazása ellenjavallt vagy a beteg azokat nem tolerálja.

Elismerve emellett, hogy a vizsgálatok bizonyítékkal szolgáltak arra nézve, hogy a gemfibrozil különbözhet a csoport más tagjaitól, és profilja kedvezőbb lehet, az volt az elképzelés, hogy az adott javallatokban a gemfibrozilt illetően indokolt különbséget tenni, szerepeltetve az elsődleges magas koleszterinszint kezelését és a szív-ér rendszeri morbiditás elsődleges megelőzését olyan férfiak esetében, akiknél a sztatinok alkalmazása ellenjavallt, vagy akik nem tolerálják a sztatinokat.

A fibrátok sztatinokkal végzett egyidejű alkalmazását illetően az ilyen kezelés hosszú távú hatásosságáról elégtelen adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy a legtöbb fibrátra nézve bármilyen kedvező ajánlást lehessen tenni. A fenofibrát bizonyos adagjait (100, 300, 67, 200, 250 mg kapszula, valamint 160 és 145 mg filmtabletta) illetően azonban a lipidekre vonatkozó ACCORD vizsgálat eredményei a kimenetelre és fibrátokra irányuló korábbi vizsgálatok metaanalíziseivel együttvéve alátámasztják a diszlipidémiás betegcsoportban alkalmazott kiegészítő kezelés előnyeit, abban az esetben, ha a trigliceridek és a HDL-koleszterin szintje önmagában adott sztatinnal nem kontrollálható megfelelően. A szimvasztatin fenofibráttal történő kiegészítése a jelek szerint csökkenti az e betegcsoportban fennálló járulékos kockázatot, és ezt az említett készítmény adott javallataiban is szerepeltették.

A CHMP a fentiek alapján a forgalomba hozatali engedélyek módosítását javasolta, és arra a következtetésre jutott, hogy az elfogadott javallatokban a fibrátok előny-kockázat profilja továbbra is kedvező.

Az alkalmazási előírások és a betegtájékoztatók módosításának indoklása

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján a fenofibrátot, bezafibrátot, ciprofibrátot és gemfibrozilt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan benyújtott betérjesztést.
- A CHMP mérlegelte a fibrátok szív-ér rendszeri (halálozás és morbiditás) és diszlipidémiás betegségek kezelése terén mutatkozó előny-kockázat arányának felülvizsgálatával kapcsolatban a PhVWP által tett ajánlásokat.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy a fibrátokra vonatkozóan közzétett további adatok, többek között a lipidekre vonatkozó ACCORD vizsgálat eredményei alátámasztják a fenofibrát (100, 300, 67, 200, 250 mg kapszula, valamint 160 és 145 mg filmtabletta) sztatinek kiegészítéseként történő alkalmazását azoknál a magas szív-ér rendszeri kockázatnak kitett, kevert magas lipidszintű betegeknek, akiknél a trigliceridek és a HDL-koleszterin szintje önmagában adott sztatinnal nem kontrollálható megfelelően.
- A CHMP a benyújtott adatok alapján azt a következtetést vonta le, hogy a szív-ér rendszeri betegség elsődleges vagy másodlagos megelőzése terén egyik fibrát esetében sem mutatkozik terápiás hatásosság, a gemfibrozilt kivéve, amely a szív-ér rendszeri morbiditás elsődleges megelőzését tekintve előnyösnek mutatkozott olyan férfiaknál, akiknél sztatinek nem alkalmazhatók. A súlyos magas trigliceridszint és bizonyos diszlipidémiák esetében azonban, amennyiben sztatinek nem alkalmazhatók, a betegek számára továbbra is előnyös lehet a fibrátokkal végzett kezelés. Ezenkívül a fent részletezettek szerint a fenofibrát sztatinek kiegészítéseként alkalmazva előnyösnek bizonyult.

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély módosítását, amelynek tekintetében a fenofibrátot, bezafibrátot, ciprofibrátot és gemfibrozilt tartalmazó gyógyszerek (lásd I. melléklet) alkalmazási előírásainak és betegtájékoztatóinak vonatkozó pontjai a III. mellékletben található.