

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi presentati dall'EMA**

## Conclusioni scientifiche

### **Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil (vedere allegato I)**

I fibrati (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil) costituiscono una classe di farmaci ipolipemizzanti ed esercitano i loro effetti principalmente attivando il recettore-alfa attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR-alfa), a parte bezafibrato che è un agonista per tutte le tre isoforme PPAR alfa, gamma e delta. I fibrati riducono i trigliceridi plasmatici (TG) dal 30% al 50% e aumentano il livello del colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (colesterolo HDL) dal 2% al 20%. Il loro effetto sul colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (colesterolo LDL) è variabile, con un intervallo che oscilla tra zero e una riduzione pari al 10%.

I fibrati condividono un meccanismo di azione comune ed esercitano effetti qualitativamente simili sui trigliceridi del siero (riduzione) e sulle concentrazioni di colesterolo HDL (incremento). A tale riguardo, l'esame del Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhWP) di tutti i dati disponibili sul rapporto rischio-beneficio dei fibrati nel trattamento di malattie cardiovascolari (mortalità e morbilità) e dislipidemiche, come inizialmente avallato dal CHMP, ha stabilito che nella maggior parte dei casi le indicazioni per i fibrati erano state accordate principalmente sulla base dei loro effetti su questi parametri sostitutivi e che vi erano pochi elementi in merito agli effetti dei diversi fibrati sulla morbilità e mortalità cardiovascolare.

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine dei fibrati attualmente autorizzati è stata esaminata principalmente in sei ampi studi randomizzati, controllati con placebo: lo studio HHS (Helsinki Heart Study) e lo studio VA-HIT (Veterans Affairs HDL Intervention Trial) con gemfibrozil, lo studio BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) e lo studio LEADER (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction) con bezafibrato, lo studio FIELD (Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes) e lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) con fenofibrato. Non sono disponibili dati derivanti da studi randomizzati e controllati per ciprofibrato, ma non sono state evidenziate differenze nell'ambito della classe negli effetti dei marker sostitutivi.

Malgrado le divergenze nella metodologia e nelle popolazioni esaminate, i principali studi sui fibrati hanno rilevato che il trattamento con fibrati può ridurre l'incidenza di malattie cardiocoronariche, ma non vi è chiara evidenza che essi possano ridurre la mortalità per tutte le cause nella prevenzione primaria o secondaria della malattia cardiovascolare.

In generale, i dati disponibili hanno dimostrato che nonostante i fibrati siano presenti sul mercato da molto tempo, vi sono soltanto pochi elementi a sostegno del beneficio clinico a lungo termine derivante dal loro impiego nella prevenzione primaria o secondaria della malattia cardiovascolare. Dal momento che dai dati disponibili non è possibile rilevare l'efficacia terapeutica, l'utilizzo dei fibrati come trattamento di prima linea per queste indicazioni non è più giustificato per tutti i fibrati, ad eccezione di gemfibrozil che è risultato efficace nella prevenzione primaria della morbilità cardiovascolare nei pazienti maschi quando non è possibile utilizzare una statina. Tuttavia, l'effetto dei fibrati principalmente sui trigliceridi nonché l'effetto più limitato, ma in generale positivo, sul colesterolo HDL e LDL suggeriscono che alcuni sottogruppi di pazienti possono beneficiare di questa terapia.

Sulla base dei dati suddetti, è stato convenuto che le informazioni sul prodotto per tutti i fibrati debbano essere aggiornate al fine di riflettere l'evidenza disponibile e la pratica clinica attuale e di definire gruppi di pazienti che possono trarre benefici dalla terapia con fibrati, quali i pazienti con grave ipertrigliceridemia con o senza basso colesterolo HDL o con iperlipidemia mista quando una statina è controindicata o non tollerata.

Pur riconoscendo che, sulla base degli studi, gemfibrozil risulta essere diverso dal resto della classe e presenta un profilo più favorevole, è stato convenuto che una differenziazione nelle indicazioni definite per gemfibrozil era giustificata per includere anche il trattamento di ipercolesterolemia primaria e prevenzione primaria di morbilità cardiovascolare nei pazienti maschi quando una statina è controindicata o non tollerata.

Riguardo alla somministrazione di fibrati unitamente a statine non esistono dati sufficienti in merito all'efficacia a lungo termine di tale terapia per consentire raccomandazioni favorevoli per la maggior parte dei fibrati. Tuttavia, per alcune dosi di fenofibrato (capsule da 100, 300, 67, 200, 250 mg e compresse rivestite con film da 160 e 145 mg), i risultati dello studio ACCORD sui lipidi, unitamente agli studi precedenti e alle meta-analisi degli studi sui fibrati vanno a sostegno di un beneficio della terapia addizionale nella popolazione dislipidemica quando i trigliceridi e il colesterolo HDL non sono

adeguatamente controllati con la sola statina. L'aggiunta di fenofibrato a simvastatina sembra ridurre il rischio incrementale in questa popolazione, e ciò è stato riportato nelle indicazioni fornite per questo prodotto.

Sulla base di quanto suddetto, il CHMP ha raccomandato le modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio e ha concluso che il profilo rischio-beneficio dei fibrati è comunque positivo nelle indicazioni approvate.

## **Motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi**

Considerato che:

- Il CHMP ha esaminato il deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil.
- Il CHMP ha preso in considerazione le raccomandazioni del Gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhWP) sull'esame del rapporto rischio-beneficio dei fibrati nel trattamento di malattie cardiovascolari (mortalità e morbilità) e dislipidemiche.
- Il CHMP ha valutato i nuovi dati pubblicati per i fibrati, compresi i risultati dello studio ACCORD sui lipidi a sostegno dell'impiego di fenofibrato (capsule da 100, 300, 67, 200, 250 mg e compresse rivestite con film da 160 e 145 mg) come terapia addizionale a una statina in pazienti con iperlipidemia mista ad elevato rischio cardiovascolare quando i trigliceridi e il colesterolo HDL non sono adeguatamente controllati con la sola statina.
- Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ha concluso che non vi è efficacia terapeutica nella prevenzione primaria o secondaria della malattia cardiovascolare per tutti i fibrati, con l'eccezione di gemfibrozil che è risultato efficace nella prevenzione primaria della morbilità cardiovascolare nei pazienti maschi quando non è possibile l'impiego di una statina. Tuttavia, nella ipertrigliceridemia grave e in talune dislipidemie, quando non è possibile utilizzare una statina, i pazienti possono comunque trarre beneficio dal trattamento con fibrati. Inoltre, fenofibrato è risultato efficace come trattamento addizionale alle statine secondo quanto illustrato sopra.

Il CHMP ha raccomandato la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la quale le sezioni pertinenti dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi sono definite nell'allegato III per i medicinali contenenti fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil (vedere allegato I).