

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters, opgesteld door het EMA

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van fenofibraat, bezafibraat, ciprofibraat en gemfibrozil bevattende geneesmiddelen (zie bijlage I)

Fibraten (fenofibraat, bezafibraat, ciprofibraat en gemfibrozil) zijn een klasse lipidenverlagende geneesmiddelen waarvan de werking voornamelijk berust op activering van de peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptor-alfa (PPAR-alfa), met uitzondering van bezafibraat dat een agonist is voor alle drie de isovormen van PPAR, te weten alfa, gamma en delta. Aangetoond is dat fibraten de plasmaspiegels van triglyceriden (TG) met 30 % tot 50 % verlagen en de spiegel van 'high density' lipoproteïnecholesterol (HDL-C) met 2 % tot 20 % doen stijgen. Hun effect op 'low density' lipoproteïnecholesterol (LDL-C) wisselt, variërend van geen effect tot een kleine afname in de orde van grootte van 10 %.

Alle fibraten hebben hetzelfde werkingsmechanisme en oefenen kwalitatief vergelijkbare effecten uit op serumtriglyceriden (daling) en HDL-cholesterol (stijging). Op dit punt luidde de conclusie van de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Working Party – PhVWP) na beoordeling van alle beschikbare gegevens over de baten-risicoverhouding van fibraten bij de behandeling van cardiovasculaire ziekten (mortaliteit en morbiditeit) en dyslipidemieën, zoals in eerste instantie goedgekeurd door het CHMP, dat in de meeste gevallen de indicaties voor fibraten voornamelijk waren toegekend op basis van hun effecten op deze surrogaatparameters en dat er weinig bewijs was voor de effecten van de verschillende fibraten op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van de thans goedgekeurde fibraten zijn voornamelijk onderzocht in zes grootschalige gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken: de Helsinki Heart Study (HHS) en de Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) met gemfibrozil, het Bezafibrate Infarction Prevention-onderzoek (BIP) en het Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction-onderzoek (LEADER) met bezafibraat, het Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes-onderzoek (FIELD) en het Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-onderzoek (ACCORD) met fenofibraat. Voor ciprofibraat zijn er geen gegevens afkomstig van gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, maar binnen de klasse zijn er geen verschillen aangetoond in effecten op de surrogaatmarkers.

Ondanks verschillen in methodologie en onderzoekspopulaties is uit de belangrijkste onderzoeken met fibraten gebleken dat behandeling met deze middelen het aantal voorvallen van coronaire hartziekte kan doen afnemen, maar er is geen duidelijk bewijs dat ze de mortaliteit ongeacht de oorzaak bij de primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte kunnen terugdringen.

Globaal duiden de bevindingen erop dat, hoewel fibraten al lang op de markt zijn, er slechts beperkt bewijs voorhanden is voor een klinisch voordeel op lange termijn wanneer deze middelen worden gebruikt voor de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte. Aangezien uit de overgelegde gegevens geen informatie over de therapeutische werkzaamheid kan worden verkregen, is het gebruik van fibraten als eerstelijnsbehandeling voor deze indicaties niet langer voor alle fibraten gerechtvaardigd, met uitzondering van gemfibrozil. Dit middel heeft namelijk een voordeel laten zien ten aanzien van de primaire preventie van cardiovasculaire morbiditeit bij mannen bij wie geen statine kan worden gebruikt. Het effect van fibraten op voornamelijk triglyceriden – maar ook een kleiner, zij het geheel positief effect op HDL- en LDL-cholesterol – duidt erop dat er subgroepen patiënten zijn die nog steeds baat kunnen hebben bij deze behandeling.

Op grond van de bovengenoemde gegevens werd geconcludeerd dat de productinformatie voor alle fibraten moet worden aangepast aan het beschikbare bewijs en de huidige klinische praktijk, met een definitie van groepen patiënten die mogelijk baat zouden hebben bij fibraten, zoals patiënten met ernstige hypertriglyceridemie met of zonder lage HDL-cholesterol of met gemengde hyperlipidemie wanneer een statine gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen.

Aangezien ook werd erkend dat uit onderzoeken is gebleken dat gemfibrozil kan afwijken van de overige middelen uit de klasse en een gunstiger profiel kan hebben, was men van mening dat een differentiatie in de genoemde indicaties van gemfibrozil gerechtvaardigd was door ook behandeling van primaire hypercholesterolemie en primaire preventie van cardiovasculaire morbiditeit bij mannen op te nemen wanneer een statine gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen.

Wat de gelijktijdige toediening van fibraten en statines betreft, zijn er onvoldoende gegevens over de werkzaamheid op lange termijn van een dergelijke behandeling om eventuele positieve aanbevelingen

voor de meeste fibraten toe te staan. Voor bepaalde doses van fenofibraat (capsules met 100, 300, 67, 200, 250 mg en filmomhulde tabletten van 160 en 145 mg) ondersteunen de resultaten van het ACCORD-lipidenonderzoek, samengevoegd met eerdere uitkomstonderzoeken en meta-analysen van onderzoeken met fibraten, echter een voordeel van add-ontherapie voor de populatie met dyslipidemieën, wanneer triglyceriden en HDL-cholesterol met alleen een statine niet voldoende worden gereguleerd. De toevoeging van fenofibraat aan simvastatine lijkt het hogere risico in deze populatie te verlagen en dit komt tot uiting in de toegekende indicaties voor dit middel.

Op grond van het bovenstaande heeft het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen aanbevolen en geconcludeerd dat het baten-risicoprofiel van fibraten ten aanzien van goedgekeurde indicaties nog steeds positief is.

Redenen voor de wijziging van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing heeft bestudeerd krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die fenofibraat, bezafibraat, ciprofibraat en gemfibrozil bevatten;
- het CHMP de aanbevelingen van de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Working Party – PhVWP) inzake de beoordeling van het baten-risicoprofiel van fibraten bij de behandeling van cardiovasculaire ziekten (mortaliteit en morbiditeit) en dyslipidemieën heeft bestudeerd;
- het CHMP aanvullende gepubliceerde gegevens voor de fibraten heeft beoordeeld, waaronder ook de resultaten van het ACCORD-lipidenonderzoek die het gebruik van fenofibraat (capsules met 100, 300, 67, 200, 250 mg en filmomhulde tabletten van 160 en 145 mg) als add-on ondersteunden bij behandeling met een statine bij patiënten met gemengde hyperlipidemie met een hoog cardiovasculair risico wanneer triglyceriden en HDL-cholesterol met alleen een statine onvoldoende werden gereguleerd;
- het CHMP uit de overgelegde gegevens concludeerde dat bij alle fibraten sprake is van ontbreken van therapeutische werkzaamheid ten aanzien van de primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte, met uitzondering echter van gemfibrozil, dat een voordeel heeft laten zien inzake primaire preventie van de cardiovasculaire morbiditeit bij mannen bij wie geen statine kan worden gebruikt. In geval van ernstige hypertriglyceridemie en bepaalde dyslipidemieën waarbij geen statine kan worden gebruikt, kunnen patiënten echter nog steeds baat hebben bij behandeling met fibraten. Bovendien heeft fenofibraat een voordeel laten zien als add-on bij behandeling met statines zoals hierboven uiteengezet,

adviseerde het CHMP de wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor de van toepassing zijnde rubrieken van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters zijn weergegeven in bijlage III voor geneesmiddelen die fenofibraat, bezafibraat, ciprofibraat en gemfibrozil bevatten (zie bijlage I).