

## **Bilaga II**

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresuméer och bipacksedlar**

## Vetenskapliga slutsatser

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel som innehåller fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat och gemfibrozil (se bilaga I)

Fibrater (fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat och gemfibrozil) är en klass lipidsänkande läkemedel som främst verkar genom att aktivera den peroxisomprofileratoraktiverade alfareceptorn (PPAR-alfa), med undantag för bezafibrat som är en agonist till alla tre PPAR-isoformerna alfa, gamma och delta. Fibrater har visat sig minska plasmatriglyceriderna (TG) med 30–50 % och öka nivån av högdensitetslipoproteinkolesterol (HDL-C) med 2–20 %. Deras effekt på lågdensitetslipoproteinkolesterol (LDL-C) varierar med allt från ingen effekt till en mindre sänkning i storleksordningen 10 %.

Fibraterna har samma verkningsmekanism med kvalitativt likartade effekter på lipider (triglycerider) i serum (sänkta nivåer) och HDL-kolesterolkoncentrationer i serum (ökade nivåer). I detta hänseende kom arbetsgruppen för läkemedelsövervakning (PhVWP) i sin granskning av alla tillgängliga data om nytta och risker av fibrater vid behandling av hjärt-kärlsjukdom (dödlighet och sjuklighet) och dyslipidemi, i enlighet med vad CHMP ursprungligen godkänt, fram till att indikationerna för fibrater i de flesta fall godkännts huvudsakligen på grundval av deras effekter på dessa surrogatparametrar och att mycket liten evidens finns tillgänglig för effekterna av de olika fibraterna på sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom.

Den långsiktiga effekten och säkerheten av de för närvarande godkända fibraterna har främst granskats i sex stora randomiserade, placebokontrollerade studier: "Helsinki Heart Study (HHS)" och "Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)" med gemfibrozil, "Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study" och "Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) Study" med bezafibrat, "Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study" och "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD)" med fenofibrat. Det finns inga tillgängliga data från randomiserade, kontrollerade studier för ciprofibrat, men det finns inga påvisade skillnader inom klassen när det gäller effekter av surrogatmarkörer.

Trots skillnader i metod och studiepopulationer visar de större fibratstudierna att behandling med fibrater kan minska hjärt-kärlhändelser, men det finns ingen tydlig evidens för att fibrater kan minska dödligheten av alla orsaker vid primär och sekundär prevention av hjärt-kärlsjukdom.

Generellt tydde den tillgängliga evidensen på att även om fibrater har funnits länge på marknaden finns det endast begränsad evidens för en långsiktig klinisk nytta av användning vid primär eller sekundär prevention av hjärt-kärlsjukdom. Eftersom deras terapeutiska effekt inte kan erhållas ur de tillhandahållna uppgifterna är användningen av fibrater som förstahandsbehandling för dessa indikationer inte längre motiverad för alla fibrater, med undantag för gemfibrozil som visade nytta vid primär prevention av sjuklighet i hjärt-kärlsjukdom hos män när statiner inte kan användas. Effekten av fibrater på främst triglycerider men även en mindre men allmän positiv effekt på HDL- och LDL-kolesterol tyder emellertid på att det finns undergrupper av patienter som fortfarande kan ha nytta av denna behandling.

Baserat på ovanstående data kom man fram till att produktinformationen för alla fibrater ska uppdateras för att återspegla den tillgängliga evidensen och rådande klinisk praxis, och för att ange patientgrupper med högre sannolikhet för nytta av fibrater, exempelvis patienter med allvarlig hypertriglyceridemi med eller utan låg HDL-kolesterol eller med blandad hyperlipidemi när en statin är kontraindicerat eller inte tolereras.

Med hänsyn till att det fanns studier som gav evidens för att gemfibrozil kan skilja sig från övriga fibrater i klassen och ha en mer fördelaktig profil ansågs det motiverat med en differentiering i de angivna indikationerna för gemfibrozil så att de även innefattar behandling av primär hyperkolesterolemi och primär prevention av sjuklighet i hjärt-kärlsjukdom hos män när en statin är kontraindicerat eller inte tolereras.

När det gäller samadministrering av fibrater och statiner saknas tillräckliga uppgifter om den långsiktiga effekten av sådan behandling för att det ska vara möjligt att göra några positiva rekommendationer för de flesta fibrater. För vissa doser av fenofibrat (100, 300, 67, 200, 250 mg kapslar och 160 and 145 mg filmdragerade tabletter) ger emellertid resultaten från lipidstudien ACCORD tillsammans med tidigare resultatstudier och metaanalyser av fibratstudier stöd för nytta av tilläggsbehandling hos populationen med dyslipidemi när triglycerider och HDL-kolesterol inte

kontrolleras tillräckligt väl med enbart en statin. Tillägg av fenofibrat till simvastatin tycks minska tilläggsrisken i denna population och detta återspeglas i de angivna indikationerna för detta läkemedel.

Baserat på ovanstående rekommenderade CHMP ändringarna i godkännandena för försäljning och kom fram till att nytta/risk-profilen för fibrater fortfarande är positiv i de godkända indikationerna.

## Skäl till ändring av produktresuméer och bipacksedlar

CHMP rekommenderar ändringen i godkännandet för försäljning för vilka de relevanta avsnitten i produktresuméerna och bipacksedlarna återfinns i bilaga III för läkemedel som innehåller fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat och gemfibrozil (se bilaga I), med beaktande av följande:

- CHMP har behandlat den hänskjutna frågan om läkemedel som innehåller fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat och gemfibrozil i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse.
- CHMP har tagit hänsyn till PhVWP:s rekommendationer vid granskningen av nytta/risk-förhållandet för fibrater vid behandling av hjärt-kärlsjukdom (dödlighet och sjuklighet) och dyslipidemi.
- CHMP har tagit hänsyn till ytterligare publicerade data om fibrater, bland annat resultaten i lipidstudien ACCORD som gav stöd för användning av fenofibrat (100, 300, 67, 200, 250 mg kapslar och 160 and 145 mg filmdragerade tabletter) som tilläggsbehandling till en statin hos patienter med blandad hyperlipidemi och hög risk för hjärt-kärlsjukdom när triglycerider och HDL-kolesterol inte kontrolleras tillräckligt väl med enbart en statin.
- CHMP har från de tillhandahållna uppgifterna kommit fram till att terapeutisk effekt saknas vid primär och sekundär prevention av hjärt-kärlsjukdom för alla fibrater, med undantag för gemfibrozil som visade nytta vid primär prevention av sjuklighet i hjärt-kärlsjukdom hos män när en statin inte kan användas. Patienter kan emellertid fortfarande ha nytta av behandling med fibrater vid allvarlig hypertriglyceridemi och vissa dyslipidemier när en statin inte kan användas. Fenofibrat visade dessutom nytta som tilläggsbehandling till statiner enligt ovan.