

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyk produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawione przez EMA

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych zawierających fenofibrat, bezafibrat, cyprofibrat i gemfibrozyl (patrz Aneks I)

Fibraty (fenofibrat, bezafibrat, cyprofibrat i gemfibrozyl) należą do klasy leków obniżających stężenie lipidów, a ich działanie polega głównie na aktywacji receptora alfa aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, PPAR-alpha), poza bezafibratem, który jest agonistą wszystkich trzech izoform PPAR – alfa, gamma i delta. Wykazano, że fibraty powodują obniżenie stężeń trójglicerydów (TG) w osoczu o 30%–50% oraz podwyższenie stężeń frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) o 2%–20%. Ich wpływ na poziom frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) jest zmienny i waha się od braku efektu do niewielkiego zmniejszenia rzędu 10%.

Fibraty mają taki sam mechanizm działania, a ich wpływ na stężenie trójglicerydów (obniżenie) i cholesterolu HDL (podwyższenie) w surowicy krwi jest zbliżony w sensie jakościowym. Grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) przeanalizowała pod tym kątem wszystkie zatwierdzone początkowo przez CHMP dostępne dane dotyczące korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem fibratów w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego (śmiertelność i zachorowalność) i dyslipidemii i stwierdziła, że w większości przypadków wskazania do stosowania fibratów zostały przyznane głównie w oparciu o ich wpływ na te parametry zastępcze oraz że ilość dostępnych dowodów przemawiających za wpływem różnych fibratów na wskaźniki śmiertelności i zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego jest niewielka.

Długotrwała skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zarejestrowanych obecnie fibratów oceniono przede wszystkim w sześciu szeroko zakrojonych badaniach z randomizacją i grupą kontrolną placebo: Helsinki Heart Study (HHS) i Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) z zastosowaniem gemfibrozylu, Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study oraz Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) Study z zastosowaniem bezafibratu, Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study oraz Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD) z zastosowaniem fenofibratu. Brak jest danych z badań z randomizacją i grupą kontrolną dotyczących działania cyprofibratu, ale w całej klasie leków nie wykazano różnic w zakresie wpływu na markery zastępcze.

Mimo różnic w metodologii oraz populacji badanych w najważniejszych badaniach dotyczących działania fibratów, wykazano, że leczenie fibratami może przyczynić się do zmniejszenia liczby zdarzeń związanych z chorobą niedokrwienną serca, jednak nie ma wyraźnych dowodów na to, że może ono zmniejszyć śmiertelność ze wszystkich przyczyn w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce choroby układu sercowo-naczyniowego.

Ogólnie rzecz ujmując, dostępne dane wskazują na to, że pomimo długiej obecności fibratów na rynku, ilość dowodów przemawiających za długotrwałą korzyścią kliniczną wynikającą z ich stosowania w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce choroby układu sercowo-naczyniowego jest ograniczona. Ponieważ na podstawie dostępnych danych nie można określić skuteczności terapeutycznej, stosowanie wszystkich fibratów dla tych wskazań w leczeniu pierwszego rzutu nie jest uzasadnione – z wyjątkiem gemfibrozylu, ponieważ wykazano korzystne działanie tego leku w pierwotnej profilaktyce zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn, u których nie można zastosować statyn. Jednakże wpływ fibratów – głównie na trójglicerydy – a także mniejszy, ale zasadniczo pozytywny wpływ na frakcje HDL i LDL cholesterolu wskazuje na to, że pewne grupy pacjentów wciąż mogą odnieść korzyść z takiego leczenia.

Opierając się na powyższych danych stwierdzono, że w przypadku wszystkich fibratów należy zaktualizować treść informacji o produkcie tak, aby odzwierciedlała dostępne dowody oraz praktykę kliniczną, a także określić grupy pacjentów, którzy z większym prawdopodobieństwem odniosą korzyść ze stosowania fibratów – na przykład osoby z ciężką hipertrójglicydemią z jednoczesnym obniżeniem stężenia frakcji HDL lub bez, albo osoby z mieszaną hiperlipidemią, u których leczenie statynami jest przeciwwskazane lub źle tolerowane.

Przyznając także, że badania dostarczyły dowodów na to, iż gemfibrozyl może różnić się od pozostałych leków z tej klasy, a jego profil może być korzystniejszy, uznano, że uzasadnione jest również zróżnicowanie wskazań do stosowania w przypadku gemfibrozylu z uwzględnieniem leczenia pierwotnej hipercholesterolemii oraz pierwotnej profilaktyki zachorowalności na choroby układu

sercowo-naczyniowego u mężczyzn, u których leczenie statynami jest przeciwwskazane lub źle tolerowane.

Jeśli chodzi o stosowanie fibratów jednocześnie ze statynami, brak jest danych dotyczących długotrwałej skuteczności takiej terapii, wystarczających do uzasadnienia jakichkolwiek zaleceń w tej kwestii w odniesieniu do większości leków z tej grupy. Jednak w przypadku pewnych dawek fenofibratu (kapsułki po 100, 300, 67, 200, 250 mg oraz tabletki powlekane po 160 i 145 mg), wyniki badania ACCORD wraz z wynikami wcześniejszych badań dotyczących oceny rezultatów oraz metaanaliz badań prowadzonych z zastosowaniem fibratów przemawiają za tym, że takie leczenie uzupełniające jest korzystne w populacji pacjentów z dyslipidemią, u których monoterapia statynami nie zapewnia odpowiedniej kontroli stężeń trójglicerydów i frakcji HDL cholesterolu. Wydaje się, że dodanie fenofibratu do symwastatyny powoduje ograniczenie narastającego ryzyka w tej populacji, co zostało odzwierciedlone we wskazaniach do stosowania tego produktu.

Na podstawie powyższych danych CHMP zalecił wprowadzenie zmian do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i uznał, że w przypadku fibratów stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny w uzgodnionych wskazaniach.

Podstawy do zmiany charakterystyk produktu leczniczego oraz ulotek dla pacjenta

Zważywszy, że:

- CHMP uznał procedurę arbitrażu przeprowadzoną zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami dotyczącą produktów leczniczych zawierających fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat i gemfibrozyl.
- CHMP rozpatrzył zalecenia PhVWP w sprawie oceny korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem fibratów w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego (śmiertelność i zachorowalność) oraz dyslipidemii.
- CHMP rozpatrzył dodatkowe opublikowane dane na temat fibratów, w tym także wyniki badania ACCORD dotyczącego lipidów, które przemawiają za stosowaniem fenofibratu (kapsułki po 100, 300, 67, 200, 250 mg oraz tabletki powlekane po 160 i 145 mg) w uzupełnieniu do terapii statynami u pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, u których stwierdza się wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, a monoterapia statynami nie zapewnia dostatecznej kontroli stężeń trójglicerydów i frakcji HDL cholesterolu.
- Na podstawie przedstawionych danych CHMP uznał, że nie ma dowodów przemawiających za skutecznością terapeutyczną wszystkich fibratów w pierwotnej lub wtórnej prewencji choroby układu sercowo-naczyniowego z wyjątkiem gemfibrozylu, ponieważ wykazano korzystne działanie tego leku w pierwotnej prewencji zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego u mężczyzn, u których nie można stosować statyn. Jednak w ciężkiej hipertrójglicerydemii i w dyslipidemii pewnego typu, kiedy nie można stosować statyn, pacjenci wciąż mogą odnieść korzyść z leczenia fibratami. Ponadto wykazano korzyści wynikające z zastosowania fibratów w leczeniu uzupełniającym do terapii statynami, co dokładniej opisano powyżej.

CHMP zalecił wprowadzenie zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, w którym stosowne punkty charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta określono w Aneksie III dla produktów leczniczych zawierających fenofibrat, bezafibrat, ciprofibrat i gemfibrozyl (patrz Aneks I).