

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos resumos das características do medicamento e folhetos informativos apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil (ver Anexo I)

Os fibratos (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil) são uma classe de medicamentos de redução de lípidos que exercem os seus efeitos principalmente através da activação do receptor alfa activado pelo proliferador do peroxisoma (PPAR-alfa), excepto o bezafibrato que é um agonista das três isoformas de PPAR, alfa, gama e delta. Demonstrou-se que os fibratos reduzem os triglicéridos plasmáticos (TG) em 30% a 50% e elevam o nível de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) em 2% a 20%. O seu efeito sobre o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) é variável, podendo ir de nenhum efeito até a uma ligeira redução da ordem dos 10%.

Os fibratos partilham um mecanismo de acção comum e exercem efeitos qualitativamente semelhantes sobre os lípidos triglicéridos séricos (redução) e as concentrações de colesterol HDL (aumento). A este respeito, a revisão do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) de todos os dados disponíveis sobre o benefício-risco dos fibratos no tratamento de doenças cardiovasculares (mortalidade e morbilidade) e dislipidémicas, tal como inicialmente aprovado pelo CHMP, concluiu que, na maioria dos casos, as indicações dos fibratos tinham sido concedidas principalmente com base nos seus efeitos sobre estes parâmetros substitutos, existindo poucas evidências disponíveis sobre os efeitos dos vários fibratos sobre a morbilidade e a mortalidade cardiovascular.

A eficácia e segurança a longo prazo dos fibratos actualmente autorizados foram examinadas principalmente em seis ensaios de grandes dimensões aleatorizados e controlados com placebo: o estudo HHS (*Helsinki Heart Study*) e o estudo VA-HIT (*Veterans Affairs HDL Intervention Trial*) com gemfibrozil, o estudo BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*) e o estudo LEADER (*Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction*) com bezafibrato, o estudo FIELD (*Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes*) e o estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) com fenofibrato. Não estão disponíveis dados de ensaios aleatorizados controlados com placebo relativamente ao ciprofibrato, mas não formam demonstradas diferenças na classe quanto aos efeitos sobre os marcadores substitutos.

Apesar das diferenças na metodologia e nas populações estudadas, os principais ensaios sobre fibratos demonstraram que o tratamento com fibratos pode reduzir os eventos de doença cardíaca coronária, apesar de não existirem evidências claras de que possam reduzir a mortalidade por todas as causas na prevenção primária ou secundária de doença cardiovascular.

Globalmente, as evidências disponíveis sugerem que, apesar da presença prolongada dos fibratos no mercado, existem apenas evidências limitadas de um benefício clínico a longo prazo da sua utilização na prevenção primária ou secundária de doença cardiovascular. Dado que a eficácia terapêutica não pode ser obtida a partir dos dados fornecidos, a utilização de fibratos como tratamento de primeira linha nestas indicações deixou de justificar-se em relação a todos os fibratos, com a excepção do gemfibrozil que demonstrou benefícios na prevenção primária da morbilidade cardiovascular em homens quando não seja possível a utilização de uma estatina. No entanto, o efeito exercido pelos fibratos essencialmente sobre os triglicéridos, mas também um efeito mais reduzido mas globalmente positivo sobre o colesterol HDL e LDL, sugerem a existência de subgrupos de doentes susceptíveis de beneficiar com esta terapia.

Com base nos dados referidos em cima, concluiu-se que a informação sobre o medicamento de todos os fibratos deve ser actualizada de modo a reflectir as evidências disponíveis e a prática clínica actual, e que é conveniente definir os grupos de doentes com uma probabilidade mais elevada de beneficiar com os fibratos, tais como os doentes com hipertrigliceridemia grave com ou sem níveis baixos de colesterol HDL ou com hipertrigliceridemia mista quando uma estatina esteja contra-indicada ou não seja tolerada.

Reconhecendo igualmente que os ensaios proporcionaram evidências de que o gemfibrozil pode ser diferente do resto da classe e pode apresentar um perfil mais favorável, considerou-se que se justificava uma diferenciação nas indicações para o gemfibrozil de modo a incluir também o tratamento da hipercolesterolemia primária e a prevenção primária da morbilidade cardiovascular em homens quando uma estatina esteja contra-indicada ou não seja tolerada.

No que se refere à co-administração de fibratos com estatinas, os dados sobre a eficácia a longo prazo de uma tal terapêutica são insuficientes para permitir quaisquer recomendações positivas em relação à maioria dos fibratos. No entanto, para determinadas doses de fenofibrato (cápsulas de 100, 300, 67, 200, 250 mg e comprimidos revestidos por película de 160 e 145 mg), os resultados

do ensaio ACCORD sobre lípidos, em conjunto com estudos anteriores de resultados e meta-análises de ensaios sobre fibratos apoiam o benefício de uma terapêutica adjuvante na população dislipidémica, quando os triglicéridos e o colesterol HDL não sejam adequadamente controlados com uma estatina em monoterapia. A adição de um fenofibrato à simvastatina parece reduzir o risco incremental nesta população, tendo este facto sido reflectido nas indicações estabelecidas para este medicamento.

Com base no referido em cima, o CHMP recomendou as alterações às autorizações de introdução no mercado e concluiu que o perfil de benefício-risco dos fibratos se mantém positivo para as indicações aprovadas.

Fundamentos para a alteração dos resumos das características do medicamento e dos folhetos informativos

Considerando que

- O CHMP teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, para os medicamentos que contêm fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil.
- O CHMP teve em conta as recomendações do PhVWP sobre a revisão do perfil de benefício-risco dos fibratos no tratamento de doenças cardiovasculares (mortalidade e morbilidade) e dislipidémicas.
- O CHMP teve em conta dados adicionais publicados sobre os fibratos, incluindo os resultados do ensaio sobre lípidos ACCORD, os quais apoiavam a utilização de fenofibrato (cápsulas de 100, 300, 67, 200, 250 mg e comprimidos revestidos por película de 160 e 145 mg) como terapêutica adjuvante de estatinas em doentes com hiperlipidemia mista em alto risco cardiovascular quando os triglicéridos e o colesterol HDL não sejam adequadamente controlados com uma estatina em monoterapia.
- O CHMP concluiu, a partir dos dados fornecidos, que a eficácia terapêutica na prevenção primária ou secundária da doença cardiovascular de todos os fibratos é insuficiente, com a excepção do gemfibrozil que demonstrou benefício na prevenção primária da morbilidade cardiovascular em homens quando não seja possível utilizar uma estatina. No entanto, em casos de hipertrigliceridemia grave e determinadas dislipidemias quando uma estatina não possa ser utilizada, os doentes poderão ainda beneficiar do tratamento com fibratos. Além disso, o fenofibrato demonstrou benefício como terapêutica adjuvante de estatinas, tal como detalhado em cima.

o CHMP recomendou a alteração da autorização de introdução no mercado para a qual as secções relevantes dos resumos das características do medicamento e folhetos informativos se encontram estabelecidas no Anexo III para os medicamentos que contêm fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e gemfibrozil (ver Anexo I).