

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

По време на периодичния актуализиран доклад за безопасност (ПАДБ), обхващащ периода от 23.12.2005 г. до 01.6.2020 г., са съобщени случаи на сериозни нарушения на сърдечните клапи, белодробна хипертония и употреба „не по предназначение“ (по-голяма продължителност и/или по-висока доза от препоръчаната, както и употреба по време на бременност). В светлината на известните сериозни опасения за безопасността, свързани с този терапевтичен клас, те повдигат сериозни опасения по отношение на ефективността на въведените мерки за свеждане на риска до минимум и Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) счете, че е основателно да се проведе допълнително проучване на всички налични данни за продуктите, съдържащи амфепрамон, във връзка както с безопасността, така и с ефикасността. Поради горепосочените сериозни опасения за безопасността в контекста на несигурността по отношение на клиничната значимост на ограничената ефикасност на краткосрочното лечение с продукти, съдържащи амфепрамон, за лечение на затлъстяване, румънската агенция по лекарствата (ANMDMR) изрази опасения относно съотношението полза/риск за тези лекарствени продукти.

На 25 януари 2021 г. Румъния образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи амфепрамон, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

На 27 октомври 2022 г. PRAC прие препоръка, която беше преразгледана на 7 ноември 2022 г., а след това разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Амфепрамон принадлежи към фармакотерапевтична група „Лекарствени продукти с централно действие за борба със затлъстяването (АТС код A08AA03)“. Той е симпатомиметичен агент с непряко действие, който принадлежи към групата на анорексигените. Понастоящем в Европейския съюз е разрешен за употреба в Дания, Германия и Румъния като допълнителна терапия към диета при възрастни и деца, не по-малки от 12 или 15 години. със затлъстяване и ИТМ (индекс на телесна маса, мярка за теглото спрямо ръста) 30 kg/m^2 или повече, които не са се повлияли само от подходящ режим за намаляване на теглото.

Затлъстяването е хронично метаболитно заболяване през целия живот, лечението на което се основава на промени в поведението, хранителния режим и физическото натоварване, със или без фармакотерапия или бариатрична операция, като целта е загуба на тегло и намаляване на рисковите фактори. Основните цели на регулирането на теглото са намаляване на телесното тегло и поддържане на по-ниско телесно тегло за постигане на сърдечносъдови (CV), метаболитни и общи ползи за здравето.

PRAC взе предвид всички налични данни във връзка с опасенията относно пулмоналната, сърдечната, мозъчносъдовата, невропсихиатричната, лекарствената зависимост и употребата при бременност, както и по отношение на ефективността на въведените мерки за свеждане на риска до минимум в контекста на ефикасността на амфепрамон. Това включваше неклинични и клинични данни, данни от спонтанни съобщения и от литературата, но и резултати от две проучвания, в които са използвани съответно данни за първична медицинска помощ от Германия (проведени от ЕМА) и от Дания (извършени от аналитичния център за данни на датската агенция по лекарствата (DAC)). Разгледани са и становищата на група от независими експерти (ad-hoc експертна група (AHEG)).

PRAC отбелязва, че наличните проучвания на ефикасността показват умерено краткосрочно намаляване на теглото (средна разлика в загубата на първоначално тегло от 3,8 %) с амфепрамон спрямо плацебо след 12 седмици. Същевременно тези проучвания страдат от сериозни ограничения. PRAC с подкрепата на АНЕГ счита, че липсват данни от рандомизирани клинични изпитвания, в които се оценява ефектът от 12-седмично лечение с амфепрамон върху загубата на тегло в сравнение с плацебо. Отбелязано е, че наличните данни не отговарят на настоящите критерии за доказване на ефикасността на лекарствените продукти, използвани при управление на теглото. Освен това, въпреки че може да се постигне загуба на тегло след 12-седмично лечение с амфепрамон, ограничените налични данни показват възобновяване на теглото при спиране на лечението и следователно предполагат, че това може да няма никаква дългосрочна клинична полза по отношение на телесното тегло и в рамките на програма за борба със затлъстяването. PRAC и АНЕГ считат, че клиничната значимост на ограничената и временна загуба на тегло, наблюдавана при амфепрамон, е съмнителна в контекста на необходимостта от дългосрочно поддържане на загубата на тегло при пациенти със затлъстяване. Освен това те отбелязват, че в настоящите указания за лечение на затлъстяване не се споменава амфепрамон.

АНЕГ признава необходимостта от допълнителни лечения на затлъстяването при възрастни. Поради тази причина някои експерти считат, че е възможно да възникнат ситуации и условия, при които краткосрочното лечение с амфепрамон, в допълнение към диета, физическа активност и промени в начина на живот, може да породи първоначални ефекти на намаляване на теглото, така че да мотивира пациентите със затлъстяване да продължат с тези промени в начина на живот или с други лечения за поддържане на намалено тегло. Въпреки това АНЕГ не може да определи популация пациенти, която може да извлече специални ползи от такова лечение или при която амфепрамон би задоволил иначе неудовлетворени нужди. Експертите отбелязват, че след лечение с амфепрамон са станали налични няколко други възможности за лечение въз основа на данни от добре планирани клинични изпитвания, които демонстрират значителна клинично значима загуба на тегло и приемлив профил на безопасност. Някои от тях са подходящи и за пациенти със затлъстяване със сърдечносъдови рискови фактори.

През 1996 г. Комитетът за патентованите лекарствени продукти на Европейската агенция за оценка на лекарствените продукти (ЕМЕА СРМР, по-късно заменен от ЕМА СМРР) заключава като резултат от прегледа по член 12 от Директива 75/319/ЕЕО на Съвета, че според епидемиологично проучване аноректичният прием е рисков фактор в развитието на белодробна артериална хипертония и че употребата на аноректики е тясно свързана с повишен риск от тази нежелана реакция. Освен това беше заключено, че продължителното лечение е свързано с риск от фармакологична поносимост, зависимост и абстинентен синдром. Като се имат предвид тези сериозни опасения относно безопасността, продължителността на лечението беше ограничена до 4—6 седмици и не повече от три месеца. Показанието също беше ограничено до допълващо лечение към диета при пациенти със затлъстяване и ИТМ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, които не са се повлияли само от подходящ режим на намаляване на теглото. Противопоказанията в случай на белодробна артериална хипертония, тежка артериална хипертония, сърдечносъдово или мозъчносъдово заболяване, психични нарушения, включително анорексия невроза и депресия, склонност към злоупотреба с лекарства, потвърден алкохолизъм, са включени също и в комбинация с друг аноректичен агент с централно действие (също поради повишения риск от потенциално фатална белодробна артериална хипертония).

PRAC отбелязва резултатите от проучването на DAC, които предполагат по-висок риск от белодробна хипертония (БХ), включително белодробна артериална хипертония (БАХ), и от сърдечни заболявания при пациенти, лекувани с амфепрамон, в сравнение с контролната кохорта. Освен това повече пациенти, лекувани с амфепрамон, са починали от сърдечни

заболявания (миокарден инфаркт е основната причина за смърт) в сравнение с пациентите в контролната група.

Потвърдено е, че тези резултати са получени в групи, които не са съпоставени по ИТМ. Като се има предвид, че затлъстяването е рисков фактор за някои подвидове белодробна хипертония и за сърдечносъдови заболявания, е извършен анализ на подгрупа, като са използвани кодове по МКБ, считани за представителни за затлъстяването. От значение, както отбелязват и независимите експерти, с които са проведени консултации по време на процедурата, за БАХ обаче затлъстяването не е известен рисков фактор. В този анализ не е установена статистическа разлика между рисковете от БХ, включително от БАХ, и от сърдечни заболявания между двете кохорти. Извършен е и анализ на подгрупите при поднабор от пациенти със съпътстващи заболявания, при които резултатите варират, с нечетни съотношения, сочещи тенденции, но недостигащи статистическа значимост. PRAC счете, че тези анализи са ограничени от малкия размер на извадката от подгрупите, но и поради факта, че подгрупите вероятно не са представителни и е възможно да са били объркани. По-специално за подгрупата пациенти с болнична диагноза за затлъстяване или съпътстващи заболявания се очаква данните да са непълни, тъй като е вероятно затлъстяването, хиперхолестеролемията или диабетът да бъдат диагностицирани извън болницата и кодирани само ако това е от значение за болничния престой. Поради това PRAC счита, че трябва да се внимава при екстраполиране на тези резултати към цялата кохорта от пациенти, лекувани с амфепрамон.

Освен това кохортите са анализирани в подгрупа от пациенти, които използват други лекарства за намаляване на теглото, т.е. ефедрин, орлистат, дексфенфлурамин, като допълнителен показател за затлъстяване. Не се очаква при този анализ да съществува същият проблем с изчерпателността на кода за диагностициране и дори да са събрани единствено данни за предписаните лекарства, PRAC счита, че това е най-надеждният набор от данни сред анализите на подгрупите. Тези анализи не подкрепят затлъстяването като значителен фактор за грешка.

С оглед на установените ограничения и като се има предвид, че това не е потвърждаващо изпитване, не може да се очаква проучването да е в състояние да потвърди статистически рисковете. По-голямата част от точковите оценки обаче са по-добри от 1 и поради това PRAC счита, че е малко вероятно резултатите да се дължат на случайност. Като цяло, в контекста на известния риск от БАХ с аноректици, PRAC счита, че резултатите допълнително подкрепят сериозността на това опасение за амфепрамон и посочва устойчивостта на риска въпреки мерките, приложени през 1996 г.

В проучването DAC е установено също, че употребата на амфепрамон преди или по време на бременност е свързана с вродена кардиомиопатия, а когато се използва преди бременност — с вродени общи дефекти. Ефектът на затлъстяването като фактор за грешка в този анализ обаче не е оценен.

Въпреки очаквано недостатъчното докладвани данни са съобщени значителен брой случаи след прилагането на мерките за свеждане на риска до минимум, които потвърждават известните опасения за безопасността при белодробни, сърдечни, мозъчносъдови и невропсихиатрични нарушения и подчертават идеята, че рисковете не са достатъчно смекчени. Това становище се споделя и от АНЕГ. Данните от литературата, получени след 1996 г., потвърждават, че рискът от БАХ се увеличава при увеличаване на продължителността на лечението, поне за фенфлурамин. PRAC заключава, че тези данни, взети заедно с данни от доклади за случаи, литературата и проучването на DAC, потвърждават значението на ефекта от този клас за симптомиметичните аноректици, включително амфепрамон.

Двете проучвания, в които са използвани данни от първични здравни грижи от Дания и Германия, показват, въпреки признатите ограничения, неприемливо ниво на неспазване на въведените

мерки за свеждане на риска до минимум. И в двете проучвания е наблюдавано неприемливо ниво на употреба над 3 месеца (13,6 % и около 12 %), въпреки че това представлява критична мярка за свеждане до минимум на риска от БАХ, както и риска от зависимост. При спонтанни съобщения е установена употреба в комбинация с други аноректични агенти с централно действие, както и при пациенти със склонност към лекарствена злоупотреба, потвърден алкохолизъм, който също излага пациентите на по-голям риск от белодробна артериална хипертония (БАХ) и зависимост. Пациенти с анамнеза или настоящо сърдечносъдово заболяване или тежка артериална хипертония и психични нарушения, са изложени на по-голям риск от развитие на свързани нежелани събития. Поради това засяга също и факта, че в проучването, в което са използвани данни от Германия, е установена около 4 % употреба при пациенти със заболявания, свързани с БХ, или 26—30 %, когато се разглежда употребата при пациенти с хипертония (тежката хипертония е противопоказание), като е съобщено и за случаи при пациенти със сърдечносъдови и психични нарушения. В проучването с използване на данни от Дания е установена също 1,5 % употреба при бременни жени (от които 9 % след 1997 г. във втория и третия триместър) и случаи, съобщени при бременни жени, въпреки факта, че амфепрамон не трябва да се използва по време на бременност, тъй като не може да се изключи риск за нероденото дете.

С оглед на значителното ниво на неспазване на въведените мерки за свеждане на риска до минимум PRAC заключава, че те не са ефективни за адекватно намаляване на рисковете, свързани с лечението с продукти, съдържащи амфепрамон.

Като взема предвид становището на АНЕС, PRAC обмисли възможността за внасяне на изменения в информацията за продукта чрез въвеждане на обучителни материали, например контролен списък за предписващите лекари и карта за пациентите, премахване на опаковките, съдържащи таблетки за лечение, по-дълго от 30 дни, препоръка да се предотврати възможността за повтаряне на рецепти и на електронно предписване на национално равнище, така да се подобри осведомеността относно рисковете и свързаните с тях мерки за свеждане до минимум, и да се осигурят редовни посещения при лекар с цел да прави повторна оценка на пригодността на лечението с амфепрамон за неговите пациенти. Въпреки това PRAC счита, че рисковете, свързани с лечението с амфепрамон, както и свързаните с него мерки за свеждане на риска до минимум, са дългосрочни и добре известни в медицинската общност, както е отразено в медицинската и научната литература. Поради това PRAC счита, че по-нататъшното съобщаване на добре известна информация няма да окаже значително въздействие върху предписването. Освен това PRAC отбелязва, че въпреки че наличните понастоящем пакети позволяват максимална продължителност на лечението от 4 месеца с последващи рецепти, допълнителният един месец изглежда не е движещата сила за дългосрочна употреба, като се имат предвид наблюдаваните модели на употреба. Освен това ограничението по отношение на размера на опаковката не би попречило на пациентите да получат рецепти от множество лекари, особено като се има предвид рискът от зависимост. Друга вероятна причина за наблюдавания начин на употреба, по-дълъг от препоръчания, е хроничният характер на затлъстяването, което изисква продължително лечение. Поради това пациентите и предписващите лекари могат да търсят удължаване на лечението за по-дълги периоди от разрешените 3 месеца. Следователно както потенциалът за зависимост, така и необходимостта от дългосрочно лечение на затлъстяването се считат за основни ограничаващи фактори за ефективността на допълнителните дейности за свеждане до минимум на риска. PRAC обсъди също възможността за прилагане на програма за контролиран достъп като форма на контролирана система за доставка, но някои държави членки изразиха опасения относно възможността за изпълнение на такава програма, като се има предвид разнообразието на медицинските специалисти, участващи в предписването и доставката на амфепрамон. И накрая, с оглед на умерената временна ефикасност на амфепрамон, PRAC счита, че налагането на такава програма за това лечение не би било пропорционално.

Като цяло PRAC не успя да определи осъществими мерки, които да гарантират ефективно свеждане до минимум на рисковете, свързани с лечението с продукти, съдържащи амфепрамон, по-специално рисковете от БАХ, сърдечносъдово/мозъчносъдово заболяване и от зависимост, злоупотреба и поносимост.

Поради това, с оглед на невъзможността за свеждане до минимум в достатъчна степен на рисковете, свързани с лечението с продукти, съдържащи амфепрамон, PRAC заключава, че рисковете надвишават умерените временни ползи от съмнителна клинична значимост на амфепрамон като допълващо лечение към храненето при пациенти със затлъстяване и ИТМ от 30 kg/m² или повече, които не са се повлияли само от подходящ режим на намаляване на теглото.

PRAC също така отбелязва становището на АНЕГ, че дългосрочните данни (от 2 години) за безопасност чрез създаването на регистри биха били от полза за преодоляване на опасенията за безопасността, свързана със сърдечносъдови заболявания и БАХ, и обмисли дали чрез допълнителни проучвания би могло да се осигурят допълнителни доказателства за по-нататъшно характеризиране на ефикасността и безопасността на амфепрамон. С оглед обаче на установените опасения за безопасността, по-специално във връзка с употребата за период, по-дълъг от три месеца, не се счита за осъществимо да се определят условия за контрол на безопасността на пациентите в дългосрочно клинично изпитване, което отговаря на настоящите стандарти. В действителност, дори при контролирани условия на клинично изпитване, при което пациентите могат да бъдат под внимателно наблюдение, е съмнително, че НЛР, свързани с амфепрамон, като инсулт или зависимост, могат да бъдат предотвратени. Трябва да се има предвид, че за да се изключи рискът от сериозно нежелано сърдечносъдово събитие (CHCCC), са необходими големи изпитвания. В допълнение, с оглед на рядкото ѝ разпространение, е малко вероятно БАХ да бъде открита в клинични изпитвания. Освен това неинтервенционалните проучвания на безопасността не дават възможност да се генерират необходимите данни, за да се демонстрира положително съотношение полза/риск, особено като се имат предвид ограничената наличност на допълнителни бази данни и видът на записаните данни (напр. липса на данни за ИТМ). Поради това PRAC не може да определи условия, които, ако бъдат изпълнени в бъдеще, биха показали положително съотношение полза/риск за тези продукти в определена популация пациенти.

В резултат PRAC препоръчва отмяна на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи амфепрамон.

Процедура на преразглеждане

След приемането на препоръката на PRAC през юни 2022 г. ПРУ Artégodan и Temmler Pharma поискаха преразглеждане на препоръката на PRAC относно сезирането по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност за продуктите, съдържащи амфепрамон.

PRAC разглежда подробните основания, представени от ПРУ в рамките на тази процедура за преразглеждане, и научните данни, на които се базират тези основания, които са обсъдени по-долу:

Безопасност

Рискове от белодробна хипертония/БАХ и нарушения на сърдечните клапи в литературата и в спонтанни съобщения

По отношение на данните от литературата PRAC счита, че проучването SNAP (епидемиологичното проучване, включващо пациенти, лекувани с амфепрамон, публикувано след 1996 г., когато е

установено, че рискът от БАХ е ефект на класа при аноректици, включително амфепрамон), не включва достатъчен брой пациенти, лекувани с амфепрамон (5 или по-малко във всяка група), за откриване на риск от БАХ конкретно с тези продукти (Rich, 2000)³. Освен това въз основа на Международното главно проучване на белодробната хипертония (IPPHS) вече е установено, че рискът от БАХ се увеличава при пациенти, лекувани с анорексични лекарства в продължение на повече от три месеца. В проучването SNAP е сравнена единствено продължителността на лечението от повече от 6 месеца с тази от по-малко от 6 месеца кумулативно и са открити допълнителни доказателства за повишаващия се риск от БАХ с по-дълга продължителност на лечението с анорексични терапии. Поради това по-скорошно проучване (SNAP) не дава увереност относно риска от БАХ с амфепрамон като цяло, нито във връзка с кумулативна употреба под 6 месеца. В допълнение е счетено, че публикуваният случай на БАХ при пациенти с BMPR2 мутация, но без други рискови фактори, подкрепя възможния добавъчен ефект на амфепрамон за развитието на БАХ при пациенти с такива мутации.

Що се отнася до спонтанните съобщения, се приема, че е съобщен малък брой случаи на БХ и заболяване на сърдечните клапи, но това не е неочаквано. Всъщност БАХ е рядко заболяване, при което диагнозата често се забавя поради неспецифични симптоми и признаци (напр. често неправилно приписвани на възрастта или други заболявания). Освен това е възможно дългият период до появата на БАХ заедно със съпътстващите заболявания и други лекарства (включително за загуба на тегло) в тази популация от пациенти да възпрепятства установяването на връзка с лечението с амфепрамон и поради тази причина липсата на случаи, оценени като категорично свързани с амфепрамон, не е неочаквана. В този контекст се отбелязва броят на установените случаи, свързани с белодробна хипертония (14), включваща амфепрамон, включително тези, съобщени от 1996 г. (12) насам. По подобен начин индуцираното от лекарството заболяване на сърдечните клапи се диагностицира главно чрез ехокардиографски промени, като клиничните симптоми се забавят, което предвид горепосочените характеристики на популацията от пациенти и препоръчителната продължителност на лечението може да попречи на идентифицирането на предполагаемите лекарства. Следователно, въпреки че наличните към момента доказателства не позволяват да се изключи или потвърди причинно-следствената връзка между заболяването на сърдечните клапи и амфепрамон, се отбелязва броят на установените случаи, свързани със заболяване на сърдечните клапи (23), най-често съобщавани след 2000 г. (18), когато този въпрос е предмет на преразглеждане в ЕС. Поради това заболяването на сърдечните клапи остава сериозен потенциален проблем, свързан с безопасността.

Освен това поради ограничаването на спонтанно докладваните данни, включително ниските нива на съобщаване, тези източници на данни не са полезни при оценка на случаите на нежелани реакции и не са достатъчни, за да потвърдят липсата на определени опасения относно безопасността.

От механистична гледна точка PRAC потвърждава своята позиция, че макар да се счита, че е малко вероятно еткатинонът да окаже активност върху 5-HT_{2B} рецептора, клиничната значимост на тази констатация е неясна, тъй като включването на други биологични пътища остава възможно, което се установява в литературата. Следователно, въпреки че познанията за механизмите, водещи до появата на БАХ и заболяване на сърдечните клапи, са се увеличили през годините, представените неклинични данни са недостатъчни, за да се изключи причинно-следствена връзка между амфепрамон и БХ/БАХ, или възможна връзка между амфепрамон и заболяване на сърдечните клапи.

³ Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L., Анорексигените и белодробната хипертония в Съединените щати: резултати от наблюдението на белодробната хипертония в Северна Америка. Chest. 2000;117(3):870-4.

PRAC се съгласи, че фармакологичното действие на фенфлурамин и амфепрамон не е идентично и следователно ефектите, наблюдавани главно при употребата на фенфлурамин, не могат да се екстраполират директно за амфепрамон по отношение на специфичен фармакологичен механизъм. Въпреки това, като се имат предвид събраните данни за безопасност специално за амфепрамон в контекста на опасенията, свързани с този клас лекарства, включително други симпатомиметични средства (напр. фенилпропаноламин), остават опасенията, установени в резултат от преразглеждането през 1996 г.

Рискове от БАХ и сърдечносъдови нарушения в проучванията в германските и датските бази данни

PRAC взе предвид резултатите от две обсервационни проучвания, проведени в немски и датски бази данни в областта на здравеопазването. Ретроспективните анализи на данни от съществуващите бази данни, например електронните бази данни за здравеопазването, са важни инструменти за оценка на опасенията относно безопасността в условията на наблюдение. Въпреки това за тези анализи съществуват редица ограничения и предизвикателства. Те трябва да бъдат разгледани за всеки отделен случай в зависимост от обстановката на заболяването, наличните данни и целта на предприетото проучване.

Резултатите от обсервационното проучване, проведено в германската здравна база данни, не показват, че пациентите, започващи прием на амфепрамон, са имали по-висока честота на избраните събития, водещи до сърдечносъдови заболявания, в сравнение с пациентите, започващи прием на орлистат. Това обаче е описателно проучване, ограничено до нефатални резултати. Дори известно объркване по показания да може да бъде намалено чрез сравняване с орлистат, остатъчното объркване може все пак да изкриви резултатите поради различни характеристики на пациентите, които не са достатъчно коригирани. Тези резултати действително се наричат „необработени равнища на събитията“, докато амфепрамон е противоположен при редица състояния, включително при такива, свързани със съществуващи сърдечносъдови заболявания, което не е така в случая на орлистат и поради това пациентите, приемащи орлистат, може да са изложени на по-висок риск от сърдечносъдови събития. Пациентите, лекувани с орлистат, са по-възрастни от пациентите, лекувани с амфепрамон (около 6 години средна и междинна разлика), и може да съществуват разлики в нивото на затлъстяване или други важни разлики в характеристиките на пациентите, които не са коригирани. Следователно в този анализ изглежда има сериозни ограничения. Резултатите не позволяват възстановяване на рисковете от сърдечносъдови заболявания (или БАХ), свързани с амфепрамон.

В контролното проучване, в което се анализира употребата на амфепрамон в датската здравна база данни, е наблюдаван по-висок риск от БХ, включително БАХ, и от сърдечни заболявания в кохортата от пациенти, лекувани с амфепрамон, в сравнение с контролната кохорта, на която никога не е предписвано това лекарство. С цел да се предостави информация за възможно объркване от ИТМ, рисков фактор за някои подвидове БХ и за сърдечносъдови заболявания, но не и известен рисков фактор за БАХ, бяха извършени анализи на подгрупите, като бяха използвани наличните променливи, които се считат за представителна извадка за ИТМ. Те включват диагноза за хоспитализация за затлъстяване, някои съпътстващи заболявания и други лекарства за загуба на тегло. Въпреки че в подгруповите анализи с други лекарства за отслабване е установено $OR > 1$ в групата на амфепрамон, което показва повишен риск от БХ, включително БАХ, въпреки че не е постигната статистическа значимост, в анализите на другите подгрупи не е установен повишен риск от БХ, включително БАХ и сърдечно заболяване. Изтъкнати са обаче ограниченията на тези анализи на подгрупи, включително малък размер на извадката и възможна субективност на подбора на подгрупите, диагностицирани със затлъстяване или свързани съпътстващи заболявания, чиято тежест или продължителност също не са взети

предвид. Под въпрос е дали всички променливи, използвани за анализите на подгрупите, са (еднакво) представителни за ИТМ и поради това представляват подходящ подбор на възможните допълнителни фактори. Освен това се отбелязва, че в това проучване са включени само пациенти, които са живи по време на периода на проследяване. Това вероятно е довело до пристрастност по отношение на смъртността, което е от значение при тълкуването на сравнителните анализи. В този случай то е в състояние да подцени рисковете, свързани с амфепрамон. Допълнително ограничение по отношение на резултатите за всички сърдечни заболявания е свързано с използваните диагностични кодове, които непретеглени и използвани заедно може да са били твърде обширни, за да се получат надеждни резултати.

Не е наблюдавана значителна разлика при сравняване на риска от събития, свързани с лечението с амфепрамон, за по-малко или повече от 90 дни, с изключение на риска от сърдечно заболяване, когато се разглежда целият период. Това сравнение обаче трябва да се тълкува внимателно, като се вземат предвид потенциалните смущаващи фактори и консервативното определение за периода на лечение, които вероятно подценяват дългосрочната употреба и следователно може да са повлияли върху резултатите. Освен това не е взета предвид кумулативната продължителност на употреба.

С оглед на установените ограничения и като се има предвид, че това не е потвърждаващо изпитване, не може да се очаква проучването да е в състояние да потвърди статистически рисковете. По същите причини не е възможно да се отхвърлят тези рискове въз основа на тези данни. Общеизвестно е, че липсата на статистическа значимост по отношение на дадена изследвана връзка не представлява доказателство за липса на връзка. Това е особено важно за резултатите по отношение на безопасността. Следователно твърдението, че изчезването на значима връзка след стратификация следва да доведе до отхвърляне на подозрението за причинно-следствена връзка, не е съгласувано. PRAC поддържа становището си, че е малко вероятно повечето оценки на точките за БХ, включително БАХ, които са по-високи от 1, да се дължат на случайност. Поддържа се заключението, че като цяло в контекста на установения риск от БАХ с аноректици резултатите допълнително подкрепят сериозността на това опасение за амфепрамон и сочат към устойчивост на риска въпреки мерките, приложени през 1996 г.

Неспазване на информацията за продукта

PRAC се съгласява със становището, че са установени случаи от спонтанни съобщения, които показват потенциално вредна употреба на амфепрамон извън одобрените показания.

Обсервационното проучване, проведено в германската здравна база данни, предполага редовна употреба при неспазване на информацията за продукта, като през последните години е на ниво от около 12 %. Продължителността на лечението е оценена от предписаната дневна доза или, ако е наличен, от броя таблетки в опаковката за конкретната лекарствена форма и броя на предписаните опаковки. Приема се, че в този анализ при повечето пациенти са липсвали данни за дневния брой таблетки, като за тях е предположен средният брой таблетки (1 таблетка дневно). Въпреки че приблизително една трета от формулите на амфепрамон, продавани в Германия от 1998 г. насам, са таблетки от 25 mg, приемани три пъти дневно, в проучването те са съответствали на по-малко от 3 % от рецептите, поради което рискът от завишаване на продължителността на лечението с това предположение е бил нисък. Някои анализи на чувствителността са извършени с максималния дневен брой таблетки, записани в набора от данни, докато данните не показват, че това може да е често използвана доза и следователно в голяма степен подценяват продължителността на лечението. Анализът на „непрекъснатата продължителност на лечението“ позволява максимална разлика от 365 дни между предписанията, така че те да се считат за част от един и същ период. Затова тези резултати по-скоро информират

PRAC относно непостоянната употреба за по-дълги периоди; по-специално 39,5 % от пациентите са използвали амфепрамон непостоянно няколко години. Като цяло PRAC поддържа становището си, че макар да се признават ограничения, за тях не се счита, че оказват значително въздействие върху данните, които остават валидни за наблюдаваната популация, като тази уговорка е подчертана.

В това проучване абсолютният брой на пациентите с анамнеза за сърдечносъдови заболявания, лекувани с амфепрамон, се е увеличил през изследвания период. И накрая, техническите ограничения за проследяването на пациентите в базата данни може да са довели до подценяване на продължителността на лечението или наличието на предишна история на избраните събития.

В проучването DAC се съобщава също, че след прилагането на мерките за свеждане на риска до минимум от 1996 г. 13,6 % от пациентите са лекувани с амфепрамон за период, по-дълъг от максималната продължителност на употреба, в сравнение с 14,9 % по време на цялото проучване. В това проучване две използвани рецепти се броят като част от един и същ период на лечение с буфер от една седмица между последната таблетка от рецептата и следващата, което е сметено за неklasически консервативен подход, водещ до произволно отделяне на свързаните епизоди на лечение, и поради това е сметено, че тези стойности вероятно биха показали по-ниско неспазване на максималната препоръчителна продължителност на лечението. Тълкуването на повтарящи се периоди на лечение, прекъснати от кратки периоди, също трябва да се вземе предвид от гледна точка на безопасността. За това дават пример лица, които често имат повече от един епизод на лечение (среден брой лечения на човек: 4,6, медиана: 2), а средното време между всички периоди на лечение е 39 дни.

В това проучване се съобщава и за употреба при бременност (1,5 %, от които 9 % след 1997 г. във втория и третия триместър), като тези продукти не трябва да се използват по време на бременност, тъй като не може да се изключи риск за нероденото дете.

Отбелязано е, че анализът се основава на броя на медицинските предписания и при него не е отчетено дали са взети таблетките, които могат да се купят. Това е често срещана несигурност при този вид анализи. С оглед обаче на други аспекти на изготвянето на проучването, като например използваното определение на консервативния период на лечение, се счита, че то има ограничено въздействие и PRAC поддържа становището си, че степента на употреба над препоръчителната продължителност на лечението е до известна степен подценена.

PRAC се съгласява със становището, че степента на употреба извън одобреното показание следва винаги да се разглежда в контекста на рисковете, с които е възможно да е свързана. PRAC отбелязва, че в тези две обсервационни проучвания не е възможна оценка на рисковете от сърдечносъдови заболявания и БХ/БАХ, свързани с употребата при неспазване на информацията за продукта, отчасти поради важни данни за характеристиките на пациентите. Следователно тези данни не могат нито да потвърдят, нито да опровергават тези рискове поради употреба, която не е по предназначение. Въпреки това тези рискове са установени преди това и продължават да се съобщават случаи, включително от пациенти, които са използвали амфепрамон за по-дълъг период на лечение от разрешения.

В тези проучвания не е изследвана честотата на зависимост, въпреки това този риск е установен и преди това, а употребата за по-дълги периоди от препоръчаните може също да отразява риска от зависимост от амфепрамон. Като цяло, като се имат предвид известните сериозни опасения за безопасността, свързани с белодробните, сърдечносъдовите/мозъчносъдовите, невропсихиатричните нарушения и със зависимостта, PRAC поддържа своето мнение, че резултатите от тези проучвания, заедно с информация от спонтанни съобщения (т.е. пациенти, които използват продукта, като не спазват мерките за свеждане на риска до минимум, въведени в информацията за продукта през 1996 г.), показват неприемливо ниво на неспазване на

информацията за продукта по отношение на продължителността и условията на лечение, при които амфепрамон е противопоказан.

В Румъния, както и в Дания, амфепрамон е включен в списъка на наркотичните вещества. В Румъния тези вещества се освобождават от аптеките само по специална рецепта, но не съществува строг надзор, който да ограничава броя на рецептите, освобождавани за един пациент. В Дания аптеките и складовете трябва да докладват всяка година за получените, изпратените и наличните количества. PRAC отбелязва, че за Румъния няма налични данни относно предписването или използването. Тъй като данните за продажбите не предоставят информация за условията по лекарско предписание, придържането към информацията за продукта не може да бъде оценено въз основа на данните за продажбите. Въпреки че резултатите от обсервационните проучвания не могат да бъдат директно екстраполирани към Румъния, могат да се допуснат сравними нива на неспазване, като се имат предвид мерките, въведени в двете държави членки. В заключение PRAC поддържа становището си, че всички данни, взети заедно по отношение на неспазването на разрешената употреба, пораждат опасения относно ефективността на въведените мерки за свеждане на риска до минимум.

Ефикасност

PRAC се съгласи и поддържа становището си, че наличните проучвания, представени в подкрепа на ефикасността, показват средна разлика от 3,8 % между амфепрамон и плацебо по отношение на загубата на първоначално тегло след 12 седмици. Въпреки че не се очаква тези проучвания да са проведени в съответствие с действащите стандарти, е важно да се изследва техният проект и провеждане, за да се разберат количествата на активното вещество в дозова единица и несигурността по отношение на данните за ефикасността. Ограниченията, отбелязани по-рано от PRAC във връзка с тези изпитвания, остават валидни, включително малък размер на извадката, непълноценно описание на популациите на изпитванията и на съответствието с лечението, обединяване на резултатите за хетерогенна популация (напр. по отношение на ИТМ и съпътстващи заболявания). Отбелязва се също, че АНЕСГ подчертава липсата на достатъчно стабилни данни от рандомизирани клинични изпитвания, сравняващи загубата на тегло с краткосрочно лечение с амфепрамон спрямо плацебо.

PRAC отбелязва, че макар връщането на теглото, наблюдавано при прекратяване на лечението, да не е неочаквано, няма достатъчно клинични доказателства в подкрепа на твърденията, че има ситуации, при които първоначалното лечение с потискане на апетита в продължение на 3 месеца може да се счита за полезно за пациент със затлъстяване, като част от цялостна програма за намаляване на теглото, или ако лечението с друг продукт срещу затлъстяване трябва да бъде прекратено поради непоносимост, и по-специално няма данни за определяне на група(и) пациенти, които могат да извлекат такива ползи. Отбелязва се също липсата на данни по отношение на заявената ефективност на амфепрамон при пациенти с емоционално хранене, които амфепрамон би могъл да насърчи да започнат и поддържат нискокалорична диета и да намалят теглото си в резултат на промени в поведението. Това становище се споделя от АНЕСГ.

Като цяло клиничното значение на краткосрочното лечение с амфепрамон остава под въпрос.

Мерки за свеждане на риска до минимум

PRAC отбелязва, че възможността за въвеждане на допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум обикновено се оценява за всеки отделен случай. При тази оценка се вземат предвид естеството на опасенията по отношение на безопасността в контекста на съотношението полза/риск на продукта, терапевтичната необходимост на продукта, целевата популация и

необходимите клинични действия, както и потенциалната ефективност, осъществимост и пропорционалност на разглежданите мерки.

PRAC оцени допълнително нивото на осведоменост на лекарите и предписващите лекари относно рисковете от амфепрамон. Въпреки че продукти, съдържащи амфепрамон, са пуснати отново на пазара в някои държави членки след отмяната на решението на Комисията от 9.3.2000 г., с публикуваната оттогава медицинска литература не са смекчени добре известните рискове от лечението с амфепрамон. Освен това от 1996 г. насам, независимо от леките несъответствия в информацията за продукта за тези продукти, важните рискове са описани в информацията за продукта за всички продукти, съдържащи амфепрамон. Следователно всяко допускане, че повторното въвеждане на пазара би се възприело като отхвърляне на известните опасения за безопасността, е неоснователно. Освен това не е основателен аргументът, че за лекарите е трудно да запомнят всички противопоказания, тъй като някои от тях описват състояния, свързани с основните опасения за пулмоналната, сърдечносъдовата, мозъчносъдовата и невропсихиатричната безопасност, които са отдавна известни за този клас продукти. От предписващите лекари не се очаква да разчитат единствено на паметта си, когато предписват лекарства.

Като взе предвид нивото на неспазване, наблюдавано в Дания въпреки въведените мерки, и необходимостта от дългосрочно лечение на затлъстяването, PRAC запази становището си, че предложените изменения в информацията за продукта и по-нататъшно съобщаване на добре известните рискове и свързаните с тях мерки чрез контролен списък на лекарите и DHPC не биха повлияли значително на навиците за предписване и по този начин биха довели до свеждане на риска до минимум в достатъчна степен.

PRAC също така се съгласи, че предложеното намаляване на размера на опаковката няма да допринесе в достатъчна степен за ограничаване на продължителността на лечението, тъй като няма да предотврати предписването на няколко опаковки, нито повтарянето на рецепти от множество лекари, което е проблем от особена важност с оглед на установения риск от лекарствена зависимост. PRAC отбеляза също нивото на неспазване на правилата, наблюдавано в Германия, въпреки липсата на пакет от 120 таблетки.

Счита се също, че възможността за получаване на рецепта от множество лекари, заедно с необходимостта от дългосрочно лечение на затлъстяване и възможността за зависимост, също възпрепятстват възможната ефективност на предложената карта на пациент.

PRAC обсъди също възможността за прилагане на форма на контролирана система за доставка, но като се имат предвид умерените временни ползи от краткосрочното лечение с амфепрамон, се счита, че тя не е пропорционална. Изразени са и опасения по отношение на осъществимостта на изпълнението на такава програма.

Като цяло PRAC поддържа становището си, че не могат да бъдат идентифицирани осъществими мерки, които да гарантират достатъчно ефективно свеждане до минимум на рисковете, свързани с лечението с продукти, съдържащи амфепрамон, по-специално рисковете от БАХ, сърдечносъдово/мозъчносъдово заболяване и от зависимост, злоупотреба и поносимост.

В този контекст, ако бъде разрешена по-нататъшна проверка на липсата на ефективност на предложените мерки за свеждане на риска до минимум чрез допълнителни проучвания, това би продължило да излага пациентите на риск от сериозни нежелани реакции, което се счита за неприемливо.

Медицинска необходимост

Въпреки че се признава, че наличието на различни варианти за лечение е предимство във всяка област на заболяването, включително за управление на теглото, PRAC отбелязва, че в настоящите насоки за лечение на затлъстяване не се споменава амфепрамон и че през последните години в ЕС са на разположение няколко фармакологични лекарствени форми за управление на теглото, включително перорални форми. PRAC счита, че отнемането на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи амфепрамон, няма да доведе до незадоволени медицински нужди.

Заклучение относно съотношението полза/риск след процедурата по преразглеждане

С оглед на невъзможността за свеждане до минимум в достатъчна степен на рисковете, свързани с лечението с продукти, съдържащи амфепрамон, PRAC поддържа своето заключение, че рисковете надвишават умерените временни ползи от съмнителна клинична значимост на амфепрамон като допълващо лечение към храненето при пациенти със затлъстяване и ИТМ от 30 kg/m² или повече, които не са се повлияли само от подходяща схема на намаляване на теглото.

PRAC не може да определи условия, които, ако бъдат изпълнени в бъдеще, биха показали положително съотношение полза/риск за тези продукти в определена популация пациенти. В резултат на това PRAC препоръчва отмяна на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи амфепрамон.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за лекарствената безопасност на лекарствените продукти, съдържащи амфепрамон.
- PRAC преразглежда всички налични данни във връзка с опасенията за безопасността на белите дробове, сърцето, мозъчносъдовите заболявания, невропсихиатричните заболявания, лекарствената зависимост и употребата по време на бременност, както и ефективността на въведените мерки за свеждане на риска до минимум в контекста на ефикасността на амфепрамон при пациенти със затлъстяване. Това включва отговорите, подадени от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) в писмен вид и по време на устните обяснения, резултатите от две обсервационни проучвания, проведени на немски и датски бази данни в областта на здравеопазването, мненията, изразени от група независими експерти, както и основанията за преразглеждането, представени от ПРУ.
- PRAC отбелязва, че проучванията в подкрепа на ефекта на амфепрамон за намаляване на теглото се характеризират със сериозни ограничения, и счита, че клиничната значимост на скромната и временната загуба на тегло, наблюдавана при амфепрамон, е под въпрос в контекста на необходимостта от дългосрочно поддържане на загубата на тегло при пациенти със затлъстяване.
- PRAC заключава, че наличните понастоящем данни не променят рисковете, установени по-рано от CPMP, като резултат от преразглеждане по член 12 от Директива 75/319/ЕЕО на Съвета, които да бъдат свързани с лечението с амфепрамон.
- PRAC отбелязва резултатите от обсервационните проучвания и информацията от спонтанни съобщения след разрешаването, показващи неприемливо ниво на неспазване на настоящите мерки, насочени към свеждане до минимум на рисковете от лечение с

амфепрамон при пациенти с по-висок риск от развитие на нежелани лекарствени реакции и рискове, за които е известно, че се увеличават с продължителността на лечението. PRAC счита, че това поражда важни опасения, свързани с общественото здраве.

- Поради това PRAC заключава, че тези мерки не са ефективни за адекватно намаляване на рисковете от лечение с амфепрамон.
- PRAC обсъди възможността за прилагане на допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска и заключи, че нито една осъществима и пропорционална мярка не може да гарантира ефективно свеждане до минимум на рисковете, свързани с лечението с продукти, съдържащи амфепрамон, по-специално по отношение на рисковете от белодробна артериална хипертония, сърдечносъдови и мозъчносъдови заболявания, както и на зависимост, злоупотреба и поносимост.
- Поради това PRAC заключава, че рисковете надвишават умерените временни ползи от амфепрамон като допълващо лечение към храненето при пациенти със затлъстяване и ИТМ от 30 kg/m² или повече, които не са се повлияли само от подходящ режим на намаляване на теглото.
- Освен това PRAC не успя да установи каквото и да е условие, изпълнението на което би показало положително съотношение полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи амфепрамон, в определена популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе PRAC заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи амфепрамон, вече не е благоприятно и съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО следва да се отмени.

Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи амфепрамон, е неблагоприятно. Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, съдържащи амфепрамон.