

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

I den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning (PSUR) for perioden 23.12.2005-1.6.2020 blev der indberettet tilfælde af alvorlige hjerteklapsygdomme, pulmonal hypertension og off label-anvendelse (længere varighed og/eller højere dosis end anbefalet samt anvendelse under graviditet). På baggrund af de kendte alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved denne terapeutiske klasse gav disse anledning til alvorlige betænkeligheder med hensyn til effektiviteten af de iværksatte risikominimeringsforanstaltninger, og Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) fandt, at det var nødvendigt at foretage yderligere undersøgelser af alle tilgængelige data om lægemidler indeholdende amfepramon, både hvad angår sikkerhed og virkning. På baggrund af ovennævnte alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder og usikkerheden med hensyn til den kliniske relevans af den beskudne virkning af korttidsbehandling med lægemidler indeholdende amfepramon til behandling af fedme gav den rumænske lægemiddelstyrelse (ANMDMR) udtryk for betænkeligheder med hensyn til benefit/risk-forholdet for disse lægemidler.

Den 25. januar 2021 indledte Rumænien en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på grundlag af data fra lægemiddelovervågning og anmodede PRAC om at vurdere ovenstående betænkeligheders betydning for benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende amfepramon og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog den 27. oktober 2022 en anbefaling, der blev revideret den 7. november 2022 og derefter gennemgået af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Amfepramon tilhører den farmakoterapeutiske gruppe "Centralt virkende lægemidler mod fedme (ATC-kode A08AA03)". Det er et sympatomimetisk stof med indirekte virkning, der tilhører gruppen af anoreksika. I EU er det på nuværende tidspunkt godkendt i Danmark, Tyskland og Rumænien som tillægsbehandling til diæt hos voksne og hos børn fra 12 eller 15 år med fedme og et BMI (kropsmasseindeks – et mål for en persons vægt i forhold til højde) på 30 kg/m² eller derover, som ikke har responderet på et passende vægtreducerende regime alene.

Fedme er en kronisk, livslang metabolisk sygdom, hvis behandling er baseret på adfærdsændringer, diæt og motion, med eller uden farmakoterapi eller bariatrisk kirurgi, med det formål at tabe vægt og mindske risikofaktorer. De vigtigste mål med vægtkontrol er at reducere legemsvægten og opretholde en lavere legemsvægt for at opnå kardiovaskulære, metaboliske og generelle sundhedsmæssige fordele.

PRAC gennemgik alle tilgængelige data vedrørende de sikkerhedsmæssige betænkeligheder med hensyn til pulmonale, kardiale, cerebralkulære og neuropsykiatriske sygdomme, lægemiddelfafhængighed og anvendelse under graviditet samt vedrørende effektiviteten af de iværksatte risikominimeringsforanstaltninger i forbindelse med virkningen af amfepramon. Dette omfattede ikke-kliniske data, kliniske data og data fra spontane indberetninger og fra litteraturen, men resultater fra to studier, hvor der blev anvendt henholdsvis data fra primær pleje fra Tyskland (udført af EMA) og fra Danmark (udført af Lægemiddelstyrelsens dataanalysecenter (DAC)). Synspunkterne hos en gruppe uafhængige eksperter blev også taget i betragtning (ad hoc-ekspertgruppen).

PRAC bemærkede, at de foreliggende studier af virkningen viser et beskedent, kortvarigt vægttab (gennemsnitligt vægttab i forhold til startvægt på 3,8 %) ved behandling med amfepramon i forhold til placebo efter 12 uger. Disse studier har imidlertid store begrænsninger. PRAC fandt, med støtte fra ad hoc-ekspertgruppen, at der manglede data fra randomiserede kliniske studier, der vurderede virkningen af 12 ugers behandling med amfepramon på vægttab i forhold til placebo. Det blev bemærket, at de foreliggende data ikke opfyldte de nuværende kriterier for påvisning af virkningen af

lægemidler til vægtkontrol. Selv om der kan opnås vægttab efter 12 ugers behandling med amfepramon, viser de begrænsede tilgængelige data desuden en vægtøgning efter behandlingens ophør, hvilket tyder på, at dette måske ikke har nogen langvarig klinisk fordel med hensyn til legemsvægt og i et program til behandling af fedme. PRAC og ad hoc-ekspertgruppen fandt den kliniske relevans af det marginale og midlertidige vægttab, der blev observeret ved behandling med amfepramon, tvivlsomt set på baggrund af behovet for opretholdelse af vægttab på lang sigt hos patienter med fedme. De bemærkede endvidere, at amfepramon ikke er nævnt i de nuværende retningslinjer for behandling af fedme.

Ad hoc-ekspertgruppen anerkendte behovet for yderligere behandling af fedme hos voksne. Dette fik nogle eksperter til at mene, at der kan være situationer og sygdomme, hvor korttidsbehandling med amfepramon, ud over diæt, fysisk aktivitet og livsstilsændringer, kan give et indledende vægttab, som kan motivere patienter med fedme til at fortsætte med disse livsstilsændringer eller andre behandlinger til at opretholde den lavere vægt. Ad hoc-ekspertgruppen kunne dog ikke definere en patientpopulation, som kan have særlig fordel af en sådan behandling, eller hvor amfepramon ville opfylde et ellers uopfyldt behov. Eksperterne bemærkede, at flere andre behandlingsmuligheder var blevet tilgængelige efter amfepramon, og at disse er baseret på data fra veltilrettelagte kliniske undersøgelser, der påviste et betydeligt klinisk relevant vægttab og en acceptabel sikkerhedsprofil. Nogle af disse er også egnede til fedmepatienter med risikofaktorer for kardiovaskulære sygdomme.

I 1996 konkluderede Udvalget for Farmaceutiske Specialiteter under Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering (EMEA CPMP, senere erstattet af EMA CHMP) som resultat af en gennemgang i henhold til artikel 12 i Rådets direktiv 75/319/EØF, at en epidemiologisk undersøgelse havde vist, at indtagelse af anoreksika er en risikofaktor for udvikling af pulmonal arteriel hypertension, og at brugen af anoreksika i høj grad er forbundet med en øget risiko for denne bivirkning. Det blev endvidere konkluderet, at langtidsbehandling er forbundet med en risiko for farmakologisk tolerance, afhængighed og abstinenssyndrom. I betragtning af disse alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder var behandlingsvarigheden begrænset til 4-6 uger og højst 3 måneder. Indikationen blev også begrænset til tillægsbehandling til diæt hos patienter med fedme og et BMI på $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, som ikke har responderet på et passende vægtreducerende regime alene. Kontraindikationerne i tilfælde af pulmonal arteriel hypertension, svær arteriel hypertension, kardiovaskulær eller cerebralvaskulær sygdom, psykiatriske lidelser, herunder anoreksi og depression, tilbøjelighed til medicinmisbrug og kendt alkoholisme blev inkluderet samt i kombination med andre centralt virkende anoreksika (også på grund af øget risiko for potentielt dødelig pulmonal arteriel hypertension).

PRAC bemærkede, at resultaterne af DAC-studiet tydede på en højere risiko for pulmonal hypertension (PH), herunder pulmonal arteriel hypertension (PAH), og for hjertesygdomme hos patienter, der blev behandlet med amfepramon, sammenlignet med kontrolkohorten. Desuden døde flere af de patienter, der blev behandlet med amfepramon, af hjertesygdomme (myokardieinfarkt var hovedårsagen til dødsfald) end patienter i kontrolgruppen.

Det blev anerkendt, at disse resultater blev opnået hos grupper, hvor der ikke var overensstemmelse med BMI. I betragtning af, at fedme er en risikofaktor for visse undertyper af pulmonal hypertension og for kardiale sygdomme blev der udført en undergruppeanalyse ved hjælp af ICD-koder, der blev anset for repræsentative for fedme. Fedme er imidlertid ikke en kendt risikofaktor for PAH, hvilket også blev bemærket af de uafhængige eksperter, der blev hørt under proceduren. I denne analyse blev der ikke fundet nogen statistisk forskel i risikoen for henholdsvis PH, herunder PAH, og hjertesygdom mellem de to kohorter. Der blev også udført en undergruppeanalyse hos en undergruppe af patienter med komorbiditet, hvor resultaterne var forskellige, med odds-ratios, der gik i forskellige retninger, men uden at have statistisk signifikans. PRAC fandt, at disse analyser var begrænset af undergruppernes lille stikprøvestørrelse, men også af, at undergrupperne sandsynligvis ikke var repræsentative og kunne være blevet konfunderet på anden vis. Navnlig for den undergruppe af

patienter, der er blevet diagnosticeret med fedme eller komorbiditet på et hospital, forventes dataene at være ufuldstændige, da fedme, hyperkolesterolæmi og diabetes ofte diagnosticeres uden for en hospitalssammenhæng og kun kodes, hvis det er relevant for hospitalsopholdet. PRAC fandt derfor, at der bør udvises forsigtighed ved ekstrapolering af disse resultater til hele kohorten af patienter, der behandles med amfepramon.

Derudover blev kohorter analyseret i en undergruppe af patienter, der fik anden vægttabsmedicin, dvs. efedrin, orlistat, dexfenfluramin, som en yderligere indikator for fedme. Denne analyse forventes ikke at have samme problem med hensyn til diagnosekodens fuldstændighed, og selv om der kun blev indsamlet data om ordinerede lægemidler, anså PRAC det for at være det mest pålidelige datasæt blandt undergruppeanalyserne. Disse analyser underbygger ikke fedme som en vigtig konfounder.

I lyset af de identificerede begrænsninger og i betragtning af, at der ikke var tale om en verificerende undersøgelse, kunne det ikke forventes, at studiet ville kunne bekræfte risiciene statistisk. De fleste punkttestimater er imidlertid højere end 1, og PRAC mener derfor, at resultaterne næppe kan tilskrives tilfældighed. Overordnet set fandt PRAC på baggrund af den kendte risiko for PAH ved anoreksika, at resultaterne yderligere underbyggede alvoren af disse betænkeligheder med hensyn til amfepramon, og pegede på, at risikoen fortsat var til stede trods de foranstaltninger, der blev gennemført i 1996.

I DAC-studiet blev det også konstateret, at brug af amfepramon før eller under graviditet var forbundet med kardiomyopati ved fødslen og, når det blev anvendt før graviditet, med medfødte misdannelser generelt. I denne analyse er virkningen af fedme som konfounder imidlertid ikke blevet vurderet.

Trods den forventede underrapportering er der indberettet et relevant antal tilfælde siden gennemførelsen af risikominimeringsforanstaltningerne, hvilket bekræfter de kendte sikkerhedsmæssige betænkeligheder med hensyn til pulmonale, kardiale, cerebrale vaskulære og neuropsykiatriske sygdomme og peger på, at risiciene ikke er blevet tilstrækkeligt imødegået. Samme opfattelse havde ad hoc-ekspertgruppen. Data fra litteraturen siden 1996 har bekræftet, at risikoen for PAH stiger i takt med længere behandlingsvarighed, i det mindste for fenfluramin. PRAC konkluderede, at disse data, sammenholdt med data fra case-rapporter, litteraturen og DAC-studiet, bekræftede relevansen af denne klasseeffekt for sympatomimetiske anoreksika, herunder amfepramon.

De to studier, hvor der er anvendt data fra primær pleje fra Danmark og Tyskland, har trods de anerkendte begrænsninger vist en uacceptabel grad af manglende overholdelse af de iværksatte risikominimeringsforanstaltninger. Der blev observeret et uacceptabelt anvendelsesniveau ud over 3 måneder i begge studier (13,6 % og ca. 12 %), selv om der er tale om en kritisk foranstaltning til minimering af risikoen for PAH og risikoen for afhængighed. I spontane indberetninger blev der identificeret anvendelse i kombination med andre centralt virkende anoreksika samt hos patienter med tilbøjelighed til medicinmisbrug og kendt alkoholisme, hvilket ligeledes medførte, at patienterne havde større risiko for PAH og afhængighed. Patienter med tidligere eller nuværende kardiovaskulær sygdom eller svær arteriel hypertension samt psykiatriske lidelser har større risiko for at udvikle dermed forbundne bivirkninger. Det er derfor også betænkeligt, at der i studiet, hvor der blev anvendt data fra Tyskland, blev identificeret et anvendelsesniveau på ca. 4 % hos patienter med kardiovaskulære sygdomme, og 26-30 %, når anvendelse af lægemidlet til patienter med hypertension også blev taget i betragtning (svær hypertension er en kontraindikation), mens der også blev indberettet tilfælde hos patienter med kardiovaskulære sygdomme og psykiatriske lidelser. I studiet, hvor der blev anvendt data fra Danmark, blev der desuden identificeret et anvendelsesniveau på 1,5 % hos gravide kvinder (hvoraf 9 %, efter 1997, var i andet og tredje trimester), og der blev indberettet tilfælde hos gravide patienter, på trods af at amfepramon ikke må anvendes under graviditet, da det ikke kan udelukkes, at der er en risiko for det ufødte barn.

I betragtning af den betydelige grad af manglende overholdelse af de iværksatte risikominimeringsforanstaltninger konkluderede PRAC, at disse ikke var effektive til i tilstrækkelig grad at minimere risiciene ved behandling med lægemidler indeholdende amfepramon.

Under hensyntagen til ad hoc-ekspertgruppens synspunkter overvejede PRAC muligheden for at ændre produktinformationen, indføre oplysningsmateriale som f.eks. en tjekliste for ordinerende læger og et patientkort, fjerne pakninger med tabletter til behandling i længere tid end 30 dage, anbefale, at muligheden for at forny recepter og for e-recepter forhindres på nationalt plan for at øge bevidstheden om risiciene og de dermed forbundne minimeringsforanstaltninger samt sikre regelmæssige lægebesøg, så lægen kan revurdere egnetheden af behandlingen med amfepramon for sin patient. PRAC fandt imidlertid, at risiciene ved behandling med amfepramon og de dermed forbundne risikominimeringsforanstaltninger længe har været velkendt i det medicinske samfund, hvilket afspejles i den medicinske og videnskabelige litteratur. PRAC fandt derfor, at yderligere formidling af velkendte oplysninger ikke ville have væsentlig betydning for ordineringen. PRAC bemærkede endvidere, at selv om de aktuelt tilgængelige pakker tillader en maksimal behandlingsvarighed på 4 måneder med efterfølgende ordinationer, så syntes en overskridelse på 1 måned, på baggrund af de observerede brugsmønstre, ikke at være det, der lå til grund for langvarig brug. Desuden vil en begrænsning af pakningsstørrelsen ikke forhindre patienter i at få recepter fra flere læger, navnlig i betragtning af risikoen for lægemiddelfafhængighed. En anden sandsynlig årsag til det observerede anvendelsesmønster i form af anvendelse i længere tid end anbefalet er fedmes kroniske karakter, som kræver langtidsbehandling. Patienter og ordinerende læger kan derfor tilstræbe at forlænge behandlingen i længere tid end de godkendte 3 måneder. Både potentialet for afhængighed og behovet for langtidsbehandling af fedme anses derfor for at være væsentlige begrænsende faktorer for effektiviteten af yderligere risikominimeringsforanstaltninger. PRAC drøftede også muligheden af at gennemføre et program for kontrolleret adgang som en form for kontrolleret forsyningssystem, men nogle medlemsstater gav udtryk for betænkeligheder med hensyn til gennemførligheden af et sådant program i betragtning af de mange forskellige sundhedspersoner, der er involveret i ordinerer og levering af amfepramon. Endelig fandt PRAC, at det i betragtning af amfepramons beskedne midlertidige virkning ikke ville være forholdsmæssigt at indføre et sådant program for denne behandling.

Samlet set kunne PRAC ikke identificere gennemførlige foranstaltninger, der kunne sikre effektiv minimering af risiciene ved behandling med lægemidler indeholdende amfepramon, navnlig risikoen for PAH, kardio-/cerebralvaskulær sygdom og for afhængighed, misbrug og tolerance.

Da det ikke er muligt i tilstrækkelig grad at minimere risiciene ved behandling med lægemidler indeholdende amfepramon i tilstrækkelig grad, konkluderede PRAC, at risiciene opvejer de beskedne midlertidige fordele ved tvivlsom klinisk relevans af amfepramon som tillægsbehandling til diæt hos patienter med fedme og et BMI på 30 kg/m² eller derover, som ikke har reageret på et passende vægtreducerende regime alene.

PRAC bemærkede også ad hoc-ekspertgruppens synspunkt om, at data om sikkerheden på lang sigt (2 år) ved oprettelse af registre ville være nyttige til at adressere sikkerhedsmæssige betænkeligheder med hensyn til kardiovaskulære sygdomme og PAH, og overvejede, om yderligere undersøgelser kunne give yderligere evidens med henblik på at beskrive virkningen af og sikkerheden ved amfepramon yderligere. På baggrund af de konstaterede sikkerhedsmæssige betænkeligheder, navnlig i forbindelse med anvendelse i mere end tre måneder, blev det imidlertid ikke anset for gennemførligt at fastlægge betingelser for kontrol af patienternes sikkerhed i et langsigtet klinisk forsøg, der opfylder de gældende standarder. Selv under de kontrollerede rammer for kliniske undersøgelser, hvor patienterne kan overvåges tæt, er det tvivlsomt, om bivirkninger, der er forbundet med amfepramon såsom slagtilfælde eller afhængighed, kan forebygges. For at udelukke risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) er det nødvendigt med store undersøgelser. I betragtning af PAH's

sjældenhed er det desuden usandsynligt, at sygdommen vil blive påvist i kliniske undersøgelser. Desuden ville ikke-interventionelle sikkerhedsstudier ikke gøre det muligt at generere de nødvendige data til påvisning af et positivt benefit/risk-forhold, navnlig i betragtning af den begrænsede tilgængelighed af yderligere databaser og typen af registrerede data (f.eks. manglende BMI-data). PRAC kunne derfor ikke identificere betingelser, der, hvis de blev opfyldt i fremtiden, kunne påvise et positivt benefit/risk-forhold for disse lægemidler hos en defineret patientpopulation.

PRAC anbefaler derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende amfepramon.

Revurderingsprocedure

Efter vedtagelsen af PRAC's anbefaling i juni 2022 anmodede indehaverne af markedsføringstilladelser, Artegodan og Temmler Pharma, om revurdering af PRAC's anbefaling vedrørende artikel 31-indbringelsesproceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EC som følge af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler indeholdende amfepramon.

PRAC gennemgik de detaljerede begrundelser, som indehaverne af markedsføringstilladelser havde fremsendt i forbindelse med denne revurderingsprocedure, og de videnskabelige data, der lå til grund for disse begrundelser. De er beskrevet nedenfor:

Sikkerhed

Risiko for pulmonal hypertension/PAH og hjerteklapsygdom i litteraturen og spontane indberetninger

Hvad angår litteraturdata, fandt PRAC, at SNAP-studiet (det epidemiologiske studie, der omfattede patienter behandlet med amfepramon, og som blev offentliggjort efter 1996, og hvor risikoen for PAH fandtes at være en klasseeffekt med anoreksika, herunder amfepramon), ikke omfattede et tilstrækkeligt antal patienter behandlet med amfepramon (5 eller færre i hver gruppe) til at påvise en risiko for PAH specifikt med disse lægemidler (Rich, 2000)³. På grundlag af IPPHS-studiet var det desuden allerede blevet fastslået, at risikoen for PAH steg hos patienter, der blev behandlet med anoreksika i mere end tre måneder. I SNAP-studiet blev kun behandlingsvarigheder på mere end 6 måneder kumulativt sammenlignet med behandlingsvarigheder på mindre end 6 måneder, og der blev fundet yderligere evidens for den stigende PAH-risiko ved længere varigheder af behandling med anoreksika. Dette nyere studie (SNAP) giver derfor ikke sikkerhed for risikoen for PAH ved behandling med amfepramon generelt eller for så vidt angår kumulativ anvendelse i mindre end 6 måneder. Desuden blev den offentliggjorte case-rapport om PAH hos en patient med en BMPT2-mutation, men uden andre risikofaktorer, anset for at underbygge en mulig additiv virkning af amfepramon i udviklingen af PAH hos patienter med sådanne mutationer.

Hvad angår spontane indberetninger, anerkendes det, at der er indberettet et lille antal tilfælde af PH og hjerteklapsygdom, men dette er ikke uventet. PAH er en sjælden sygdom, hvor diagnosen ofte forsinkes på grund af ikke-specifikke symptomer og tegn (f.eks. ofte ukorrekt tilskrevet alder eller andre sygdomme). Desuden kan den muligvis lange tid til debut af PAH sammen med komorbiditeter og andre lægemidler (herunder for vægttab) hos denne patientpopulation hindre, at der er en sammenhæng med behandling med amfepramon, og det er derfor ikke uventet, at der ikke er nogen tilfælde, som vurderes med sikkerhed at være relateret til amfepramon. I den forbindelse bemærkes antallet af identificerede tilfælde af pulmonal hypertension (14), der involverede amfepramon, herunder tilfælde indberettet siden 1996 (12). Tilsvarende diagnosticeres lægemiddelfremkaldt hjerteklapsygdom hovedsagelig som følge af ekkokardiografiske ændringer, idet de kliniske symptomer

³ Rich S., Rubin L., Walker A.M., Schneeweiss S., Abenham L.: Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest. 2000;117(3):870-4.

først kommer senere, hvilket i betragtning af ovennævnte karakteristika for patientpopulationen og den anbefalede behandlingsvarighed kan hindre identifikation af mistænkte lægemidler. Selv om den hidtil foreliggende evidens ikke gør det muligt at udelukke eller bekræfte en årsagssammenhæng mellem hjerteklapsygdom og amfepramon, bemærkes derfor antallet af identificerede tilfælde relateret til hjerteklapsygdom (23), hvoraf de fleste blev indberettet efter 2000 (18), da dette var omfattet af en EU-gennemgang. Hjerteklapsygdom giver derfor fortsat anledning til alvorlige potentielle sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

På grund af de begrænsede spontant indberettede data, herunder underrapportering, er disse datakilder desuden ikke nyttige til at vurdere forekomsten af bivirkninger og er ikke tilstrækkelige til at bekræfte fraværet af visse sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

Fra et mekanistisk synspunkt gentog PRAC sin holdning om, at selv om det anses for usandsynligt, at ethcathinon kan udøve aktivitet på 5-HT_{2B}-receptoren, er den kliniske relevans af dette resultat uklar, da det stadig er muligt at inddrage andre biologiske signalveje, hvilket er velkendt i litteraturen. Selv om kendskabet til de mekanismer, der fører til forekomsten af PAH og hjerteklapsygdom, er steget i årenes løb, er de fremlagte ikke-kliniske data således ikke tilstrækkelige til at udelukke en årsagssammenhæng mellem amfepramon og PH/PAH eller en mulig forbindelse mellem amfepramon og hjerteklapsygdom.

PRAC var enig i, at fenfluramins og amfepramons farmakologiske virkning ikke er identisk, og at de virkninger, der hovedsagelig ses ved brug af fenfluramin, derfor muligvis ikke kan ekstrapoleres direkte til amfepramon, for så vidt angår en specifik farmakologisk mekanisme. I betragtning af de akkumulerede sikkerhedsdata specifikt for amfepramon i forbindelse med betænkelighederne ved denne klasse af lægemidler, herunder andre sympatomimetiske stoffer (f.eks. phenylpropanolamin), er de betænkeligheder, der blev identificeret som resultat af gennemgangen i 1996, imidlertid fortsat til stede.

Risiko for PAH og kardiovaskulære sygdomme i studierne i tyske og danske databaser

PRAC gennemgik resultaterne af to observationsstudier udført i tyske og danske sundhedsdatabaser. Retrospektive analyser af data fra eksisterende databaser, f.eks. elektroniske sundhedsdatabaser, er vigtige værktøjer til vurdering af sikkerhedsproblemer i en observationsmæssig sammenhæng. Der er dog også en række begrænsninger og udfordringer ved sådanne analyser. Disse skal behandles fra sag til sag afhængigt af den sygdomsmæssige sammenhæng, de foreliggende data og formålet med det gennemførte studie.

Resultaterne af observationsstudiet, der blev udført i den tyske sundhedsdatabase, viste ikke, at patienter, der indledte behandling med amfepramon, havde en højere forekomst af de valgte kardiovaskulære hændelser end patienter, der indledte behandling med orlistat. Der var imidlertid tale om en deskriptiv undersøgelse, der var begrænset til ikke-dødelige tilfælde. Selvom en vis konfundering ved indikationen kan reduceres ved at sammenligne med orlistat, kan resterende konfundering stadig påvirke resultaterne på grund af forskellige patientkarakteristika, hvilket der ikke i tilstrækkelig grad er blevet justeret for. Disse resultater betegnes da også som generelle hændelsesrater, mens amfepramon er kontraindiceret ved en række sygdomme, herunder sygdomme med forbindelse til underliggende kardiovaskulær sygdom, hvilket ikke er tilfældet med orlistat. Patienter, der behandles med orlistat, kan derfor have haft højere risiko for kardiovaskulære hændelser. Patienterne, der blev behandlet med orlistat, var ældre end de patienter, der blev behandlet med amfepramon (forskul på ca. 6 år gennemsnitligt og median), og der kan forekomme fedme eller andre vigtige forskelle i patientkarakteristikaene, som der ikke er blevet justeret for. Denne analyse synes derfor at have væsentlige begrænsninger. Resultaterne giver ikke mulighed for at afkræfte risikoen for kardiovaskulær sygdom (eller PAH) ved behandling med amfepramon.

I case-kontrolstudiet, hvor brugen af amfepramon i den danske sundhedsdatabase blev analyseret, blev der observeret en højere risiko for PH, herunder PAH, og for hjertesygdomme i den kohorte af patienter, der blev behandlet med amfepramon, sammenlignet med den kontrolkohorte, der aldrig fik ordineret dette lægemiddel. For at oplyse om mulig konfundering fra BMI, som er en risikofaktor for visse undertyper af PH og for kardiovaskulære sygdomme, men ikke en kendt risikofaktor for PAH, blev der foretaget undergruppeanalyser under anvendelse af tilgængelige variable, som blev anset for at være repræsentative indikatorer for BMI. Disse omfattede diagnosticering af fedme på et hospital, visse komorbiditeter og anden vægttabsmedicin. Mens der i amfepramon-gruppen blev fundet en $OR > 1$, hvilket pegede på en øget risiko for PH, herunder PAH, i undergruppeanalyserne ved behandling med anden vægttabsmedicin, selvom der ikke blev opnået statistisk signifikans, blev der ikke fundet nogen øget risiko for PH, herunder PAH, eller for hjertesygdom i de andre undergruppeanalyser. Det blev imidlertid fremhævet, at der var begrænsninger i disse undergruppeanalyser, herunder lille stikprøvestørrelse og mulig udvælgelsesbias for de undergrupper, der blev diagnosticeret med fedme eller dermed forbundne komorbiditeter, hvis sværhedsgrad eller varighed heller ikke blev taget i betragtning. Det er tvivlsomt, om alle de variable, der anvendes til undergruppeanalyserne, er (ens) indikatorer for BMI og dermed er et passende valg af mulige konfunderere. Det bemærkes endvidere, at studiet kun omfattede patienter, der var i live i opfølgingsperioden. Dette medførte sandsynligvis en immortalitetsbias, hvilket er en bekymring i forbindelse med fortolkningen af sammenlignende analyser. I dette tilfælde kunne det betyde, at de risici, der er forbundet med amfepramon, blev undervurderet. En yderligere begrænsning med hensyn til resultaterne vedrørende eventuelle hjertesygdomme ligger i de anvendte diagnosekoder, der, fordi de ikke er vægtede og fordi de anvendes sammen, kan have været for brede til, at der kunne opnås pålidelige resultater.

Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel ved sammenligning af risikoen for hændelser i forbindelse med behandling med amfepramon i mindre end eller mere end 90 dage, bortset fra risikoen for hjertesygdom, når man så på den fulde periode. Denne sammenligning bør dog fortolkes under nøje hensyntagen til potentielle konfunderere og den konservative definition af behandlingsperioden, som sandsynligvis undervurderede den langvarige anvendelse og derfor kan have påvirket resultaterne. Desuden blev der ikke taget hensyn til den kumulative behandlingsvarighed.

I lyset af de identificerede begrænsninger og i betragtning af, at der ikke var tale om en verificerende undersøgelse, kunne det ikke forventes, at studiet ville kunne bekræfte risiciene statistisk. Af samme grund er det ikke muligt at afvise disse risici på grundlag af disse data. Det er almindeligt kendt, at den manglende statistiske signifikans, for så vidt angår en undersøgt sammenhæng, ikke udgør evidens for manglende sammenhæng. Dette er især vigtigt for sikkerhedsendepunkter. Den påstand, at elimineringen af en signifikant forbindelse efter stratificering bør medføre, at mistanken om årsagssammenhæng afvises, kan derfor ikke godtages. PRAC fastholdt sit synspunkt om, at da de fleste punktestimater for PH, herunder PAH, er højere end 1, kan resultaterne næppe tilskrives tilfældighed. PRAC fastholdt sin konklusion om, at resultaterne overordnet set på baggrund af den kendte risiko for PAH ved behandling med anoreksika yderligere underbyggede alvoren af denne betænkelighed ved amfepramon, og pegede på, at risikoen fortsat er til stede trods de foranstaltninger, der blev gennemført i 1996.

Manglende overholdelse af produktinformationen

PRAC var enig i, at der ud fra spontane indberetninger var identificeret tilfælde, der viste potentielt skadelig off label-brug af amfepramon.

Observationsstudiet, der blev udført i den tyske sundhedsdatabase, tyder på en vedvarende manglende overholdelse af produktinformationen, som i de seneste år har ligget på ca. 12 %.

Behandlingens varighed blev estimeret ud fra den ordinerede daglige dosis eller, hvor oplysningen var tilgængelig, antallet af tabletter i pakningen for den specifikke formulering og antallet af ordinerede pakninger. Det anerkendes, at det daglige antal tabletter i denne analyse manglede hos de fleste patienter, og for disse blev det mediane antal tabletter (1 tablet dagligt) imputeret. Selv om ca. en tredjedel af de amfepramonformuleringer, der er solgt i Tyskland siden 1998, er tabletter på 25 mg, der skal tages tre gange dagligt, svarede dette i studiet til mindre end 3 % af ordinationerne, og risikoen for en overvurdering af behandlingsvarigheden med denne imputation var derfor lav. Nogle følsomhedsanalyser blev foretaget med det maksimale daglige antal tabletter registreret i datasættet, selv om dataene ikke indikerer, at dette kan være en almindeligt anvendt dosis og derfor i høj grad undervurderer behandlingens varighed. En analyse af "varigheden af kontinuerlig behandling" gav en maksimal forskel på 365 dage mellem ordinationerne, således at de kunne betragtes som en del af samme periode. Ved hjælp af disse resultater fik PRAC snarere viden om, at der var periodisk brug over længere perioder. Navnlig blev 39,5 % af patienterne behandlet med amfepramon med mellemrum igennem flere år. Samlet set fastholdt PRAC, at selvom begrænsningerne anerkendes, anses disse ikke for at have væsentlig betydning for dataene, der fortsat er gyldige for den observerede population, med de angivne forbehold.

I dette studie steg det absolutte antal patienter med tidligere kardiovaskulære sygdomme, der blev behandlet med amfepramon, i den undersøgte periode. Endelig kan de tekniske begrænsninger i patientopfølgningen i databasen have ført til en undervurdering af behandlingsvarigheden eller forekomsten af tidligere tilfælde af de udvalgte hændelser.

DAC-studiet angiver også, at 13,6 % af patienterne, efter gennemførelsen af risikominimeringsforanstaltningerne i 1996, blev behandlet med amfepramon i længere tid end den maksimale anvendelsesvarighed, mod 14,9 % under hele studiet. I dette studie blev to indløste recepter talt som en del af samme behandlingsperiode med en buffer på en uge mellem den sidste tablet på en recept og den næste, der blev indløst, hvilket blev betragtet som en ikke-konventionel konservativ tilgang, som sandsynligvis førte til vilkårlig opdeling af forbundne behandlingsperioder, og derfor blev disse tal anset for sandsynligvis at undervurdere den manglende overholdelse af den maksimale anbefalede behandlingsvarighed. Fortolkningen af gentagne behandlingsperioder, der afbrydes af korte perioder, skal også ses i et sikkerhedsmæssigt perspektiv. Dette illustreres af, at patienter ofte har mere end én behandlingsperiode (gennemsnitligt antal behandlinger pr. patient: 4,6, median: 2), og at mediantiden mellem alle behandlingsperioder er 39 dage.

I dette studie blev der også rapporteret om brug under graviditet (1,5 %, heraf 9 %, efter 1997, i andet og tredje trimester), selv om disse lægemidler ikke må anvendes under graviditet, da det ikke kan udelukkes, at der er en risiko for det ufødte barn.

Det blev bemærket, at analysen var baseret på antallet af indløste recepter og ikke tog hensyn til, om de ordinerede tabletter blev taget. Dette er en almindelig usikkerhed i denne type analyse. I betragtning af andre aspekter af undersøgelsesdesignet såsom den anvendte konservative definition af behandlingsperiode anses dette imidlertid for at have begrænset virkning, og PRAC fastholdt sin holdning om, at anvendelsesgraden ud over den anbefalede behandlingsvarighed snarere er undervurderet.

PRAC var enig i, at omfanget af off label-anvendelse altid bør vurderes i forhold til de risici, der kan være forbundet hermed. PRAC bemærkede, at det i disse to observationsstudier ikke var muligt at foretage en vurdering af risikoen for kardiovaskulær sygdom og PH/PAH som følge af manglende overholdelse af produktinformationen, til dels på grund af data om vigtige patientkarakteristika. Disse data kan derfor hverken yderligere bekræfte eller afkræfte disse risici som følge af off label-anvendelse. Risiciene er imidlertid tidligere blevet påvist, og der er fortsat indberetninger om tilfælde, herunder fra patienter, der er blevet behandlet med amfepramon i længere tid end godkendt.

Forekomsten af afhængighed var ikke omfattet af disse studier, men denne risiko er tidligere blevet fastslået, og anvendelse i længere perioder end anbefalet kan også afspejle risikoen for afhængighed af amfepramon. I betragtning af de kendte alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved pulmonale, kardio-/cerebraltaskulære, neuropsykiatriske sygdomme og afhængighed fastholdt PRAC generelt det synspunkt, at resultaterne af disse studier sammen med oplysninger fra spontane indberetninger (dvs. patienter, der anvender lægemidlet under manglende overholdelse af de risikominimeringsforanstaltninger, der blev indført i produktinformationen i 1996), indikerer en uacceptabel grad af manglende overholdelse af produktinformationen med hensyn til behandlingsvarighed og sygdomme, for hvilke amfepramon er kontraindiceret.

I Rumænien er amfepramon ligesom i Danmark opført på listen over euforiserende stoffer. I Rumænien udleveres disse stoffer kun fra apoteker på en særlig recept, men der er ikke indført nogen streng overvågning for at begrænse antallet af recepter til én patient. I Danmark skal apoteker og medicindepoter indberette de årlige mængder, der er modtaget, sendt og er på lager. PRAC bemærkede, at der ikke foreligger ordinerings- eller anvendelsesdata for Rumænien. Da salgsdata ikke kan indeholde ordineringsoplysninger, kan overholdelsen af produktinformationen ikke vurderes på grundlag af salgsdata. Selv om resultaterne af observationsstudierne ikke direkte kan ekstrapoleres til Rumænien, kan der antages at være sammenlignelige niveauer af manglende overholdelse i betragtning af de foranstaltninger, der er indført i begge medlemsstater. Som konklusion fastholdt PRAC, at de samlede data for manglende overholdelse af den godkendte anvendelse giver anledning til betænkeligheder med hensyn til effektiviteten af de iværksatte risikominimeringsforanstaltninger.

Virkning

PRAC var enig og fastholdt sit synspunkt om, at de tilgængelige studier, der var fremlagt til underbygning af virkningen, viste en gennemsnitlig forskel på 3,8 % mellem amfepramon og placebo, hvad angår væggtab efter 12 uger. Selvom det ikke forventes, at disse studier ville være blevet udført i overensstemmelse med gældende standarder, er det vigtigt at undersøge udformningen og gennemførelsen af studierne for at forstå styrkerne og usikkerhederne med hensyn til virkningsdata. De begrænsninger, som PRAC tidligere har bemærket i forbindelse med disse undersøgelser, er fortsat gældende, herunder lille stikprøvestørrelse, ringe beskrivelse af forsøgspopulationerne og af overholdelse af behandlingen, samling af resultater for heterogen population (f.eks. med hensyn til BMI og komorbiditeter). Det bemærkes også, at ad hoc-ekspertgruppen fremhævede manglen på tilstrækkeligt pålidelige data fra randomiserede kliniske undersøgelser, der sammenlignede væggtab med korttidsbehandling med amfepramon med placebo.

PRAC bemærkede, at selvom den observerede væggtøgning efter behandlingsophør ikke er uventet, er der ikke tilstrækkelig klinisk evidens til at underbygge påstandene om, at der er situationer, hvor indledende behandling med en appetithæmmer i 3 måneder kan anses for at være til gavn for en patient med fedme som led i et omfattende væggtabsprogram, eller hvor behandling med et andet fedmeprodukt skal seponeres på grund af intolerance, og navnlig er der ingen data til at identificere den eller de patientgrupper, der kan opnå sådanne fordele. Det blev også bemærket, at der manglede data om den påståede virkning af amfepramon hos patienter med "emotional eating", som ville blive tilskyndet af amfepramon til at begynde og fortsætte en kaloriefattig kost og tage sig gennem adfærdssændringer. Dette synspunkt blev delt af ad hoc-ekspertgruppen.

Overordnet er den kliniske relevans af korttidsbehandling med amfepramon fortsat tvivlsom.

Risikominimeringsforanstaltninger

PRAC bemærkede, at muligheden for at indføre yderligere risikominimeringsforanstaltninger generelt vurderes i hvert enkelt tilfælde. Ved denne vurdering tages der hensyn til de sikkerhedsmæssige

betænkkeligheders karakter i forhold til lægemidlets risk/benefit-forhold, patientens terapeutiske behov for lægemidlet, målpopulationen og de krævede kliniske tiltag samt de overvejede foranstaltningers potentielle effektivitet, gennemførlighed og proportionalitet.

PRAC reflekterede desuden over ordinerende lægers og andre lægers kendskab til risiciene ved amfepramon. Selv om lægemidler indeholdende amfepramon var blevet genindført i nogle medlemsstater efter annullationen af Kommissionens beslutning af 09.03.2000, har den publicerede medicinske litteratur aldrig afkræftet de velkendte risici ved behandling med amfepramon. Siden 1996 er de vigtigste risici desuden blevet beskrevet i produktinformationen for alle lægemidler indeholdende amfepramon, uagtet mindre uoverensstemmelser i produktinformationen for disse lægemidler. Enhver antagelse om, at genindførelsen på markedet ville være blevet opfattet som en afkræftelse af de kendte sikkerhedsmæssige betæneligheder, er derfor ubegrundet. Desuden er argumentet om, at alle kontraindikationer ville være vanskelige at huske for lægerne, ikke holdbart, da flere af dem beskriver sygdomme, der er forbundet med de overordnede sikkerhedsmæssige betæneligheder, hvad angår pulmonale, kardiovaskulære, cerebralvaskulære og neuropsykiatriske sygdomme, som længe har været kendt for denne klasse af lægemidler. Desuden forventes de ordinerende læger ikke udelukkende at støtte sig til deres hukommelse, når de ordinerer lægemidler.

I betragtning af den grad af manglende overholdelse, der er observeret i Danmark på trods af de trufne foranstaltninger, og behovet for langtidsbehandling for fedme, fastholdt PRAC, at de foreslåede ændringer af produktinformationen og yderligere information om de velkendte risici og dermed forbundne foranstaltninger via en tjekliste for læger og et direkte brev til sundhedspersoner ikke ville påvirke ordinationsvanerne nævneværdigt og dermed resultere i tilstrækkelig risikominimering.

PRAC var også enig i, at den foreslåede reduktion af pakningsstørrelsen ikke i tilstrækkelig grad ville bidrage til at begrænse behandlingsvarigheden, da den hverken ville forhindre ordinerer af flere pakker eller udstedelse af recepter fra flere læger, hvilket er særligt bekymrende i lyset af den konstaterede risiko for lægemiddelfafhængighed. PRAC bemærkede også den grad af manglende overholdelse, der var observeret i Tyskland på trods af den manglende tilgængelighed af pakningen med 120 tabletter.

Muligheden for at få recepter fra flere læger sammen med behovet for langtidsbehandling af fedme samt risikoen for afhængighed blev også anset for at hæmme den mulige effektivitet af det foreslåede patientkort.

PRAC havde også drøftet muligheden af at implementere en form for kontrolleret forsyningssystem, men i betragtning af de beskudne midlertidige fordele ved korttidsbehandling med amfepramon blev det ikke anset for at være forholdsmæssigt. Der blev også givet udtryk for bekymring med hensyn til gennemførligheden af et sådant program.

Overordnet fastholdt PRAC, at der ikke kunne identificeres nogen gennemførlige foranstaltninger, der kunne sikre tilstrækkeligt effektiv minimering af risiciene ved behandling med lægemidler indeholdende amfepramon, navnlig risiciene for PAH, kardio-/cerebralvaskulær sygdom og for afhængighed, misbrug og tolerance.

I denne sammenhæng vil muligheden for yderligere verificering af de foreslåede risikominimeringsforanstaltningers manglende virkning ved hjælp af yderligere studier fortsat bringe patienterne i risiko for alvorlige bivirkninger, hvilket ikke blev anset for acceptabelt.

Medicinsk behov

Selv om det anerkendes, at tilgængeligheden af forskellige behandlingsmuligheder er en fordel inden for alle sygdomsområder, herunder vægthkontrol, bemærkede PRAC, at de nuværende

behandlingsretningslinjer for fedme ikke nævner amfepramon, og at der i de senere år er kommet flere lægemidler til vægtkontrol, herunder orale formuleringer, i EU. PRAC fandt, at tilbagekaldelsen af markedsføringstilladelsen for lægemidler indeholdende amfepramon ikke ville medføre et uopfyldt medicinsk behov.

Konklusion vedrørende benefit/risk-forholdet efter revurderingsproceduren

Da det ikke er muligt i tilstrækkelig grad at minimere de risici, der er forbundet med behandling med lægemidler indeholdende amfepramon, fastholdt PRAC sin konklusion om, at risiciene opvejer de beskedne midlertidige fordele ved tvivlsom klinisk relevans af amfepramon som tillægsbehandling til diæt hos patienter med fedme og et BMI på 30 kg/m² eller derover, som ikke har responderet på et passende vægtreducerende regime alene.

PRAC kunne ikke identificere betingelser, hvor benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende amfepramon hos en defineret patientpopulation i fremtiden ville være positivt. PRAC anbefaler derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen for lægemidler indeholdende amfepramon.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC tog stilling til proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EC, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler indeholdende amfepramon.
- PRAC gennemgik alle tilgængelige data vedrørende de sikkerhedsmæssige betænkeligheder med hensyn til pulmonale, kardiale, cerebralkulære og neuropsykiatriske sygdomme, lægemiddelfølsomhed og anvendelse under graviditet samt vedrørende effektiviteten af de iværksatte risikominimeringsforanstaltninger i forbindelse med virkningen af amfepramon hos patienter med fedme. Dette omfattede de skriftlige svar og de mundtlige redegørelser fra indehaverne af markedsføringstilladelse, resultaterne af to observationsstudier udført i tyske og danske sundhedsdatabaser, synspunkterne fra en gruppe uafhængige eksperter samt begrundelserne for revurdering indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse.
- PRAC bemærkede, at de studier, der understøtter amfepramons evne til at reducere vægt, havde store begrænsninger, og fandt den kliniske relevans af det beskedne og midlertidige vægttab, der blev observeret ved behandling med amfepramon, tvivlsom på baggrund af behovet for at opretholde vægttabet på lang sigt for patienter med fedme.
- PRAC konkluderede, at de foreliggende data ikke ændrer de risici, som CPMP tidligere har påvist som resultat af en gennemgang i henhold til artikel 12 i Rådets direktiv 75/319/EØF, som forbindes med behandling med amfepramon.
- PRAC bemærkede, at resultaterne af observationsstudierne og oplysningerne fra spontane indberetninger efter markedsføring viser en uacceptabel grad af manglende overholdelse af de nuværende foranstaltninger, der har til formål at minimere risiciene ved behandling med amfepramon hos patienter med højere risiko for at udvikle bivirkninger, og de risici, der vides at øges med behandlingsvarigheden. PRAC fandt, at dette gav anledning til væsentlige folkesundhedsmæssige betænkeligheder.
- PRAC konkluderede derfor, at disse foranstaltninger ikke har været effektive til i tilstrækkelig grad at minimere risiciene ved behandling med amfepramon.
- PRAC drøftede muligheden for at gennemføre yderligere risikominimeringsforanstaltninger og konkluderede, at ingen gennemførlige og forholdsmæssige foranstaltninger kunne sikre effektiv minimering af risiciene ved behandling med lægemidler indeholdende amfepramon, navnlig

hvad angår risiciene for pulmonal arteriel hypertension, kardio- og cerebralvaskulære sygdomme og for afhængighed, misbrug og tolerance.

- PRAC konkluderede derfor, at risiciene opvejer de beskedne midlertidige fordele ved amfepramon som tillægsbehandling til diæt hos patienter med fedme og et BMI på 30 kg/m² eller derover, som ikke har responderet på et passende vægtreducerende regime alene.
- Desuden kunne PRAC ikke identificere betingelser, hvor benefit/risk-forhold for lægemidler indeholdende amfepramon hos en defineret patientpopulation ville være positivt.

På baggrund af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende amfepramon ikke længere er positivt, og at det i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EC bør tilbagekaldes.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Samlet konklusion

CMDh vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende amfepramon ikke er positivt. I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CMDh derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende amfepramon.