

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Durante el informe periódico actualizado de seguridad (IPS) correspondiente al periodo comprendido entre el 23.12.2005 y el 1.6.2020 se notificaron casos de valvulopatía cardíaca grave, hipertensión pulmonar y uso no autorizado (tratamiento más largo o dosis más altas de lo recomendado y uso durante el embarazo). A la luz de los graves problemas de seguridad conocidos relativos a esta categoría terapéutica, se plantearon serias dudas sobre la eficacia de las medidas de minimización de riesgos aplicadas y el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) consideró justificado realizar una investigación complementaria de todos los datos disponibles sobre los productos que contienen anfepramona relativos tanto a la seguridad como a la eficacia. Los graves problemas de seguridad mencionados anteriormente, en un contexto de incertidumbre respecto a la relevancia clínica de la modesta eficacia del tratamiento a corto plazo con productos que contienen anfepramona para el tratamiento de la obesidad, llevaron a la Agencia Rumaná de Medicamentos (ANMMDR) a expresar sus dudas sobre la relación riesgo/beneficio de estos medicamentos.

El 25 de enero de 2021, Rumanía inició un procedimiento de arbitraje, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las anteriores cuestiones en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen anfepramona y que emitiese una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El PRAC adoptó una recomendación el 27 de octubre de 2022 que fue revisada el 7 de noviembre de 2022 y a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La anfepramona pertenece al grupo farmacoterapéutico «Productos contra la obesidad de acción central (código ATC A08AA03)». Es un agente simpaticomimético de acción indirecta perteneciente al grupo de los anorexígenos. En la Unión Europea actualmente está autorizado en Dinamarca, Alemania y Rumanía como tratamiento complementario a la dieta en adultos y niños obesos a partir de 12 o 15 años de edad con un IMC (índice de masa corporal, la relación entre el peso de una persona y su altura) igual o superior a 30 kg/m² que no han respondido a un adecuado régimen de reducción de peso en monoterapia.

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica, de por vida, cuyo tratamiento se basa en cambios de conducta, dieta y ejercicio, con o sin farmacoterapia o cirugía bariátrica, con el objetivo de perder peso y disminuir los factores de riesgo. Los principales objetivos del control del peso son reducir el peso corporal y mantenerlo bajo para así mejorar la salud cardiovascular (CV), metabólica y general.

El PRAC tuvo en cuenta todos los datos disponibles relativos a los problemas pulmonares, cardíacos, cerebrovasculares, neuropsiquiátricos, de drogodependencia y de uso en el embarazo, así como los relativos a la eficacia de las medidas de minimización de riesgos aplicadas, en el contexto de la eficacia de la anfepramona. Esto incluyó datos clínicos y no clínicos, datos procedentes de notificaciones espontáneas y de referencias bibliográficas, así como los resultados de dos estudios basados en información de atención primaria de Alemania (realizados por la EMA) y de Dinamarca (realizados por el centro de análisis de datos de la Agencia Danesa de Medicamentos (DAC)), respectivamente. También se tuvieron en cuenta las opiniones de un grupo de expertos independientes [grupo especial de expertos (AHEG)].

El PRAC señaló que los estudios de eficacia disponibles muestran una limitada reducción del peso a corto plazo (diferencia media en la pérdida de peso inicial del 3,8 %) con la anfepramona frente al placebo al cabo de 12 semanas. Sin embargo, estos estudios adolecen de graves limitaciones. El PRAC,

respaldado por el AHEG, consideró que faltaban datos de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el efecto sobre la pérdida de peso de un tratamiento de 12 semanas con anfepramona en comparación con placebo. Se observó que los datos disponibles no cumplían los criterios actuales para demostrar la eficacia de los medicamentos utilizados para controlar el peso. Además, aunque es posible perder peso después de un tratamiento de 12 semanas con anfepramona, los datos limitados disponibles indican una recuperación del peso tras la interrupción del tratamiento y, por lo tanto, sugieren que podría no tener ningún beneficio clínico a largo plazo sobre el peso corporal y en el marco de un programa contra la obesidad. El PRAC y el AHEG consideraron que la relevancia clínica de la pérdida de peso marginal y transitoria observada con la anfepramona es cuestionable dada la necesidad de mantener la pérdida de peso a largo plazo en los pacientes obesos. También señalaron que las actuales guías de tratamiento de la obesidad no mencionan la anfepramona.

El AHEG reconoció la necesidad de disponer de más tratamientos contra la obesidad en adultos. Esto llevó a algunos expertos a considerar que pueden existir ciertas situaciones y afecciones en las que el tratamiento a corto plazo con anfepramona, junto con la dieta, la actividad física y los cambios en el estilo de vida, podría propiciar una pérdida de peso inicial que motivase a los pacientes obesos a continuar con los cambios en el estilo de vida o con otros tratamientos para mantener la reducción de peso. Sin embargo, el AHEG no pudo definir ninguna población de pacientes que pudiera verse especialmente beneficiada por dicho tratamiento o en la que la anfepramona pudiera satisfacer una necesidad no cubierta de otro modo. Los expertos destacaron que tras la anfepramona se ha dado paso a otras opciones de tratamiento, de acuerdo con los datos de ensayos clínicos bien diseñados que demuestran una pérdida de peso significativa y clínicamente relevante y un perfil de seguridad aceptable. Algunas de ellas también resultan adecuadas en pacientes obesos con factores de riesgo CV.

En 1996, el Comité de especialidades farmacéuticas de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (CPMP de la EMEA, posteriormente sustituido por el CHMP de la EMA) concluyó, tras una revisión realizada de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo, que un estudio epidemiológico había demostrado que la administración de anorexígenos es un factor de riesgo que interviene en el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar y que el uso de anorexígenos está muy ligado a un aumento del riesgo de esta reacción adversa. Se concluyó, además, que el tratamiento prolongado está asociado a riesgo de tolerancia farmacológica, dependencia y síndrome de abstinencia. Teniendo en cuenta estos graves problemas de seguridad, la duración del tratamiento se limitó a 4-6 semanas, sin que pudiera superar los tres meses. La indicación también se limitó al tratamiento complementario a la dieta en pacientes obesos con un IMC ≥ 30 kg/m² que no habían respondido a un adecuado régimen de reducción de peso por sí solo. Se incluyeron contraindicaciones en caso de hipertensión arterial pulmonar, hipertensión arterial grave, enfermedades CV o cerebrovasculares, trastornos psiquiátricos, entre ellos la anorexia nerviosa y la depresión, propensión al abuso de drogas, alcoholismo conocido, así como en combinación con otro agente anorexígeno de acción central (también debido al mayor riesgo de hipertensión arterial pulmonar potencialmente mortal).

El PRAC constató los resultados del estudio de la DAC que indican un mayor riesgo de hipertensión pulmonar (HP), incluida la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y de cardiopatías en pacientes tratados con anfepramona, en comparación con la cohorte de control. Además, en comparación con el grupo de control, el número de pacientes tratados con anfepramona que murieron por cardiopatías era mayor (el infarto de miocardio fue la principal causa de muerte).

Se reconoció que esos resultados se obtuvieron de grupos no equiparados en cuanto a IMC. Dado que la obesidad es un factor de riesgo en algunos subtipos de hipertensión pulmonar y cardiopatías, se realizó un análisis de subgrupos con códigos CIE considerados representativos de la obesidad. Es importante destacar, como también señalaron los expertos independientes consultados durante el

procedimiento, que la obesidad no es un factor de riesgo conocido de la HAP. En este análisis no se hallaron diferencias estadísticas en el riesgo de HP, HAP incluida, ni de cardiopatía entre las dos cohortes. Asimismo, se realizó un análisis de subgrupos en un subconjunto de pacientes con enfermedades concomitantes en el que los resultados variaron, con cocientes de probabilidades (CP) con tendencias en diferentes direcciones pero que no alcanzaron la significación estadística. El PRAC consideró que esos análisis estaban limitados por el reducido tamaño de la muestra de los subgrupos, pero también por el hecho de que los subgrupos probablemente no fueran representativos o podrían inducir a confusión de algún otro modo. En el caso concreto del subgrupo de pacientes a quienes se diagnostica en el hospital la obesidad o las enfermedades concomitantes, se espera que los datos sean incompletos, ya que la obesidad, la hipercolesterolemia o la diabetes suelen diagnosticarse fuera del hospital y solo se codifican cuando es relevante para la hospitalización. Así pues, el PRAC consideró que se requiere prudencia a la hora de extrapolar esos resultados a toda la cohorte de pacientes tratados con anfepramona.

Por otra parte, se analizaron cohortes de un subgrupo de pacientes utilizando otros medicamentos para la pérdida de peso como efedrina, orlistat o dexfenfluramina, como otro indicador indirecto de obesidad. No se espera que este análisis adolezca del mismo problema de exhaustividad del código de diagnóstico y, aunque solo se recopilaron datos sobre los medicamentos prescritos, el PRAC consideró que era el conjunto de datos más fiable dentro de los análisis de subgrupos. Estos análisis no respaldan que la obesidad sea un gran factor de confusión.

A la vista de las limitaciones detectadas y considerando que no se trataba de un ensayo confirmatorio, no se podía esperar que el estudio confirmara estadísticamente los riesgos. Aun así, dado que la mayoría de las estimaciones puntuales son superiores a 1, el PRAC consideró que es poco probable que los resultados puedan atribuirse al azar. En general, en el contexto del riesgo conocido de HAP a causa de los anorexígenos, el PRAC consideró que los resultados eran una confirmación más de la gravedad de esta preocupación con la anfepramona y señaló la persistencia del riesgo, a pesar de las medidas adoptadas en 1996.

En el estudio de la DAC, el uso de anfepramona antes o durante el embarazo también se asoció a miocardiopatía al nacer y, cuando se administró antes del embarazo, a defectos congénitos en general. Sin embargo, en este análisis no se evalúa el efecto de la obesidad como factor de confusión.

A pesar de la infranotificación prevista, se ha notificado un número de casos relevante desde la aplicación de las medidas de minimización de riesgos, lo que confirma los problemas de seguridad conocidos de trastornos pulmonares, cardíacos, cerebrovasculares y neuropsiquiátricos y apunta a que los riesgos no se han mitigado adecuadamente. El AHEG compartió la misma opinión. Los datos extraídos de las referencias bibliográficas desde 1996 confirman que el riesgo de HAP aumenta cuando lo hace la duración del tratamiento, al menos en el caso de la fenfluramina. El PRAC concluyó que estos datos, junto con los de los informes de casos, las referencias bibliográficas y el estudio de la DAC, confirman la importancia de este efecto de clase de los anorexígenos simpaticomiméticos, incluida la anfepramona.

Los dos estudios basados en datos de atención primaria de Dinamarca y Alemania muestran, pese a las limitaciones reconocidas, un nivel inaceptable de incumplimiento de las medidas de minimización de riesgos vigentes. En ambos se observó un nivel inaceptable de uso más allá de los 3 meses (13,6 % y alrededor del 12 %), a pesar de que se trata de una medida esencial para minimizar el riesgo de HAP, así como el de dependencia. En las notificaciones espontáneas se identificó el uso en combinación con otros anorexígenos de acción central, así como en pacientes con propensión al abuso de drogas o alcoholismo conocido, lo que situaba a su vez a los pacientes frente a un mayor riesgo de HAP y dependencia. Los pacientes con antecedentes o enfermedad CV actual o hipertensión arterial grave y trastornos psiquiátricos presentan un mayor riesgo de desarrollar acontecimientos adversos

relacionados. Así pues, también es preocupante que el estudio basado en datos de Alemania identificara un uso de alrededor del 4 % en pacientes con enfermedades CV, o del 26-30 % cuando se contabilizaron los pacientes hipertensos (la hipertensión grave es una contraindicación), si bien también se notificaron casos en pacientes con enfermedades CV y trastornos psiquiátricos. En el estudio basado en datos de Dinamarca también se observó un uso del 1,5 % en mujeres embarazadas (de las cuales, con posterioridad a 1997, el 9 % se encontraban en el segundo y tercer trimestre) y se notificaron casos en pacientes embarazadas, a pesar de que la anfepramona no debe administrarse durante el embarazo ante la imposibilidad de descartar riesgos para el feto.

Dado el significativo nivel de incumplimiento de las medidas de minimización de riesgos vigentes, el PRAC concluyó que estas no eran eficaces para minimizar adecuadamente los riesgos asociados al tratamiento con medicamentos que contienen anfepramona.

Tras sopesar las opiniones del AHEG, el PRAC se planteó la posibilidad de modificar la información sobre el producto y de introducir material pedagógico (como una lista de comprobación para médicos prescriptores y una tarjeta para pacientes), de retirar los envases que contienen comprimidos para más de 30 días de tratamiento y de recomendar que se evite la posibilidad de prescripciones repetidas y la prescripción electrónica a nivel nacional, todo ello con el fin de concienciar mejor sobre los riesgos y las medidas de minimización asociadas y garantizar las visitas periódicas al médico, de manera que se vuelva a evaluar la idoneidad del tratamiento con anfepramona de los pacientes. Sin embargo, el PRAC consideró que los riesgos asociados al tratamiento con anfepramona, así como las medidas de minimización de riesgos asociadas, son conocidos por la comunidad médica desde hace mucho, como refleja la documentación médica y científica. Por tanto, el PRAC consideró que comunicar mejor información bien conocida no tendría un efecto destacado en la prescripción. Además, el PRAC señaló que aunque los envases disponibles actualmente permiten alargar el tratamiento con las subsiguientes prescripciones hasta los 4 meses, el mes excesivo no parece ser el motivo que impulse la utilización a largo plazo a la vista de los patrones observados. Por otra parte, limitar el tamaño del envase tampoco impediría a los pacientes obtener recetas de varios médicos, en particular teniendo en cuenta el riesgo de drogodependencia. Otro motivo que podría explicar el patrón de uso más allá de lo recomendado que se ha observado es la naturaleza crónica de la obesidad, que requiere un tratamiento a largo plazo. Por tanto, los pacientes y los médicos podrían intentar alargar el tratamiento más allá de los 3 meses autorizados. El potencial de dependencia y la necesidad de tratar a largo plazo la obesidad se consideran importantes factores que limitarían la eficacia de las nuevas medidas de minimización de riesgos. El PRAC también debatió la posibilidad de implementar un programa de acceso controlado para controlar el suministro, aunque algunos Estados miembros expresaron sus reticencias respecto a la viabilidad de implementar un programa de este tipo teniendo en cuenta los diversos profesionales sanitarios que intervienen en la prescripción y la administración de la anfepramona. Por último, en vista de la limitada eficacia temporal de la anfepramona, el PRAC consideró que no sería proporcionado imponer un programa de estas características a este tratamiento.

En conjunto, el PRAC no pudo identificar medidas viables que garantizaran la minimización eficaz de los riesgos asociados al tratamiento con productos que contienen anfepramona, en particular los riesgos de HAP, de enfermedad cardiovascular/cerebrovascular y de dependencia, abuso y tolerancia.

Por tanto, ante la imposibilidad de minimizar suficientemente los riesgos asociados al tratamiento con medicamentos que contienen anfepramona, el PRAC concluyó que los riesgos superan a los limitados beneficios temporales de relevancia clínica cuestionable de la anfepramona como tratamiento complementario a la dieta en pacientes obesos con un IMC de 30 kg/m² o superior que no han respondido a un adecuado régimen de reducción de peso por sí solo.

El PRAC también tuvo en cuenta la opinión del AHEG en el sentido de que los datos de seguridad a largo plazo (2 años) obtenidos mediante la creación de registros serían útiles para abordar los

problemas de seguridad de las enfermedades CV y la HAP y se planteó si otros estudios podrían aportar pruebas adicionales que permitieran caracterizar mejor la eficacia y la seguridad de la anfepramona. Sin embargo, dados los problemas de seguridad identificados, en particular los asociados al empleo durante más de tres meses, no se consideró factible determinar las condiciones para controlar la seguridad de los pacientes en un ensayo clínico a largo plazo que cumpliera las normas actuales. De hecho, incluso en el entorno controlado de un ensayo clínico, que permite seguir de cerca a los pacientes, es cuestionable que se pudieran evitar las RAM asociadas a la anfepramona, como el ictus o la dependencia. Además, para descartar el riesgo de episodios CV graves (ECVG), sería necesario realizar grandes ensayos. Por otra parte, al ser infrecuente, sería poco probable que la HAP se detectara en ensayos clínicos. Asimismo, los estudios de seguridad no intervencionales no permitirían generar los datos necesarios para demostrar una relación riesgo/beneficio favorable, en particular teniendo en cuenta la limitada disponibilidad de otras bases de datos y el tipo de datos registrados (por ejemplo, la ausencia de datos sobre el IMC). Por tanto, el PRAC no pudo identificar condiciones que, de cumplirse en el futuro, demostrarían una relación riesgo/beneficio favorable de estos productos en una población de pacientes determinada.

En consecuencia, el PRAC recomienda que se revoquen las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen anfepramona.

Procedimiento de revisión

Tras la aprobación de la recomendación del PRAC en junio de 2022, los TAC Artegodan y Temmler Pharma solicitaron una revisión de la recomendación del PRAC sobre el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE motivado por los datos de farmacovigilancia para los productos que contienen anfepramona.

El PRAC estudió los motivos pormenorizados aportados por los TAC en este procedimiento de revisión, así como los datos científicos en los que se basan esos motivos, que se analizan a continuación:

Seguridad

Riesgos de hipertensión pulmonar/HAP y valvulopatías cardíacas en las referencias bibliográficas y notificaciones espontáneas

En lo que se refiere a los datos de la bibliografía, el PRAC consideró que el estudio SNAP (estudio epidemiológico en el que participaron pacientes tratados con anfepramona, publicado después de 1996, cuando se observó que el riesgo de HAP era un efecto de clase con anorexígenos como la anfepramona) no incluía a un número suficiente de pacientes tratados con anfepramona (5 o menos en cada grupo) que permitiera detectar el riesgo de HAP específico de esos productos (Rich, 2000)³. Además, ya se había establecido, sobre la base del estudio IPPHS, que el riesgo de HAP aumentaba en los pacientes tratados con fármacos anorexígenos durante más de tres meses. En el estudio SNAP solo se compararon los tratamientos de más de 6 meses con los de menos de 6 meses de duración, de forma acumulativa, y se encontraron nuevas pruebas de que el riesgo de HAP aumentaba cuando los tratamientos anorexígenos duraban más tiempo. Por lo tanto, este estudio más reciente (SNAP) no aporta garantías respecto al riesgo de HAP debido a la anfepramona en general, ni tampoco en relación con el uso acumulado inferior a 6 meses. También se tuvo en cuenta el informe de caso publicado de HAP en un paciente con mutación BMP2, pero no se consideraron otros factores de riesgo que respaldasen un posible efecto aditivo de la anfepramona en el desarrollo de la HAP en pacientes portadores de esas mutaciones.

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

Con respecto a las notificaciones espontáneas, se reconoce que el número de casos de HP y valvulopatías notificado es escaso, si bien esto entra dentro de lo previsible. De hecho, la HAP es una enfermedad rara en la que el diagnóstico se retrasa a menudo a causa de síntomas y signos no específicos (p. ej., se atribuye con frecuencia incorrectamente a la edad o a otras enfermedades). Además, el tiempo posiblemente largo transcurrido en esa población de pacientes hasta la aparición de la HAP, sumado a las enfermedades concurrentes y a los otros medicamentos (también para la pérdida de peso) pueden representar un obstáculo a la hora de establecer la existencia de un vínculo con el tratamiento de anfepramona, por lo que la ausencia de casos considerados con seguridad vinculados a la anfepramona no es de extrañar. En este contexto, cabe destacar el número de casos identificados que guardan relación con la hipertensión pulmonar (14) en los que está presente la anfepramona, incluidos los notificados desde 1996 (12). Asimismo, las valvulopatías inducidas por fármacos se diagnostican principalmente a través de los cambios ecocardiográficos, dado el retraso de los síntomas clínicos lo que, teniendo en cuenta las mencionadas características de la población de pacientes, además de la duración recomendada del tratamiento, podría limitar la identificación de los fármacos sospechosos. Por tanto, aunque las pruebas disponibles hasta el momento no permiten descartar ni confirmar una relación causal entre las valvulopatías y la anfepramona, cabe señalar el número de casos identificados relacionados con valvulopatías (23), la mayoría de ellos notificados después de 2000 (18), cuando fue objeto de revisión en la UE. Por lo tanto, las valvulopatías siguen siendo un posible problema de seguridad grave.

Por otra parte, habida cuenta de los escasos datos notificados espontáneamente, en particular la infranotificación, estas fuentes de datos no resultan útiles para evaluar la incidencia de las reacciones adversas y no son adecuadas para confirmar la ausencia de determinados problemas de seguridad.

Desde una perspectiva mecanicista, el PRAC reiteró su opinión de que, si bien se considera poco probable que la etcatinona ejerza actividad sobre el receptor 5-HT_{2B}, la relevancia clínica de este hallazgo no está clara, ya que la implicación de otras vías biológicas sigue siendo posible, como demuestra la bibliografía. Así pues, aunque con los años se han llegado a conocer mejor los mecanismos que llevan a la aparición de la HAP y las valvulopatías, los datos no clínicos presentados no son suficientes para descartar una asociación causal entre la anfepramona y la HP/HAP o un posible relación entre la anfepramona y las valvulopatías.

El PRAC coincidió en que la acción farmacológica de la fenfluramina y la anfepramona no es idéntica, por lo que los efectos observados, sobre todo con el uso de la fenfluramina, no pueden extrapolarse directamente a la anfepramona por lo que respecta a la existencia de un mecanismo farmacológico específico. Sin embargo, teniendo en cuenta los datos de seguridad reunidos sobre la anfepramona, en concreto, en el contexto de los problemas asociados a esta clase de medicamentos, incluidos otros agentes simpaticomiméticos (p. ej., la fenilpropanolamina), los problemas detectados en la revisión de 1996 siguen estando presentes.

Riesgo de HAP y trastornos cardiovasculares en los estudios realizados a partir de bases de datos alemanas y danesas

El PRAC tuvo en cuenta los resultados de dos estudios de observación realizados a partir de las bases de datos sanitarias de Alemania y Dinamarca. Los análisis retrospectivos de los datos procedentes de las bases de datos existentes, como las bases de datos sanitarias electrónicas, son herramientas importantes para evaluar los problemas de seguridad en un contexto de observación. No obstante, estos análisis también entrañan una serie de limitaciones y dificultades que hay que abordar caso por caso en función del contexto de la enfermedad, los datos disponibles y el objetivo del estudio realizado.

Los resultados del estudio de observación realizado a partir de la base de datos sanitaria alemana no indicaron que los pacientes que iniciaron el tratamiento con anfepramona tuvieran una mayor incidencia de los episodios CV seleccionados, en comparación con los pacientes que iniciaron el tratamiento con orlistat; sin embargo, se trataba de un estudio descriptivo, limitado a los resultados sin desenlace mortal. Aun cuando se puedan reducir algunos factores de confusión inducidos por indicación mediante la comparación con el orlistat, los factores de confusión residuales pueden aun sesgar los resultados debido a las diferentes características de los pacientes, que no se han ajustado lo suficiente. De hecho, se alude a estos resultados como índices de episodios en bruto, mientras que la anfepramona está contraindicada en una serie de trastornos, incluidos los relacionados con enfermedad CV subyacente, lo que no sucede con el orlistat, por lo que el paciente al que se administra orlistat podría haber presentado un mayor riesgo de episodios CV. Los pacientes tratados con orlistat eran mayores que los tratados con anfepramona (diferencia media y mediana de aproximadamente 6 años) y podrían existir diferencias importantes en las características de los pacientes, como el grado de obesidad, que no se han ajustado. Así pues, este análisis parece tener importantes limitaciones. Los resultados no permiten refutar los riesgos de CV (o de HAP) asociados a la anfepramona.

En el estudio de casos y controles en el que se analizó el uso de la anfepramona a partir de la base de datos sanitaria danesa se observó un mayor riesgo de HP, incluida la HAP, y de cardiopatías en la cohorte de pacientes tratados con anfepramona en comparación con la cohorte de control a la que nunca se le prescribió el medicamento. Con el fin de detectar la confusión a causa del IMC, un factor de riesgo de algunos subtipos de HP y cardiopatías pero no un factor de riesgo conocido de la HAP, se realizaron análisis de subgrupos a partir de las variables disponibles consideradas representativas del IMC. Entre ellas destacan el diagnóstico de hospitalización por obesidad, ciertas enfermedades concurrentes y el empleo de otros medicamentos para perder peso. Aunque, respecto a los pacientes que tomaban otros medicamentos para adelgazar, en los análisis de subgrupos se detectó un CP > 1 en el grupo de la anfepramona que apunta a un mayor riesgo de HP, HAP incluida, sin que se alcanzara la significación estadística, en los otros análisis de subgrupos no se detectó un aumento del riesgo de HP, HAP incluida, ni de cardiopatía. No obstante, se pusieron de relieve las limitaciones de estos análisis de subgrupos, por ejemplo por el reducido tamaño de la muestra o el posible sesgo en la selección de los subgrupos con diagnóstico de obesidad o enfermedades concomitantes asociadas, cuya gravedad o duración tampoco se tuvieron en cuenta. Es cuestionable que todas las variables utilizadas en los análisis de subgrupos sean representativas indirectas del IMC (iguales) y, en consecuencia, posibles factores de riesgo de confusión convenientemente seleccionados. Cabe señalar, además, que en este estudio solo participaron pacientes vivos durante el periodo de seguimiento, lo que probablemente introdujo el sesgo de la inmortalidad, lo que plantea problemas a la hora de interpretar los análisis comparativos, ya que podría subestimar los riesgos asociados a la anfepramona. Otra limitación en lo que respecta a los resultados de cualquier cardiopatía radica en que los códigos de diagnóstico utilizados, que no están ponderados y se utilizan conjuntamente, pueden haber sido demasiado amplios para obtener resultados fiables.

No se observaron diferencias significativas cuando se comparó el riesgo de episodios asociados al tratamiento con anfepramona durante menos o más de 90 días, con la excepción del riesgo de cardiopatía al considerar el periodo completo. Sin embargo, esta comparación debe interpretarse con precaución teniendo en cuenta los posibles factores de confusión y la definición conservadora del periodo de tratamiento, que probablemente subestimó el uso a largo plazo y, por tanto, pudo influir en los resultados. Además, tampoco se tuvo en cuenta la duración acumulada del uso.

A la vista de las limitaciones detectadas y considerando que no se trataba de un ensayo confirmatorio, no se podía esperar que el estudio confirmara estadísticamente los riesgos. Por el mismo motivo, no es posible rechazar estos riesgos basándose en estos datos. Es bien sabido que la ausencia de

significación estadística al analizar una asociación no constituye una prueba de ausencia de asociación, lo cual resulta especialmente importante en el caso de los criterios de valoración de la seguridad. Así pues, no se acepta la afirmación de que la desaparición de una asociación significativa tras la estratificación debe dar lugar al rechazo de la sospecha de causalidad. El PRAC mantuvo su opinión de que en la mayoría de las estimaciones puntuales de la HP, entre ellas que la HAP sea superior a 1, era poco probable que los resultados fueran atribuibles al azar. Se mantuvo la conclusión de que, en general, en el contexto del riesgo conocido de HAP a causa de los anorexígenos, los resultados eran una confirmación más de la gravedad de los problemas de la anfepramona y señalaban la persistencia del riesgo a pesar de las medidas adoptadas en 1996.

Incumplimiento de la información sobre el producto

El PRAC se mostró de acuerdo en que hubo casos identificados a partir de notificaciones espontáneas que mostraban un uso no autorizado de la anfepramona potencialmente perjudicial.

El estudio de observación realizado a partir de la base de datos sanitaria alemana indica un uso persistente que incumple lo establecido en la información sobre el producto y que ha oscilado en los últimos años en torno al 12 %. La duración del tratamiento se calculó a partir de la dosis diaria prescrita o, cuando resultó posible, el número de comprimidos del envase de la formulación específica y el número de envases prescritos. Se reconoce que en este análisis no constaba el número diario de comprimidos tomados por la mayoría de los pacientes, a los que se atribuyó la mediana del número de comprimidos (1 comprimido diario). Mientras que cerca de una tercera parte de las formulaciones de anfepramona vendidas en Alemania desde 1998 corresponden a comprimidos de 25 mg, que deben tomarse tres veces al día, en el estudio esto se correspondía con menos del 3% de las prescripciones, por lo que el riesgo de sobreestimación de la duración del tratamiento con esta imputación era bajo. Se realizaron algunos análisis de sensibilidad a partir del número máximo diario de comprimidos registrados en el conjunto de datos, si bien los datos no indican que esta sea una dosis que se administre con frecuencia y, por tanto, subestiman en gran medida la duración del tratamiento. Un análisis realizado sobre la «duración continuada del tratamiento» permitía una diferencia máxima de 365 días entre prescripciones para que se considerasen parte del mismo periodo. Por tanto, estos resultados informaron más bien al PRAC sobre el uso intermitente de la anfepramona durante periodos más prolongados y se destaca que el 39,5 % de los pacientes la tomaron de forma intermitente durante varios años. En general, el PRAC mantuvo su opinión de que, a pesar de reconocer las limitaciones, no se considera que afecten significativamente a los datos, que siguen siendo válidos para la población observada, con la salvedad subrayada.

En este estudio, el número absoluto de pacientes con antecedentes de trastornos CV tratados con anfepramona aumentó durante el periodo examinado. Por último, las limitaciones técnicas para realizar el seguimiento de los pacientes en la base de datos podrían haber llevado a subestimar la duración del tratamiento o la presencia de antecedentes de los episodios seleccionados.

El estudio de la DAC también informa de que, tras la aplicación de las medidas de minimización de riesgos de 1996, el 13,6 % de los pacientes fueron tratados con anfepramona durante más tiempo que el máximo permitido, en comparación con el 14,9 % correspondiente a todo el estudio. En este estudio se consideraron parte del mismo tratamiento dos recetas dispensadas con un máximo de una semana transcurrida entre el último comprimido prescrito y la siguiente dispensación, lo que se consideró un enfoque conservador poco convencional que probablemente llevó a separar arbitrariamente periodos de tratamiento vinculados, por lo que se consideró que las cifras subestimaban el incumplimiento de la duración máxima recomendada del tratamiento. La interpretación de los periodos de tratamiento repetidos interrumpidos por periodos cortos de tiempo también debe analizarse desde el punto de vista de la seguridad. Esto se refleja en las personas que suelen tener más de un periodo de tratamiento

(número medio de tratamientos por persona: 4,6, mediana: 2); la mediana de tiempo entre todos los periodos de tratamiento es de 39 días.

En este estudio también se notificó el uso durante el embarazo (1,5 %, del que, después de 1997, el 9 % corresponde al segundo y tercer trimestre), a pesar de que estos productos no deben tomarse durante el embarazo ante la imposibilidad de descartar riesgos para el feto.

Se observó que el análisis se basaba en el número de recetas dispensadas y no tenía en cuenta si los comprimidos dispensados se habían tomado o no. Se trata de una incertidumbre habitual en este tipo de análisis. Sin embargo, a la vista de otros aspectos del diseño del estudio, como la definición conservadora del periodo de tratamiento, se considera que su repercusión es limitada, de manera que el PRAC mantuvo su posición de que el grado de utilización más allá de la duración recomendada del tratamiento está, si acaso, subestimado.

El PRAC estuvo de acuerdo en que el alcance del uso no autorizado siempre debe tenerse en cuenta en el contexto de los riesgos que entraña. El PRAC señaló que no fue posible evaluar los riesgos CV y de HP/HAP debidos al uso contrario a la información sobre el producto en los dos estudios de observación, en parte como consecuencia de importantes datos sobre las características de los pacientes. Así pues, estos datos no pueden confirmar ni refutar los riesgos que conlleva el uso no autorizado. Sin embargo, estos riesgos se habían establecido con anterioridad y se han seguido notificando casos, incluso de pacientes que han tomado anfepramona durante más tiempo de tratamiento del autorizado.

La incidencia de la dependencia no se investigó en los estudios; sin embargo, ese riesgo también se había establecido con anterioridad. El empleo durante periodos que superan los recomendados también puede ser indicativo del riesgo de dependencia a la anfepramona. En conjunto, dados los graves problemas de seguridad conocidos, a saber, trastornos pulmonares, cardiovasculares/cerebrovasculares, neuropsiquiátricos y de dependencia, el PRAC mantuvo su opinión de que los resultados de estos estudios, junto con la información procedente de notificaciones espontáneas (es decir, de pacientes que utilizaron el producto incumpliendo las medidas de minimización de riesgos introducidas en la información sobre el producto en 1996), indican un nivel de incumplimiento inaceptable de la información sobre el producto por lo que respecta a la duración del tratamiento y las enfermedades para las que la anfepramona está contraindicada.

En Rumanía, al igual que en Dinamarca, la anfepramona está incluida en la lista de estupefacientes. En Rumanía, estas sustancias solo se dispensan en farmacias y con una receta especial, si bien no se supervisa de manera estricta el número de recetas dispensadas a cada paciente. En Dinamarca, las farmacias y los almacenes deben informar sobre las cantidades anuales recibidas, enviadas y almacenadas. El PRAC señaló que no se dispone de datos de prescripción ni de uso correspondientes a Rumanía. Puesto que los datos de ventas no aportan información detallada sobre las recetas, el cumplimiento de la información sobre el producto no puede evaluarse sobre la base de los datos de ventas. Aunque los resultados de los estudios de observación no pueden extrapolarse directamente a Rumanía, sí pueden presuponerse niveles de incumplimiento comparables teniendo en cuenta las medidas que están en vigor en ambos Estados miembros. En conclusión, el PRAC se mantuvo en la opinión de que todos los datos, en conjunto, relativos al incumplimiento del uso autorizado, plantean dudas sobre la eficacia de las medidas de minimización de riesgos vigentes.

Eficacia

El PRAC estuvo de acuerdo y mantuvo su opinión de que los estudios disponibles presentados para apoyar la eficacia muestran una diferencia media del 3,8 % entre la anfepramona y el placebo en materia de pérdida de peso inicial al cabo de 12 semanas. Si bien no se espera que esos estudios se hayan realizado de acuerdo con las normas actuales, es importante examinar su diseño y realización

con el fin de comprender los puntos fuertes y las incertidumbres que presentan los datos sobre la eficacia. Las limitaciones señaladas anteriormente por el PRAC en relación con estos ensayos siguen siendo válidas, entre ellas el limitado tamaño de la muestra, la descripción deficiente de las poblaciones de los ensayos y del cumplimiento terapéutico o la agrupación de resultados de poblaciones heterogéneas (p. ej., en cuanto a IMC y enfermedades concomitantes). También cabe señalar que el AHEG destacó la falta de datos suficientemente robustos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados que comparasen la pérdida de peso con el tratamiento a corto plazo de anfepramona frente al placebo.

El PRAC señaló que, si bien la recuperación de peso observada tras interrumpir el tratamiento no es un hecho inesperado, no existen suficientes pruebas clínicas que respalden las afirmaciones de que existen situaciones en las que el tratamiento inicial con anorexígenos durante 3 meses pueda considerarse beneficioso para los pacientes obesos, en el marco de un programa integral de pérdida de peso, o de que el tratamiento con otro producto para la obesidad deba suspenderse debido a la intolerancia y, en particular, no existen datos que identifiquen qué grupos de pacientes podrían verse beneficiados. También destacó la falta de datos sobre la supuesta eficacia de la anfepramona en pacientes que comen impulsivamente, a los que la anfepramona debería ayudar a iniciar y mantener una dieta baja en calorías y a perder peso gracias a los cambios de conducta. El AHEG compartió la misma opinión.

En conjunto, la relevancia clínica del tratamiento a corto plazo con anfepramona sigue siendo cuestionable.

Medidas de minimización de riesgos

El PRAC señaló que la posibilidad de introducir más medidas de minimización de riesgos normalmente se analiza caso por caso. Cuando se realiza la evaluación se tiene en cuenta la naturaleza de los problemas de seguridad en el contexto de la relación riesgo-beneficio del producto, la necesidad terapéutica del producto, la población objetivo y las acciones clínicas necesarias, así como la posible eficacia, la viabilidad y la proporcionalidad de las medidas planteadas.

El PRAC también reflexionó sobre el grado de conocimiento de los riesgos de la anfepramona por parte de los médicos y los médicos prescriptores. Aunque los productos que contienen anfepramona se habían vuelto a introducir en el mercado en algunos EM tras la anulación de la decisión de la Comisión de 9 de marzo de 2000, la documentación médica publicada desde entonces nunca ha atenuado los riesgos, bien conocidos, del tratamiento con anfepramona. Asimismo, desde 1996, aparte de pequeñas diferencias existentes en la información sobre estos productos, los riesgos más destacados se describen en la información que acompaña a todos los productos que contienen anfepramona. Por lo tanto, cualquier suposición de que la reintroducción en el mercado se hubiera percibido como una refutación de los problemas de seguridad conocidos es infundada. Además, el argumento de que difícilmente los médicos pueden memorizar todas las contraindicaciones no se sostiene, puesto que varias de ellas describen afecciones relacionadas en general con problemas de seguridad pulmonares, cardiovasculares, cerebrovasculares y neuropsiquiátricos sobre esta categoría de productos conocidos desde hace tiempo. Además, no puede esperarse que los médicos que prescriben medicamentos se basen únicamente en la memoria.

Teniendo en cuenta el nivel de incumplimiento observado en Dinamarca, pese a las medidas vigentes, y la necesidad de tratamiento a largo plazo de la obesidad, el PRAC se mantuvo en la opinión de que las modificaciones de la IP propuestas y la posibilidad de comunicar de nuevo los riesgos conocidos y las medidas asociadas por medio de una lista de comprobación para médicos y una DHPC no cambiarían sustancialmente los hábitos de prescripción de manera que la minimización de riesgos fuera suficiente.

El PRAC también coincidió en que la reducción propuesta del tamaño del envase no contribuiría suficientemente a limitar la duración del tratamiento, ya que no impediría la prescripción de varios envases ni la obtención de recetas de varios médicos, lo que supone un motivo de especial preocupación dado el riesgo establecido de drogodependencia. El PRAC también destacó el nivel de incumplimiento observado en Alemania a pesar de no estar disponible el envase de 120 comprimidos.

También se consideró que la posibilidad de obtener recetas de varios médicos, junto con la necesidad de tratamiento a largo plazo de la obesidad y el potencial de dependencia, limitaban la posible eficacia de la tarjeta para pacientes propuesta.

El PRAC también había debatido la posibilidad de implantar algún sistema que controlara el suministro; sin embargo, teniendo en cuenta los limitados beneficios temporales del tratamiento a corto plazo con anfepramona, no se consideró proporcionado. También se plantearon dudas sobre la viabilidad de llevar a la práctica un programa de este tipo.

En general, el PRAC mantuvo la opinión de que no era posible identificar medidas viables que garantizaran una minimización lo suficientemente eficaz de los riesgos asociados al tratamiento con productos que contienen anfepramona, en particular los riesgos de HAP, de enfermedad cardiovascular/cerebrovascular y de dependencia, abuso y tolerancia.

En este contexto, permitir que se verifique de nuevo la falta de eficacia de las medidas de minimización de riesgos propuestas mediante la realización de nuevos estudios seguiría poniendo a los pacientes en riesgo de sufrir reacciones adversas graves, lo que no se consideró aceptable.

Necesidad médica

Aunque se admite que contar con diferentes opciones de tratamiento es una ventaja en cualquier área terapéutica, también al controlar el peso, el PRAC señaló que las actuales guías de tratamiento de la obesidad no mencionan la anfepramona y que en los últimos años se dispone en la UE de varios fármacos para controlar el peso, incluidas formulaciones orales. El PRAC consideró que revocar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen anfepramona no daría lugar a una necesidad médica no cubierta.

Conclusión sobre la relación beneficio-riesgo tras el procedimiento de revisión

Ante la imposibilidad de minimizar suficientemente los riesgos asociados al tratamiento con medicamentos que contienen anfepramona, el PRAC mantuvo su conclusión de que los riesgos superan a los limitados beneficios temporales de relevancia clínica cuestionable de la anfepramona como tratamiento complementario a la dieta en pacientes obesos con un IMC de 30 kg/m² o superior que no han respondido a un adecuado régimen de reducción de peso por sí solo.

El PRAC no pudo identificar condiciones que, de darse en el futuro, demostraran una relación riesgo/beneficio favorable de estos productos en una población de pacientes determinada. En consecuencia, el PRAC recomienda que se revoquen las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen anfepramona.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC ha tenido en cuenta el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, motivado por los datos de farmacovigilancia sobre los medicamentos que contienen anfepramona.

- El PRAC ha analizado todos los datos disponibles relativos a los problemas de seguridad de las enfermedades pulmonares, cardíacas, cerebrovasculares, neuropsiquiátricas, de drogodependencia y de uso durante el embarazo, así como la eficacia de las medidas de minimización de riesgos aplicadas en el contexto de la eficacia de la anfepramona en pacientes con obesidad. El análisis incluyó las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC), por escrito y durante las exposiciones verbales, los resultados de dos estudios de observación realizados a partir de bases de datos sanitarias de Alemania y Dinamarca, las opiniones expresadas por un grupo de expertos independientes, así como los motivos para la revisión expuestos por los TAC.
- El PRAC ha señalado que los estudios que respaldan el efecto de reducción de peso de la anfepramona adolecían de graves limitaciones y ha considerado que la relevancia clínica de la pérdida de peso limitada y transitoria observada con la anfepramona es cuestionable en el contexto de la necesidad de mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso en los pacientes obesos.
- El PRAC ha concluido que los datos disponibles en la actualidad no cambian los riesgos previamente establecidos por el CPMP tras la revisión realizada conforme al artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo, asociados al tratamiento con anfepramona.
- El PRAC ha tenido en cuenta los resultados de los estudios de observación y la información de las notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización que muestran un nivel inaceptable de incumplimiento de las medidas vigentes destinadas a minimizar los riesgos del tratamiento con anfepramona en pacientes con un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas al medicamento así como los riesgos que se sabe que aumentan con la duración del tratamiento. El PRAC ha considerado que todo ello planteaba importantes problemas de salud pública.
- Por consiguiente, el PRAC ha concluido que las medidas no habían sido eficaces a la hora de minimizar adecuadamente los riesgos del tratamiento con anfepramona.
- El PRAC ha debatido la posibilidad de aplicar nuevas medidas de minimización de riesgos y ha concluido que ninguna medida viable y proporcionada podría garantizar la minimización eficaz de los riesgos asociados al tratamiento con medicamentos que contienen anfepramona, en particular los riesgos de hipertensión arterial pulmonar, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y de dependencia, abuso y tolerancia.
- Así pues, el PRAC ha concluido que los riesgos superan a los limitados beneficios transitorios de la anfepramona como tratamiento complementario a la dieta en pacientes obesos con un IMC de 30 kg/m² o superior que no han respondido a un adecuado régimen de reducción de peso por sí solo.
- Además, el PRAC no ha podido identificar ninguna condición cuyo cumplimiento permitiera demostrar una relación riesgo/beneficio favorable de los medicamentos que contienen anfepramona en ninguna población de pacientes en concreto.

A la vista de todo lo anterior, el PRAC ha concluido que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen anfepramona ya no es favorable y que, de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, procede la revocación.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusión general

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen anfepramona no es favorable. Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen anfepramona.