

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Des cas d'affections graves des valves cardiaques, d'hypertension pulmonaire et d'utilisation hors RCP (utilisation plus longue et/ou dose plus forte que la dose recommandée et utilisation pendant la grossesse) ont été rapportés dans le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) couvrant la période du 23/12/2005 au 01/06/2020. À la lumière des profondes inquiétudes connues en matière de sécurité liées à cette classe thérapeutique, ces cas ont suscité de sérieuses inquiétudes quant à l'efficacité des mesures de minimisation des risques en place et le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a estimé qu'un examen plus approfondi de toutes les données disponibles pour les produits contenant de l'amfépramone en rapport avec la sécurité et l'efficacité était justifié. Les profondes préoccupations susmentionnées en matière de sécurité, dans le contexte des incertitudes liées à la pertinence clinique de l'efficacité modeste du traitement à court terme par des médicaments contenant de l'amfépramone dans le traitement de l'obésité, ont conduit l'Agence roumaine des médicaments (ANMDMR) à faire part d'inquiétudes quant au rapport bénéfice/risque de ces médicaments.

Le 25 janvier 2021, la Roumanie a donc lancé une procédure de saisine résultant des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et a demandé au PRAC d'évaluer l'effet des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'amfépramone et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a adopté une recommandation le 27 octobre 2022, qui a été révisée le 7 novembre 2022 puis examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

L'amfépramone appartient au groupe pharmacothérapeutique des «Produits antiobésité d'action centrale (code ATC A08AA03)». Il s'agit d'un sympathomimétique à action indirecte, appartenant au groupe des anorexigènes. Dans l'Union européenne, il est actuellement autorisé au Danemark, en Allemagne et en Roumanie, en tant que traitement d'appoint du régime alimentaire, chez les adultes et les enfants à partir de 12 ou 15 ans atteints d'obésité, dont l'IMC (indice de masse corporelle, une mesure du poids d'une personne par rapport à sa taille) est de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus qui n'ont pas répondu à un régime amaigrissant adopté seul.

L'obésité est une maladie métabolique chronique qui dure toute la vie et dont le traitement repose sur des changements de comportement, un régime alimentaire et de l'exercice physique, avec ou sans pharmacothérapie ou chirurgie bariatrique, visant à perdre du poids et à réduire les facteurs de risque. Les principaux objectifs de la gestion du poids sont de réduire le poids corporel et de maintenir un poids corporel inférieur afin d'obtenir des bénéfices cardiovasculaires (CV), métaboliques et pour la santé en général.

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles concernant les risques pulmonaires, cardiaques, cérébrovasculaires et neuropsychiatriques, la pharmacodépendance et l'utilisation pendant la grossesse, ainsi que l'efficacité des mesures de minimisation des risques en place dans le contexte de l'efficacité de l'amfépramone. Il s'agissait notamment de données non cliniques, cliniques, issues de notifications spontanées et de la littérature, mais aussi des résultats de deux études utilisant respectivement des données sur les soins primaires provenant d'Allemagne (réalisée par l'EMA) et du Danemark [réalisée par le centre d'analyse des données de l'Agence danoise des médicaments (DAC)]. Les points de vue d'un groupe d'experts indépendants ont également été pris en considération [groupe spécial d'experts ad hoc (AHEG)].

Le PRAC a noté que les études d'efficacité disponibles montraient une légère réduction du poids à court terme (différence moyenne de perte de poids initiale de 3,8 %) avec l'amfépramone par rapport au

placebo après 12 semaines. Toutefois, ces études sont fortement limitées. Le PRAC, soutenu par l'AHEG, a estimé que les données issues d'essais cliniques randomisés évaluant l'effet d'un traitement de 12 semaines par amfépramone sur la perte de poids par rapport au placebo faisaient défaut. Il a été observé que les données disponibles ne remplissaient pas les critères en vigueur pour démontrer l'efficacité des médicaments utilisés dans la gestion du poids. En outre, bien qu'une perte de poids puisse être obtenue après un traitement de 12 semaines par amfépramone, les données limitées disponibles montrent une reprise de poids à l'arrêt du traitement et suggèrent par conséquent que cela pourrait ne pas avoir de bénéfice clinique à long terme sur le poids corporel et dans le cadre d'un programme de lutte contre l'obésité. Le PRAC et l'AHEG ont estimé que la pertinence clinique de la perte de poids marginale et temporaire observée avec l'amfépramone était discutable dans le contexte de la nécessité d'un maintien de la perte de poids à long terme pour les patients obèses. Ils ont également noté que les lignes directrices en vigueur pour le traitement de l'obésité ne mentionnaient pas l'amfépramone.

L'AHEG a reconnu la nécessité de traitements supplémentaires contre l'obésité chez les adultes, ce qui a conduit certains experts à prendre en considération le fait qu'il pouvait exister des situations et des conditions pour lesquelles un traitement à court terme par amfépramone, en plus d'un régime alimentaire, d'une activité physique et de changements de mode de vie, pouvait produire des effets initiaux de perte de poids afin d'inciter les patients obèses à poursuivre ces changements de mode de vie ou d'autres traitements pour maintenir un poids réduit. Cependant, l'AHEG n'a pas pu définir une population de patients qui pourrait retirer un bénéfice particulier d'un tel traitement ou pour laquelle l'amfépramone répondrait à un besoin autrement non satisfait. Les experts ont noté qu'après l'amfépramone, plusieurs autres options de traitement étaient devenues disponibles, sur la base de données issues d'essais cliniques bien conçus démontrant une perte de poids significative et cliniquement pertinente avec un profil de sécurité acceptable. Certains d'entre eux étaient également adaptés aux patients obèses présentant des facteurs de risques cardiovasculaires.

En 1996, le comité des spécialités pharmaceutiques de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (CPMP de l'EMA, remplacé par la suite par le CHMP de l'EMA) avait conclu, à l'issue d'un examen au titre de l'article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil, qu'une étude épidémiologique avait montré que la prise d'anorexigènes était un facteur de risque impliqué dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire et que l'utilisation d'anorexigènes était fortement associée à un risque accru de survenue de cet effet indésirable. Il avait également été établi qu'un traitement prolongé était associé à un risque de tolérance pharmacologique, de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage. Compte tenu de ces préoccupations graves en matière de sécurité, la durée du traitement était limitée à 4 à 6 semaines et ne dépassait pas trois mois. L'indication était également limitée au traitement adjuvant du régime alimentaire chez les patients atteints d'obésité dont l'IMC était de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus qui n'avaient pas répondu à un régime amaigrissant adopté seul. Des contre-indications en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, d'hypertension artérielle sévère, de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, de troubles psychiatriques, y compris l'anorexie mentale et la dépression, de propension aux abus médicamenteux, d'alcoolisme avéré avaient été incluses également en association avec d'autres anorexigènes à action centrale (aussi en raison du risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire potentiellement fatale).

Le PRAC a pris acte des résultats de l'étude du DAC suggérant un risque plus élevé d'hypertension pulmonaire (HP), y compris d'hypertension artérielle pulmonaire (PAH), et de maladies cardiaques chez les patients traités par amfépramone, par rapport à la cohorte témoin. En outre, davantage de patients traités par amfépramone étaient décédés à la suite d'une maladie cardiaque (l'infarctus du myocarde étant la principale cause de décès) par rapport aux sujets du groupe témoin.

Il a été reconnu que ces résultats avaient été obtenus dans des groupes ne correspondant pas à l'IMC concerné. Étant donné que l'obésité est un facteur de risque pour certains sous-types d'hypertension

pulmonaire et pour les maladies cardiaques, une analyse de sous-groupe a été réalisée à l'aide de codes CIM considérés comme représentatifs de l'obésité. Il est important de noter que, comme l'ont également noté les experts indépendants consultés au cours de la procédure, l'obésité n'est toutefois pas un facteur de risque connu de PAH. Dans cette analyse, aucune différence statistique n'a été observée entre les deux cohortes en ce qui concerne les risques d'hypertension, y compris de PAH, et de maladie cardiaque. Une analyse de sous-groupe a également été réalisée chez un sous-ensemble de patients présentant des comorbidités, dont les résultats variaient, les ratios impairs allant dans des directions différentes mais n'atteignant pas de signification statistique. Le PRAC a estimé que ces analyses étaient limitées par la petite taille de l'échantillon des sous-groupes, mais également parce que les sous-groupes étaient susceptibles de ne pas être représentatifs et pouvaient avoir été confondus d'une autre manière. En particulier pour le sous-groupe de patients présentant un diagnostic hospitalier d'obésité ou de comorbidités, on s'attendait à ce que les données soient incomplètes, étant donné que l'obésité, l'hypercholestérolémie ou le diabète sont susceptibles d'être diagnostiqués en dehors du cadre hospitalier et ne sont codés que s'ils sont pertinents pour le séjour à l'hôpital. Par conséquent, le comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance a estimé que la prudence s'imposait lors de l'extrapolation de ces résultats à l'ensemble de la cohorte de patients traités par amfépramone.

En outre, des cohortes ont été analysées dans un sous-groupe de patients utilisant d'autres médicaments destinés à la perte de poids, à savoir l'éphédrine, l'orlistat et la dexfenfluramine, en tant que variable représentative supplémentaire de l'obésité. Cette analyse ne devrait pas souffrir du même problème en ce qui concerne l'exhaustivité du code de diagnostic et, même si seules des données sur les médicaments prescrits ont été collectées, le PRAC a considéré qu'il s'agissait de l'ensemble de données le plus fiable parmi les analyses des sous-groupes. Ces analyses ne soutiennent pas l'obésité en tant que variable de confusion importante.

Compte tenu des limites identifiées et du fait qu'il ne s'agissait pas d'un essai de confirmation, on ne pouvait pas s'attendre à ce que l'étude soit en mesure de confirmer statistiquement les risques. Toutefois, la majorité des estimations ponctuelles étant supérieures à 1, le PRAC a estimé que les résultats n'étaient probablement pas dus au hasard. Dans l'ensemble, dans le contexte du risque connu d'hypertension artérielle pulmonaire associé aux anorexigènes, le PRAC a estimé que les résultats étayaient encore plus la gravité de cette préoccupation pour l'amfépramone et mettaient en évidence une persistance du risque malgré les mesures mises en œuvre en 1996.

Dans l'étude du DAC, il a été conclu que l'utilisation d'amfépramone avant ou pendant la grossesse était associée à une cardiomyopathie à la naissance et, lorsqu'elle était utilisée avant la grossesse, à des malformations congénitales en général. Toutefois, l'effet de l'obésité en tant que variable de confusion dans cette analyse n'a pas été évalué.

Malgré la sous-déclaration attendue, un nombre important de cas ont été signalés depuis la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques, confirmant les préoccupations connues en matière de sécurité liées aux troubles pulmonaires, cardiaques, cérébrovasculaires et neuropsychiatriques et soulignant que les risques n'avaient pas été atténués de manière adéquate. Ce point de vue a également été partagé par l'AHEG. Les données issues de la littérature depuis 1996 ont confirmé que le risque d'hypertension artérielle pulmonaire augmentait avec l'allongement de la durée du traitement, du moins pour la fenfluramine. Le PRAC a conclu que ces données, associées aux données provenant de rapports de cas, de la littérature et de l'étude du DAC, confirmaient la pertinence de cet effet de classe pour l'anorexigène sympathomimétique, y compris l'amfépramone.

Les deux études utilisant des données sur les soins de santé primaires du Danemark et d'Allemagne ont montré, malgré les limites reconnues, un niveau inacceptable de non-respect des mesures de minimisation des risques en place. Un niveau d'utilisation inacceptable au-delà de 3 mois a été observé

dans les deux études (13,6 % et environ 12 %), alors qu'il s'agit d'une mesure critique pour minimiser le risque d'hypertension artérielle pulmonaire, ainsi que le risque de pharmacodépendance. Dans les notifications spontanées, une utilisation a été identifiée en association avec d'autres anorexigènes à action centrale ainsi que chez les patients ayant une propension aux abus médicamenteux, à l'alcoolisme avéré, qui exposent également les patients à un risque plus élevé d'hypertension artérielle pulmonaire et de pharmacodépendance. Les patients présentant des antécédents ou des symptômes de maladie cardiovasculaire ou une hypertension artérielle sévère, ainsi que des troubles psychiatriques, présentent un risque plus élevé de développer des événements indésirables liés. Il est donc également préoccupant de constater que l'étude utilisant des données provenant d'Allemagne a identifié une utilisation d'environ 4 % chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires, ou de 26 à 30 % si l'on envisage également une utilisation chez des patients souffrant d'hypertension (une hypertension sévère est une contre-indication), tandis que des cas ont également été rapportés chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires et de troubles psychiatriques. L'étude utilisant des données provenant du Danemark a également montré une utilisation de 1,5 % chez les femmes enceintes (dont, après 1997, 9 % au cours des deuxième et troisième trimestres) et des cas ont été rapportés chez des patientes enceintes, malgré le fait que l'amfépramone ne devait pas être utilisée pendant la grossesse, car un risque pour l'enfant à naître ne pouvait être exclu.

Compte tenu du niveau significatif de non-respect des mesures de minimisation des risques en place, le PRAC a conclu que celles-ci n'étaient pas efficaces pour minimiser de manière adéquate les risques associés au traitement par des produits contenant de l'amfépramone.

Compte tenu des avis de l'AHEG, le PRAC a envisagé la possibilité de modifier les informations sur le produit, d'introduire du matériel éducatif tel qu'une liste de contrôle du prescripteur et une carte du patient, de retirer les boîtes contenant des comprimés pour une durée de traitement supérieure à 30 jours, de recommander d'empêcher les prescriptions répétées et la prescription électronique au niveau national, afin d'améliorer la sensibilisation aux risques et les mesures de minimisation connexes et d'assurer des consultations régulières permettant au médecin de réévaluer la pertinence du traitement par amfépramone pour ses patients. Toutefois, le PRAC a estimé que les risques associés au traitement par amfépramone ainsi que les mesures de minimisation des risques connexes étaient bien connus et de longue date dans la communauté médicale, comme le montre la littérature médicale et scientifique. Par conséquent, le PRAC a estimé qu'une communication ultérieure d'informations notoires n'aurait pas d'incidence significative sur la prescription. En outre, le PRAC a noté que si les boîtes alors disponibles permettaient une durée maximale de traitement de 4 mois avec des prescriptions ultérieures, l'excès d'un mois ne semblait pas être la force motrice de l'utilisation à long terme compte tenu des schémas d'utilisation observés. En outre, une restriction de la taille de l'emballage n'empêcherait pas non plus les patients d'obtenir des prescriptions de plusieurs médecins, compte tenu notamment du risque de pharmacodépendance. Une autre raison probable du schéma d'utilisation plus long que recommandé qui a été observé est la nature chronique de l'obésité nécessitant un traitement à long terme. Par conséquent, les patients et les prescripteurs peuvent chercher à prolonger le traitement pour des durées plus longues que les 3 mois autorisés. Le potentiel de pharmacodépendance et la nécessité d'un traitement à long terme de l'obésité sont donc tous deux considérés comme des facteurs limitatifs majeurs de l'efficacité des minimisations de risques supplémentaires. Le PRAC a également examiné la possibilité de mettre en œuvre un programme d'accès contrôlé, sous la forme d'un système d'approvisionnement contrôlé, mais certains États membres ont exprimé des inquiétudes quant à la faisabilité d'un tel programme, compte tenu de la diversité des professionnels de santé impliqués dans la prescription et la délivrance de l'amfépramone. Enfin, étant donné l'efficacité temporaire modeste de l'amfépramone, le PRAC a estimé qu'il ne serait pas proportionné d'imposer un tel programme pour ce traitement.

Dans l'ensemble, le PRAC n'a pas pu identifier de mesures réalisables qui garantiraient une minimisation efficace des risques associés au traitement par des produits contenant de l'amfépramone, en particulier les risques d'hypertension artérielle pulmonaire, de maladie cardiovasculaire/cérébrovasculaire et de pharmacodépendance, d'abus et de tolérance.

Par conséquent, compte tenu de l'impossibilité de minimiser suffisamment les risques associés au traitement par des produits contenant de l'amfépramone, le PRAC a conclu que les risques l'emportaient sur les bénéfices temporaires modestes d'une pertinence clinique discutable de l'amfépramone en tant que traitement adjuvant au régime alimentaire chez les patients atteints d'obésité dont l'IMC était de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus qui n'avaient pas répondu à un régime amaigrissant adopté seul.

Le PRAC a également pris acte des points de vue de l'AHEG selon lesquels des données de sécurité à long terme (2 ans) par la mise en place de registres seraient bénéfiques pour répondre aux préoccupations en matière de sécurité liées aux maladies cardiovasculaires et à l'hypertension artérielle pulmonaire, et il a examiné si des études supplémentaires pourraient fournir des preuves additionnelles afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité de l'amfépramone. Toutefois, compte tenu des problèmes de sécurité identifiés, en particulier liés à une utilisation de plus de trois mois, il n'a pas été jugé possible de déterminer les conditions permettant de contrôler la sécurité des patients dans un essai clinique à long terme répondant aux normes actuelles. En effet, même dans les conditions contrôlées d'un essai clinique, où les patients peuvent être étroitement surveillés, il est douteux que les effets indésirables associés à l'amfépramone, tels qu'un accident vasculaire cérébral ou une pharmacodépendance, puissent être évités. Or, pour exclure le risque d'événement cardiovasculaire majeur (MACE), des essais de grande envergure seraient nécessaires. En outre, compte tenu de sa rareté, il est peu probable que l'hypertension artérielle pulmonaire soit détectée dans les essais cliniques. Des études de sécurité non interventionnelles ne permettraient pas non plus de générer les données nécessaires pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif, compte tenu notamment de la disponibilité limitée de bases de données supplémentaires et du type de données enregistrées (par exemple, le manque de données sur l'IMC). Par conséquent, le PRAC n'a pu identifier aucune condition qui, si elle était satisfaite dans le futur, permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour ces médicaments dans une population de patients définie.

Par conséquent, le PRAC recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'amfépramone.

### **Procédure de réexamen**

À la suite de l'adoption de la recommandation du PRAC en juin 2022, les titulaires de l'AMM Artegodan et Temmler Pharma ont demandé un réexamen de la recommandation du PRAC sur la saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données de pharmacovigilance pour les produits contenant de l'amfépramone.

Le PRAC a tenu compte des motifs détaillés présentés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de cette procédure de réexamen et des données scientifiques qui les étayaient, lesquels sont examinés ci-dessous:

### **Sécurité**

#### Risques d'hypertension pulmonaire/hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies cardiaques dans la littérature et dans les déclarations spontanées

En ce qui concerne les données de la littérature, le PRAC a estimé que l'étude SNAP (l'étude épidémiologique incluant les patients traités par l'amfépramone, publiée après 1996, dans laquelle le

risque d'hypertension artérielle pulmonaire s'est avéré être un effet de classe avec des anorexigènes, y compris l'amfépramone), n'incluait pas un nombre suffisant de patients traités par amfépramone (cinq ou moins dans chaque groupe) pour détecter un risque d'hypertension artérielle pulmonaire spécifiquement avec ces produits (Rich, 2000)<sup>3</sup>. En outre, il a déjà été établi, sur la base de l'étude IPPHS, que le risque d'hypertension artérielle pulmonaire augmentait chez les patients traités par des anorexigènes pendant plus de trois mois. L'étude SNAP n'a comparé que les durées de traitement de plus de 6 mois avec celles de moins de 6 mois, cumulativement, et a trouvé des preuves supplémentaires de l'augmentation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire avec des durées de traitement par anorexigènes plus longues. Par conséquent, cette étude plus récente (SNAP) ne fournit aucune garantie concernant le risque d'hypertension artérielle pulmonaire associé à l'amfépramone en général, ni en ce qui concerne l'utilisation cumulée inférieure à 6 mois. En outre, le rapport de cas publié sur l'hypertension artérielle pulmonaire chez un patient porteur d'une mutation du gène BMPR2, mais ne présentant aucun autre facteur de risque, a été considéré comme étayant un éventuel effet additif de l'amfépramone dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients porteurs de telles mutations.

En ce qui concerne les déclarations spontanées, il est admis qu'un petit nombre de cas d'hypertension pulmonaire et de valvulopathie cardiaque ont été signalés, mais cela n'est pas inattendu. En effet, l'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie rare dont le diagnostic est souvent retardé en raison de symptômes et de signes non spécifiques (par exemple, fréquemment attribués de manière incorrecte à l'âge ou à d'autres affections médicales). En outre, le délai d'apparition potentiellement long de l'hypertension artérielle pulmonaire, associé aux comorbidités et à d'autres médicaments (y compris pour la perte de poids) dans cette population de patients, peut entraver l'établissement d'un lien avec le traitement par amfépramone et, par conséquent, l'absence de cas considérés comme certainement liés à l'amfépramone n'est pas inattendue. Dans ce contexte, le nombre de cas identifiés liés à l'hypertension pulmonaire (14) impliquant l'amfépramone, y compris ceux signalés depuis 1996 (12), est pris en compte. De même, la valvulopathie cardiaque induite par les médicaments est principalement diagnostiquée par des modifications échocardiographiques, les symptômes cliniques étant retardés, ce qui, compte tenu des caractéristiques susmentionnées de la population de patients et de la durée de traitement recommandée, peut entraver l'identification des médicaments suspectés. Par conséquent, bien que les preuves disponibles à ce jour ne permettent pas d'exclure ou de confirmer un lien de causalité entre la valvulopathie cardiaque et l'amfépramone, le nombre de cas identifiés liés à la valvulopathie cardiaque (23), dont la plupart ont été signalés après 2000 (18), lorsque cette maladie faisait l'objet d'un examen au niveau de l'UE, est pris en compte. Par conséquent, la valvulopathie cardiaque continue de constituer un problème de sécurité potentiel grave.

En outre, en raison de la limitation des données spontanément communiquées, y compris la sous-déclaration, ces sources de données ne sont pas utiles pour évaluer les incidences des effets indésirables et ne sont pas adéquates pour confirmer l'absence de certaines préoccupations en matière de sécurité.

D'un point de vue mécanistique, le PRAC a répété sa position selon laquelle, bien que l'éthcathinone soit considérée comme peu susceptible d'exercer une activité sur le récepteur 5-HT2B, la pertinence clinique de cette conclusion n'est pas claire, étant donné que l'implication d'autres voies biologiques demeure une possibilité, ainsi que la littérature l'a mis en évidence. Ainsi, alors que la connaissance des mécanismes conduisant à l'apparition de l'hypertension artérielle pulmonaire et d'une valvulopathie cardiaque a augmenté au fil des années, les données non cliniques présentées sont insuffisantes pour

---

<sup>3</sup> 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.

exclure un lien de cause à effet entre l'amfépramone et l'hypertension pulmonaire/hypertension artérielle pulmonaire, ou une association possible entre l'amfépramone et une valvulopathie cardiaque.

Le PRAC a convenu que l'action pharmacologique de la fenfluramine et de l'amfépramone n'est pas identique et que, par conséquent, les effets observés principalement avec la fenfluramine ne peuvent pas être directement extrapolés à l'amfépramone au regard d'un mécanisme pharmacologique spécifique. Toutefois, compte tenu des données de sécurité accumulées spécifiquement pour l'amfépramone dans le contexte des préoccupations associées à cette classe de médicaments, y compris à d'autres sympathomimétiques (par exemple la phénylpropanolamine), les préoccupations identifiées à l'issue de l'examen de 1996 restent d'actualité.

#### Risques d'hypertension artérielle pulmonaire et de troubles cardiovasculaires dans les études des bases de données allemandes et danoises

Le PRAC a examiné les résultats de deux études d'observation réalisées dans des bases de données de soins de santé allemandes et danoises. Les analyses rétrospectives de données provenant de bases de données existantes, telles que les bases de données électroniques sur les soins de santé, sont des outils importants pour évaluer les préoccupations en matière de sécurité dans un contexte d'observation. Néanmoins, un certain nombre de limites et de problématiques existent également pour de telles analyses, qui doivent être traitées au cas par cas, en fonction du contexte de la maladie, des données disponibles et de l'objectif de l'étude réalisée.

Les résultats de l'étude d'observation réalisée au niveau de la base de données allemande des soins de santé n'ont pas indiqué qu'une incidence plus élevée des événements cardiovasculaires sélectionnés était observée chez les patients débutant un traitement par amfépramone que chez ceux débutant un traitement par orlistat; il s'agissait toutefois d'une étude descriptive, limitée aux issues non fatales. Même s'il est possible de réduire la confusion par indication en effectuant une comparaison avec l'orlistat, une confusion résiduelle peut tout de même biaiser les résultats en raison de caractéristiques différentes des patients, qui n'ont pas été suffisamment ajustées. En effet, ces résultats sont qualifiés de taux d'événements bruts, tandis que l'amfépramone est contre-indiquée dans un certain nombre d'affections, y compris celles liées à la maladie cardiovasculaire sous-jacente, ce qui n'est pas le cas de l'orlistat, de sorte que les patients sous orlistat peuvent avoir été exposés à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires. Les patients traités par orlistat étaient plus âgés que ceux traités par amfépramone (différence moyenne et médiane d'environ 6 ans) et le taux d'obésité ou d'autres différences significatives dans les caractéristiques des patients pouvaient exister et n'ont pas été ajustés. Par conséquent, cette analyse semble présenter des limites importantes. Les résultats ne permettent pas de réfuter les risques cardiovasculaires (ou d'hypertension artérielle pulmonaire) associés à l'amfépramone.

Dans l'étude de cas de contrôle analysant l'utilisation de l'amfépramone dans la base de données danoise des soins de santé, un risque plus élevé d'hypertension, y compris d'hypertension artérielle pulmonaire, et de maladies cardiaques a été observé dans la cohorte de patients traités par amfépramone par rapport à la cohorte témoin qui n'avait jamais reçu ce médicament. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées en utilisant les variables disponibles considérées comme représentatives de l'IMC afin de fournir des informations sur une possible confusion par IMC, un facteur de risque pour certains sous-types d'hypertension et pour les maladies cardiaques, mais pas un facteur de risque connu pour l'hypertension artérielle pulmonaire. Il s'agissait notamment d'un diagnostic d'hospitalisation pour l'obésité, de certaines comorbidités et d'autres médicaments destinés à la perte de poids. Alors qu'un TRG > 1 dans le groupe amfépramone, indiquant un risque accru d'hypertension pulmonaire, y compris d'hypertension artérielle pulmonaire, a été constaté dans les analyses de sous-groupes avec d'autres médicaments destinés à la perte de poids, bien que la signification statistique n'ait pas été atteinte, aucun risque accru d'hypertension pulmonaire, y compris d'hypertension



artérielle pulmonaire et de maladie cardiaque, n'a été constaté dans les autres analyses de sous-groupes. Des limites ont toutefois été mises en évidence pour ces analyses en sous-groupes, notamment la petite taille de l'échantillon et un éventuel biais de sélection des sous-groupes chez lesquels on a diagnostiqué une obésité ou des comorbidités associées, dont la gravité ou la durée n'ont pas non plus été prises en compte. Il est permis de douter que toutes les variables utilisées pour les analyses de sous-groupes soient des variables proxy représentatives (égales) de l'IMC et qu'elles constituent donc une sélection appropriée des éventuels facteurs de confusion. Il est en outre noté que seuls les patients en vie pendant la période de suivi ont été inclus dans cette étude, ce qui est susceptible d'avoir introduit un biais d'immortalité, préoccupant pour l'interprétation des analyses comparatives. Dans ce cas, les risques associés à l'amfépramone pourraient être sous-estimés. Une autre limite en ce qui concerne les résultats pour toute maladie cardiaque réside dans les codes de diagnostic utilisés, qui, non pondérés et utilisés conjointement, peuvent avoir été trop larges pour obtenir des résultats fiables.

Aucune différence significative n'a été observée lors de la comparaison du risque des événements associés au traitement par amfépramone pendant moins ou plus de 90 jours, à l'exception du risque de maladie cardiaque, si l'on considère la totalité de la période. Toutefois, cette comparaison doit être interprétée avec prudence, compte tenu des facteurs de confusion potentiels et de la définition conservatrice de la période de traitement, laquelle est susceptible d'avoir sous-estimé l'utilisation à long terme et peut donc avoir influencé les résultats. En outre, la durée cumulée de l'utilisation n'a pas été prise en compte.

Compte tenu des limites identifiées et du fait qu'il ne s'agissait pas d'un essai de confirmation, on ne pouvait pas s'attendre à ce que l'étude soit en mesure de confirmer statistiquement les risques. Pour les mêmes raisons, il n'est pas possible de rejeter ces risques sur la base de ces données. Il est notoire que l'absence de signification statistique par rapport à une association testée ne constitue pas une preuve de l'absence d'association, ce qui est particulièrement important pour les critères d'évaluation de la sécurité. Par conséquent, l'allégation selon laquelle la disparition d'une association significative après stratification devrait entraîner le rejet du soupçon de lien de cause à effet n'est pas acceptée. Le PRAC a maintenu son point de vue selon lequel, pour la majorité des estimations ponctuelles relatives à l'hypertension pulmonaire, y compris l'hypertension artérielle pulmonaire supérieure à 1, les résultats n'étaient pas susceptibles d'être dus au hasard. Il a maintenu la conclusion selon laquelle, dans l'ensemble, dans le contexte du risque connu d'hypertension artérielle pulmonaire associée aux anorexigènes, les résultats avaient confirmé la gravité de cette préoccupation pour l'amfépramone et avaient mis en évidence une persistance du risque malgré les mesures mises en œuvre en 1996.

#### Non-respect des informations sur le produit

Le PRAC a souscrit au point de vue selon lequel des cas avaient été identifiés à partir de notifications spontanées montrant une utilisation hors RCP potentiellement nocive de l'amfépramone.

L'étude d'observation réalisée dans la base de données allemande sur les soins de santé suggère la persistance d'une utilisation contraire aux informations sur le produit, avec des fluctuations autour de 12 % au cours des dernières années. La durée du traitement a été estimée à partir de la dose quotidienne prescrite ou, le cas échéant, du nombre de comprimés contenu dans l'emballage pour la formulation concernée et du nombre de boîtes prescrites. Il est reconnu que, dans cette analyse, le nombre quotidien de comprimés était absent chez la plupart des patients et que, pour ceux-ci, le nombre médian de comprimés (un comprimé quotidien) a été imputé. Alors qu'environ un tiers des formulations d'amfépramone vendues en Allemagne depuis 1998 sont des comprimés de 25 mg, à prendre trois fois par jour, dans l'étude, cela correspondait à moins de 3 % des prescriptions; par conséquent, le risque de surestimation de la durée du traitement avec cette imputation était faible.

Certaines analyses de sensibilité ont été réalisées avec le nombre quotidien maximal de comprimés enregistré dans l'ensemble de données, alors que les données n'indiquent pas qu'il puisse s'agir d'une dose couramment utilisée et sous-estiment donc largement la durée du traitement. Dans le cadre d'une analyse de la «durée de traitement continu», une durée maximale de 365 jours était autorisée entre les prescriptions pour que celles-ci soient considérées comme faisant partie de la même période. Par conséquent, avec ces résultats, le PRAC a plutôt obtenu des informations sur une utilisation intermittente sur des périodes plus longues; en effet, 39,5 % des patients ont utilisé l'amfépramone de manière intermittente pendant plusieurs années. Dans l'ensemble, le PRAC a maintenu son point de vue selon lequel, bien que des limites soient reconnues, celles-ci ne sont pas considérées comme ayant une incidence significative sur les données, qui restent valables pour la population observée, avec la réserve mise en évidence.

Dans cette étude, les nombres absolus de patients ayant des antécédents d'affections cardiovasculaires traités par amfépramone ont augmenté au cours de la période examinée. Enfin, les limites techniques du suivi des patients dans la base de données auraient pu donner lieu à une sous-estimation de la durée du traitement ou de la présence d'antécédents des événements sélectionnés.

L'étude du DAC indique également qu'après la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques de 1996, 13,6 % des patients ont été traités par amfépramone pendant une durée supérieure à la durée maximale d'utilisation, contre 14,9 % pendant toute l'étude. Dans cette étude, deux prescriptions remboursées ont été comptabilisées comme faisant partie de la même période de traitement avec un tampon d'une semaine entre le dernier comprimé d'une prescription et la prescription remboursée suivante, ce qui a été considéré comme une approche prudente non conventionnelle, susceptible de donner lieu à une séparation arbitraire d'épisodes de traitement liés. Par conséquent, ces chiffres ont été considérés comme susceptibles de sous-estimer le non-respect de la durée maximale de traitement recommandée. L'interprétation de périodes de traitement répétées interrompues par de courtes périodes doit également être envisagée du point de vue de la sécurité, fait illustré par des personnes ayant souvent plus d'un épisode de traitement (nombre moyen de traitements par personne: 4,6, nombre médian: 2) et par un délai médian entre toutes les périodes de traitement de 39 jours.

Dans cette étude, l'utilisation pendant la grossesse a également été rapportée (1,5 %, dont 9 % après 1997 au cours des deuxième et troisième trimestres), alors que ces produits ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse car un risque pour l'enfant à naître ne peut être exclu.

Il a été noté que l'analyse était basée sur le nombre de prescriptions remboursées et ne tenait pas compte du fait que les comprimés remboursés avaient été pris ou non. Il s'agit d'une incertitude courante dans ce type d'analyses. Toutefois, compte tenu d'autres aspects de la conception de l'étude, tels que la définition prudente de la période de traitement utilisée, son incidence est jugée limitée et le PRAC a maintenu sa position selon laquelle le degré d'utilisation au-delà de la durée de traitement recommandée est, à tout le moins, sous-estimé.

Le PRAC a convenu que l'étendue de l'utilisation hors RCP devrait toujours être considérée dans le contexte des risques auxquels elle peut être associée. Le PRAC a noté qu'il était impossible d'évaluer les risques cardiovasculaires et d'hypertension pulmonaire/hypertension artérielle pulmonaire dus à une utilisation contraire aux informations sur le produit dans ces deux études d'observation, en partie en raison de données importantes relatives aux caractéristiques des patients. Par conséquent, ces données ne peuvent ni confirmer ni réfuter davantage ces risques dus à une utilisation hors RCP. Cependant, ces risques ont été précédemment établis et des cas ont continué d'être signalés, y compris chez des patients ayant utilisé l'amfépramone pendant des durées de traitement plus longues que celles autorisées.

L'incidence de la pharmacodépendance n'a pas été examinée dans ces études; néanmoins, ce risque a également été établi précédemment et l'utilisation sur des périodes plus longues que celles recommandées peut également refléter le risque de dépendance à l'amfépramone. Dans l'ensemble, compte tenu des graves préoccupations en matière de sécurité connues liées aux troubles pulmonaires, cardio-/cérébrovasculaires, neuropsychiatriques et à la pharmacodépendance, le PRAC a maintenu son point de vue selon lequel les résultats de ces études, ainsi que les informations provenant de notifications spontanées (c'est-à-dire de patients utilisant le produit en ne respectant pas les mesures de minimisation des risques introduites dans les informations sur le produit en 1996), indiquent un niveau inacceptable de non-respect des informations sur le produit en ce qui concerne la durée du traitement et les affections pour lesquelles l'amfépramone est contre-indiquée.

En Roumanie, comme au Danemark, l'amfépramone est incluse dans la liste des stupéfiants. En Roumanie, ces substances ne sont délivrées par les pharmacies que sur ordonnance spéciale, mais aucune surveillance stricte n'est en place pour limiter le nombre de prescriptions délivrées pour un patient. Au Danemark, les pharmacies et les entrepôts doivent déclarer les quantités annuelles reçues, envoyées et en stock. Le PRAC a noté qu'aucune donnée sur la prescription ou l'utilisation n'est disponible pour la Roumanie. Étant donné que les données relatives aux ventes ne peuvent pas fournir d'informations sur les détails de la prescription, le respect des informations sur le produit ne peut pas être évalué sur la base de ces données. Bien que les résultats des études d'observation ne puissent pas être directement extrapolés à la Roumanie, des niveaux comparables de non-respect peuvent être présumés compte tenu des mesures en place dans les deux États membres. En conclusion, le PRAC a maintenu son point de vue selon lequel, considérées ensemble, toutes les données concernant le non-respect de l'utilisation autorisée suscitent des inquiétudes quant à l'efficacité des mesures de minimisation des risques en place.

### ***Efficacité***

Le PRAC a confirmé et maintenu son point de vue selon lequel les études disponibles présentées pour étayer l'efficacité montrent une différence moyenne de 3,8 % entre l'amfépramone et le placebo en termes de perte de poids initiale après 12 semaines. Bien qu'il ne soit pas attendu que ces études aient été réalisées conformément aux normes actuelles, il est important d'examiner la façon dont elles ont été conçues et menées afin de comprendre les forces et les incertitudes liées aux données d'efficacité. Les limites précédemment observées par le PRAC en rapport avec ces essais restent valables, y compris la petite taille de l'échantillon, la description insuffisante des populations d'essais et de la conformité au traitement, la mise en commun des résultats pour une population hétérogène (par exemple en termes d'IMC et de comorbidités). Il est également noté que l'AHEG a mis en évidence le manque de données suffisamment fiables issues d'essais cliniques randomisés comparant la perte de poids obtenue avec un traitement à court terme par amfépramone par rapport à celle obtenue avec un placebo.

Le PRAC a noté que, bien que la reprise de poids observée lors de l'arrêt du traitement ne soit pas inattendue, les preuves cliniques sont insuffisantes pour étayer les allégations selon lesquelles il existe des situations dans lesquelles un traitement initial avec un supprimeur d'appétit pendant 3 mois peut être considéré comme bénéfique pour un patient souffrant d'obésité, dans le cadre d'un programme global de perte de poids, ou pour justifier le fait que le traitement avec un autre produit contre l'obésité doit être interrompu en raison d'une intolérance. Il a noté en particulier qu'il n'existe pas de données permettant d'identifier le ou les groupes de patients qui pourraient retirer de tels bénéfices. Le manque de données concernant l'efficacité alléguée de l'amfépramone chez les patients ayant une alimentation émotionnelle, qui seraient encouragés par l'amfépramone à commencer et à poursuivre un régime pauvre en calories et à perdre du poids par des changements de comportement, a également été noté. L'AHEG a partagé ce point de vue.

Dans l'ensemble, la pertinence clinique d'un traitement à court terme par amfépramone reste discutable.

### ***Mesures de minimisation des risques***

Le PRAC a noté que la possibilité d'introduire des mesures supplémentaires de minimisation des risques est généralement évaluée au cas par cas. Dans le cadre de cette évaluation, la nature des préoccupations en matière de sécurité dans le contexte du rapport bénéfice/risque du produit, le besoin thérapeutique associé au produit, la population cible et les actions cliniques requises sont pris en compte, ainsi que l'efficacité, la faisabilité et la proportionnalité potentielles des mesures envisagées.

Le PRAC a également examiné le niveau de sensibilisation des médecins et des prescripteurs aux risques de l'amfépramone. Alors que les produits contenant de l'amfépramone avaient été réintroduits sur le marché dans certains États membres après l'annulation de la décision de la Commission du 9 mars 2000, la littérature médicale publiée depuis n'a jamais atténué les risques bien connus du traitement par amfépramone. En outre, depuis 1996, indépendamment de divergences mineures entre les informations sur le produit de ces médicaments, les risques importants sont décrits dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de l'amfépramone. Par conséquent, toute hypothèse selon laquelle la réintroduction sur le marché aurait été perçue comme une réfutation des préoccupations connues en matière de sécurité est dénuée de fondement. En outre, aucun argument ne tient, selon lequel toutes les contre-indications seraient difficiles à mémoriser par les médecins, étant donné que plusieurs d'entre eux décrivent des affections liées à des préoccupations générales en matière de sécurité pulmonaire, cardiovasculaire, cérébrovasculaire et neuropsychiatrique, qui sont connues depuis longtemps pour cette classe de produits. En outre, les prescripteurs ne sont pas censés se fier uniquement à leur mémoire lorsqu'ils prescrivent des médicaments.

Compte tenu du niveau de non-respect constaté au Danemark malgré les mesures en place, et de la nécessité d'un traitement à long terme de l'obésité, le PRAC a maintenu son point de vue selon lequel les modifications proposées des informations sur le produit et la communication ultérieure des risques bien connus et des mesures associées au moyen d'une liste de contrôle à l'intention des médecins et d'une lettre aux prescripteurs n'auraient pas d'incidence significative sur les habitudes de prescription et ne se traduiraient donc pas par une minimisation des risques suffisante.

Le PRAC a également convenu que la réduction proposée de la taille des conditionnements ne contribuerait pas suffisamment à limiter la durée du traitement, étant donné qu'elle n'empêcherait ni la prescription de plusieurs conditionnements, ni l'obtention d'ordonnances délivrées par plusieurs médecins, ce qui constitue une préoccupation particulière compte tenu du risque établi de pharmacodépendance. Le PRAC a également pris acte du niveau de non-respect observé en Allemagne malgré la non-disponibilité de la boîte de 120 comprimés.

La possibilité d'obtenir des ordonnances de plusieurs médecins, associée à la nécessité d'un traitement à long terme de l'obésité, ainsi que l'éventualité d'une pharmacodépendance, ont également été considérées comme entravant une éventuelle efficacité de la carte patient proposée.

Le PRAC avait également examiné la possibilité de mettre en place une forme de système d'approvisionnement contrôlé, mais compte tenu des bénéfices temporaires modestes du traitement à court terme par amfépramone, celle-ci n'a pas été jugée proportionnée. Des inquiétudes ont également été soulevées quant à la faisabilité de la mise en œuvre d'un tel programme.

Dans l'ensemble, le PRAC a maintenu son point de vue selon lequel aucune mesure réalisable ne pouvait être identifiée qui garantirait une minimisation suffisamment efficace des risques associés au

traitement par des produits contenant de l'amfépramone, en particulier les risques d'hypertension artérielle pulmonaire, de maladie cardio-vasculaire/cérébrovasculaire et de pharmacodépendance, d'abus et de tolérance.

Dans ce contexte, permettre une vérification supplémentaire de l'inefficacité des mesures de minimisation des risques proposées au moyen d'études supplémentaires continuerait d'exposer les patients à un risque d'effets indésirables graves, ce qui n'a pas été considéré comme acceptable.

### ***Besoin médical***

Bien qu'il soit reconnu que la disponibilité de différentes options thérapeutiques constitue un avantage dans n'importe quel domaine thérapeutique, y compris pour la prise en charge du poids, le PRAC a noté que les lignes directrices en vigueur pour le traitement de l'obésité ne mentionnent pas l'amfépramone et que, ces dernières années, plusieurs traitements pharmacologiques pour la prise en charge du poids sont devenus disponibles dans l'UE, notamment des formulations orales. Le PRAC a estimé que le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'amfépramone n'entraînerait pas de besoin médical non satisfait.

### **Conclusion relative au rapport bénéfice/risque à la suite de la procédure de réexamen**

Compte tenu de l'impossibilité de minimiser suffisamment les risques associés au traitement par des produits contenant de l'amfépramone, le PRAC a maintenu sa conclusion selon laquelle les risques l'emportaient sur les bénéfices temporaires modestes d'une pertinence clinique discutable de l'amfépramone en tant que traitement adjuvant du régime alimentaire chez les patients atteints d'obésité dont l'IMC était de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus qui n'avaient pas répondu à un régime amaigrissant adopté seul.

Le PRAC n'a pu identifier aucune condition qui, si elle était satisfaite dans le futur, permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour ces médicaments dans une population de patients définie. Par conséquent, le PRAC recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'amfépramone.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit

- Le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour les médicaments contenant de l'amfépramone.
- Le PRAC a examiné toutes les données disponibles concernant les préoccupations en matière de sécurité liées aux maladies pulmonaires, cardiaques, cérébrovasculaires et neuropsychiatriques, à la pharmacodépendance et à l'utilisation pendant la grossesse, ainsi que l'efficacité des mesures de minimisation des risques en place dans le contexte de l'efficacité de l'amfépramone chez les patients atteints d'obésité. Il s'agissait notamment des réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (TAMM) par écrit et lors d'explications orales, des résultats de deux études d'observation réalisées dans des bases de données allemandes et danoises sur les soins de santé, des avis exprimés par un groupe d'experts indépendants, ainsi que des motifs du réexamen soumis par les TAMM.
- Le PRAC a noté que les études étayant l'effet de réduction du poids de l'amfépramone étaient fortement limitées et il a estimé que la pertinence clinique de la perte de poids modeste et temporaire observée avec l'amfépramone était discutable dans le contexte de la nécessité d'un maintien de la perte de poids à long terme pour les patients atteints d'obésité.

- Le PRAC a conclu que les données actuellement disponibles ne modifient pas les risques précédemment établis par le CPMP, à la suite d'un examen au titre de l'article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil, associés à un traitement par amfépramone.
- Le PRAC a pris acte des résultats des études d'observation et des informations provenant de rapports spontanés postérieurs à la mise sur le marché montrant un niveau inacceptable de non-respect des mesures en vigueur visant à minimiser les risques du traitement par amfépramone chez les patients présentant un risque accru de développer des effets indésirables du médicament et les risques connus résultant d'un allongement de la durée du traitement. Le PRAC a estimé que cela suscitait d'importantes préoccupations en matière de santé publique.
- Par conséquent, le PRAC a conclu que ces mesures n'étaient pas efficaces pour minimiser de manière adéquate les risques d'un traitement par amfépramone.
- Le PRAC a examiné la possibilité de mettre en œuvre d'autres mesures de minimisation des risques et a conclu qu'aucune mesure réalisable et proportionnée ne pourrait garantir une minimisation efficace des risques associés à un traitement par des produits contenant de l'amfépramone, en particulier en ce qui concerne les risques d'hypertension artérielle pulmonaire, de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ainsi que de pharmacodépendance, d'abus et de tolérance.
- Par conséquent, le PRAC a conclu que les risques étaient supérieurs aux bénéfices temporaires modestes de l'amfépramone en tant que traitement adjuvant au régime alimentaire chez les patients atteints d'obésité dont l'IMC était de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus qui n'avaient pas répondu à un régime amaigrissant adopté seul.
- En outre, le PRAC n'a pas pu identifier de condition qui, si elle était satisfaite, démontrerait un rapport bénéfice/risque positif pour les médicaments contenant de l'amfépramone dans une population de patients définie.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'amfépramone n'était plus favorable et que, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, il convenait de retirer les autorisations de mise sur le marché.

#### **Position du CMDh**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

#### **Conclusion générale**

En conséquence, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'amfépramone n'est pas favorable. Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CMDh recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'amfépramone.