

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Fall av allvarliga hjärtklaffssjukdomar, pulmonell hypertension och icke avsedd användning (längre varaktighet och/eller högre dos än rekommenderat samt användning under graviditet) rapporterades för i samband med den periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) som omfattade perioden mellan den 23 december 2005 och den 1 juni 2020. Till följd av de kända allvarliga säkerhetsproblem som är förknippade med denna terapeutiska klass väckte dessa problem allvarliga farhågor för effekten av de fastställda åtgärderna för riskminimering, varför kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) fann det nödvändigt att närmare undersöka alla tillgängliga uppgifter för produkter som innehåller amfepramon med avseende på både säkerhet och effekt. De allvarliga säkerhetsproblem som nämns ovan och mot bakgrund av osäkerheten kring den kliniska relevansen av den måttliga effekten av korttidsbehandling med läkemedel som innehåller amfepramon vid behandling av fetma väckte farhågor hos den rumänska läkemedelsmyndigheten (ANDMMR) beträffande dessa läkemedels nytta-riskförhållande.

Den 25 januari 2021 inledde Rumänien ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata och uppmanade PRAC att bedöma de ovannämnda farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller amfepramon samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 27 oktober 2022, vilken reviderades den 7 november 2022 och därefter bedömdes av CMD(h) i enlighet med artikel 107 k i direktiv 2001/83/EG.

### Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Amfepramon tillhör den farmakologiska gruppen "centralt verkande medel mot fetma (ATC-kod A08AA03)". Det är ett sympatomimetiskt medel med indirekt verkan, som tillhör gruppen anorexigener. Inom EU är det för närvarande godkänt i Danmark, Tyskland och Rumänien som tilläggsbehandling till en kontrollerad kost hos vuxna och barn från 12 eller 15 års ålder med fetma och ett BMI (kroppsmasseindex – ett mått på en persons vikt i förhållande till längd) på 30 kg/m<sup>2</sup> eller högre, som inte har svarat på enbart lämplig viktreducerande behandling.

Fetma är en kronisk livslång ämnesomsättningssjukdom som behandlas genom beteendeförändringar, kost och motion, med eller utan läkemedelsbehandling eller fetmakirurgi, vilket syftar till viktneidgång och minskade riskfaktorer. De främsta målen för viktkontrollen är att minska kroppsvikten och bevara en lägre kroppsvikt för att uppnå kardiovaskulära (CV), ämnesomsättningsrelaterade och allmänna hälsofördelar.

PRAC beaktade alla tillgängliga uppgifter relaterade till de pulmonella, kardiella, cerebrovaskulära och neuropsykiatriska säkerhetsproblemen, liksom farhågorna för läkemedelsberoende och användning vid graviditet, samt effekten av de insatta åtgärderna för riskminimering inom ramen för amfepramons effekt. I detta ingick icke-kliniska och kliniska data, data från spontanrapportering och från litteraturen, samt resultat från två studier som använde primärvårdsdata från Tyskland (utförda av EMA) och från Danmark (utförda av den danska läkemedelsmyndighetens dataanalyscentrum). Synpunkterna från en grupp oberoende experter beaktades också ("ad hoc-expertgruppen").

PRAC noterade att tillgängliga effektstudier visar på en måttlig kortvarig viktminskning (genomsnittlig skillnad i förlust av initial vikt på 3,8 procent) med amfepramon jämfört med placebo efter 12 veckor. Dessa studier uppvisar dock allvarliga begränsningar. Med stöd av ad hoc-expertgruppen ansåg PRAC att data saknades från randomiserade kliniska prövningar för utvärdering av effekten av en 12-veckorsbehandling av viktminskning med amfepramon jämfört med placebo. Det noterades att de tillgängliga uppgifterna inte uppfyllde de nuvarande kriterierna för att påvisa effekten av läkemedel som används vid viktkontroll. Även om viktminskning kan uppnås efter en 12-veckorsbehandling med

amfepramon visar de begränsade tillgängliga uppgifterna att patienterna går upp i vikt igen efter avslutad behandling, vilket tyder på att detta kan sakna långsiktig klinisk nytta för kroppsvikten och inom ett program mot fetma. PRAC och ad hoc-expertgruppen ansåg att den kliniska relevansen av den marginella och tillfälliga viktminskning som observerats med amfepramon kan ifrågasättas mot bakgrund av överviktiga patienters behov av långsiktigt underhåll av viktminskningen. De noterade vidare att amfepramon inte nämns i de nuvarande behandlingsriktlinjerna för fetma.

Ad hoc-expertgruppen erkände behovet av ytterligare behandlingar mot fetma hos vuxna. Detta medförde att vissa experter ansåg att det kan finnas vissa situationer och förhållanden där korttidsbehandling med amfepramon, som tillägg till kostkontroll, fysisk aktivitet och livsstilsförändringar, kan ge inledande viktminskningseffekter som motiverar överviktiga patienter att fortsätta med dessa livsstilsförändringar eller andra behandlingar för att bevara en lägre vikt. Ad hoc-expertgruppen kunde dock inte definiera en specifik patientpopulation som kan dra särskild nytta av en sådan behandling, eller för vilken amfepramon skulle uppfylla ett i övrigt ouppfyllt behov. Experterna noterade att flera andra behandlingsalternativ blivit tillgängliga efter amfepramon, baserat på data från välutformade kliniska prövningar som visar på en signifikant kliniskt relevant viktminskning och en godtagbar säkerhetsprofil. Vissa av dessa är även lämpliga för överviktiga patienter med kardiovaskulära riskfaktorer.

År 1996 fann kommittén för farmaceutiska specialiteter inom Europeiska myndigheten för utvärdering av läkemedel (EMEA CPMP, senare ersatt av EMA CHMP), till följd av en granskning enligt artikel 12 i rådets direktiv 75/319/EEG, att en epidemiologisk studie visat att intag av aptitnedsättande medel är en riskfaktor i utvecklingen av pulmonell arteriell hypertension och att användningen av aptitnedsättande medel är starkt förknippad med en ökad risk för denna läkemedelsbiverkning. Vidare drogs slutsatsen att långvarig behandling är förknippad med en risk för farmakologisk tolerans, beroende och abstinenssyndrom. Med tanke på dessa allvarliga säkerhetsproblem begränsades behandlingstiden till 4–6 veckor och inte längre än tre månader. Indikationen begränsades också till tilläggsbehandling tillsammans med kostkontroll hos patienter med fetma och ett BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> som inte svarat på enbart en lämplig viktreducerande behandling. Kontraindikationer vid pulmonell arteriell hypertension, svår arteriell hypertension, kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, psykiska störningar inräknat anorexia nervosa och depression, benägenhet för läkemedelsmissbruk och känd alkoholism inkluderades, liksom kombinationer med andra centralt verkande aptitnedsättande medel (också på grund av den ökade risken för potentiellt dödlig pulmonell arteriell hypertension).

PRAC noterade resultaten av dataanalyscentrumets studie, som tydde på en högre risk för pulmonell hypertension (PH), inräknat pulmonell arteriell hypertension (PAH), och för hjärtsjukdomar hos patienter som behandlas med amfepramon, jämfört med kontrollkohorten. Vidare avled fler patienter som behandlades med amfepramon till följd av hjärtsjukdomar (med hjärtinfarkt som främsta dödsorsak) jämfört med patienter i kontrollgruppen.

Det bekräftades att dessa resultat erhöles i grupper som inte var BMI-matchade. Med tanke på att fetma är en riskfaktor för vissa undertyper av pulmonell hypertension och för hjärtsjukdomar utfördes en undergruppsanalys med hjälp av ICD-koder som ansågs representativa för fetma. Det är viktigt att notera att fetma dock inte är en känd riskfaktor för PAH, vilket även noterades av de oberoende experter som konsulterats under förfarandet. I denna analys fann man ingen statistisk skillnad mellan de två kohorterna vad gäller riskerna för PH, inklusive PAH, och för hjärtsjukdom. Dessutom utfördes en undergruppsanalys i en undergrupp av patienter med samsjukligheter, där resultaten varierade, med udda kvoter som visade tendenser i olika riktningar men inte uppnådde statistisk signifikans. PRAC ansåg att dessa analyser begränsades av undergruppernas begränsade urvalsstorlek, men också eftersom undergrupperna troligtvis inte var representativa och i övrigt kan ha förväxlats. Särskilt för undergruppen av patienter med sjukhusdiagnos av fetma eller samsjukligheter förväntas uppgifterna vara ofullständiga eftersom fetma, hyperkolesterolemi eller diabetes troligtvis diagnostiseras utanför

sjukhuset och endast registreras om det är relevant för sjukhusvistelsen. Därför ansåg PRAC att försiktighet bör iakttagas vid extrapolering av dessa resultat till hela kohorten av patienter som behandlas med amfepramon.

Dessutom analyserades kohorter i en undergrupp av patienter som använde andra läkemedel för viktminskning, nämligen efedrin, orlistat och dexfenfluramin, som ännu ett mått på fetma. Denna analys förväntas inte vara behäftad med samma problem vad gäller diagnoskodens fullständighet, och även om bara data om förskrivna läkemedel har samlats in, ansåg PRAC att detta dataset var det mest tillförlitliga i undergruppsanalyserna. Dessa analyser stöder inte fetma som en betydande störande faktor.

Med tanke på de identifierade begränsningarna och med tanke på att detta inte var en bekräftande prövning, kunde det inte förväntas att studien skulle kunna bekräfta riskerna statistiskt. De flesta punktuppskattningar överstiger dock 1, varför PRAC ansåg att fynden troligen inte kan hänföras till slumpen. Mot bakgrund av den kända risken för PAH med aptitnedsättande medel ansåg PRAC att resultaten totalt sett gav ytterligare stöd för allvaret i denna farhåga för amfepramon och tydde på att risken kvarstår trots de åtgärder som infördes 1996.

I dataanalyscentrumets studie fann man även att användning av amfepramon före eller under graviditeten var förknippad med kardiomyopati vid födseln och, vid användning före graviditeten, med medfödda missbildningar i allmänhet. Effekten av fetma som en störande faktor i denna analys har dock inte utvärderats.

Trots den förväntade underrapporteringen har ett relevant antal fall rapporterats efter att åtgärderna för riskminimering genomfördes, vilket bekräftar de kända säkerhetsproblemen med pulmonella, kardiella, cerebrovasculära och neuropsykiatriska störningar och tyder på att riskerna inte har reducerats i tillräcklig grad. Ad hoc-expertgruppen delade denna uppfattning. Data som inkommit efter 1996 från litteraturen bekräftar att risken för PAH ökar med ökande behandlingstid, åtminstone för fenfluramin. PRAC ansåg att dessa data, tillsammans med data från fallrapporter, litteraturen och dataanalyscentrumets studie, bekräftade relevansen av denna klasseffekt för sympatomimetiska aptitnedsättande medel, inräknat amfepramon.

Trots de erkända begränsningarna har de två studier som använde primärvårdsdata från Danmark och Tyskland uppvisat en oacceptabel grad av bristande efterlevnad av de insatta åtgärderna för riskminimering. En oacceptabel användningsnivå efter 3 månader observerades i båda studierna (13,6 procent och cirka 12 procent), trots att detta är en kritisk åtgärd för att minimera risken för PAH, liksom risken för beroende. Vid spontan rapportering fastställdes det att användning i kombination med andra centralt verkande aptitnedsättande medel, liksom användning hos patienter med benägenhet för läkemedelsmissbruk eller känd alkoholism, också utsätter patienter för en större risk för PAH respektive för beroende. Patienter med tidigare eller aktuell CV-sjukdom eller svår arteriell hypertension och psykiska störningar löper ökad risk för att utveckla relaterade biverkningar. Det är därför också oroväckande att studien med data från Tyskland visade att cirka 4 procent av användningen gällde patienter med CV-sjukdomar, och 26–30 procent av användningen gällde patienter med hypertoni (allvarlig hypertoni är en kontraindikation), samtidigt som fall också rapporterades hos patienter med CV och psykiska störningar. I studien med data från Danmark fann man dessutom 1,5 procent användning hos gravida kvinnor (varav 9 procent efter 1997 under den andra och tredje trimestern) och fall rapporterades från gravida patienter trots att amfepramon inte får användas under graviditet, eftersom en risk för det ofödda barnet inte kan uteslutas.

Med tanke på den betydande graden av bristande efterlevnad av de fastställda åtgärderna för riskminimering ansåg PRAC att dessa inte var effektiva när det gäller att tillräckligt minimera riskerna i samband med behandling med läkemedel som innehåller amfepramon.

Efter att ha beaktat synpunkterna från ad hoc-expertgruppen övervägde PRAC möjligheten att ändra produktinformationen, införa utbildningsmaterial såsom en checklista för förskrivare och ett patientkort, ta bort förpackningar med tabletter för längre behandling än 30 dagar, rekommendera att upprepade recept och elektroniska recept förebyggs på nationell nivå för att öka medvetenheten om riskerna och de tillhörande minimeringsåtgärderna samt säkerställa regelbundna läkarbesök så att läkare kan ompröva lämpligheten av behandling med amfepramon för deras patienter. PRAC ansåg dock att riskerna i samband med behandling med amfepramon liksom de tillhörande åtgärderna för riskminimering är långvariga och välkända i läkarsamfundet, vilket framgår av den medicinska och vetenskapliga litteraturen. Därför ansåg PRAC att ytterligare förmedling av välkänd information inte skulle ha någon signifikant inverkan på förskrivningen. Även om de för närvarande tillgängliga förpackningarna medger en maximal behandlingstid på 4 månader med efterföljande recept, noterade PRAC vidare att den överskjutande månaden inte verkade vara avgörande för långvarig användning med tanke på de observerade användningsmönstren. Dessutom skulle inte en begränsning av förpackningsstorleken hindra patienter från att inhämta recept från flera läkare, särskilt med tanke på risken för läkemedelsberoende. Ett annat troligt skäl till att det observerade användningsmönstret är mer utsträckt i tiden än rekommenderat, är den kroniska karaktären hos fetma och behovet av långvarig behandling. Patienter och förskrivare kan därför tendera att förlänga behandlingen utöver de godkända 3 månaderna. Såväl potentialen för beroende som behovet av långvarig behandling av fetma anses därför vara viktiga begränsande faktorer för effekten av ytterligare åtgärder för riskminimering. PRAC diskuterade även möjligheten att genomföra ett program för kontrollerad tillgång, såsom ett kontrollerat distributionssystem, men vissa medlemsstater fann genomförandet av ett sådant program tveksamt med tanke på mångfalden av hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i förskrivningen och leveransen av amfepramon. Slutligen, med tanke på den måttliga tillfälliga effekten av amfepramon, ansåg PRAC att införandet av ett sådant program för denna behandling inte skulle stå i rimlig proportion till syftet.

Totalt sett kunde inte PRAC identifiera några genomförbara åtgärder som skulle säkerställa en effektiv minimering av riskerna vid behandling med läkemedel som innehåller amfepramon, särskilt i fråga om riskerna för PAH, kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom och för beroende, missbruk och tolerans.

Eftersom det inte är möjligt att tillräckligt minimera de risker som är förknippade med behandling med läkemedel som innehåller amfepramon, fann PRAC därför att riskerna är större än den blygsamma tillfälliga nyttan av tveksam klinisk relevans av amfepramon som tilläggsbehandling till kostkontroll hos patienter med fetma och ett BMI på 30 kg/m<sup>2</sup> eller högre, som inte har svarat på enbart en lämplig viktreducerande behandling.

PRAC noterade även ad hoc-expertgruppens uppfattning att långsiktiga (2 år) säkerhetsdata genom upprättande av register skulle vara till nytta för att bemöta CV- och PAH-relaterade säkerhetsproblem, och övervägde om ytterligare studier kunde ge ytterligare belägg för att närmare karakterisera effekten och säkerheten av amfepramon. Med tanke på de fastställda säkerhetsproblemen, särskilt vid användning under längre tid än tre månader, ansågs det dock inte möjligt att fastställa villkoren för att kontrollera patientsäkerheten i en långsiktig klinisk prövning som uppfyller nuvarande standarder. Även under de kontrollerade förhållanden som råder i en klinisk prövning, där det är möjligt att noga övervaka patienterna, är det tveksamt om biverkningar som förknippas med amfepramon, såsom stroke eller beroende, kunde förhindras. För att utesluta risken för en större CV-händelse (MACE) skulle stora prövningar krävas. Med tanke på att PAH är sällsynt är det osannolikt att det skulle upptäckas i kliniska prövningar. Dessutom skulle icke-interventionella säkerhetsstudier inte göra det möjligt att ta fram de data som behövs för att påvisa ett positivt nytta-riskförhållande, särskilt med tanke på den begränsade tillgången på ytterligare databaser och typen av registrerade data (t.ex.

bristen på data om BMI). PRAC kunde därför inte identifiera villkor som, om de uppfylls i framtiden, skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för dessa produkter i en definierad patientpopulation.

PRAC rekommenderar därför att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller amfepramon återkallas.

### **Förnyad prövning**

Efter att PRAC:s rekommendation antagits i juni 2022 begärde innehavarna av godkännande för försäljning, Artergodan och Temmler Pharma, en förnyad prövning av PRAC:s rekommendation om hänskjutningen enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata för produkter som innehåller amfepramon.

PRAC beaktade de utförliga skäl som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning inom ramen för denna förnyade prövning och de vetenskapliga data som ligger till grund för dessa skäl, vilka diskuteras nedan:

### **Säkerhet**

#### Risker för pulmonell hypertension/PAH och hjärtklaffssjukdomar i litteraturen och spontan rapportering

Vad gäller litteraturdata fann PRAC att SNAP-studien (den epidemiologiska studie som innefattar patienter som behandlats med amfepramon, publicerad efter 1996, när risken för PAH befanns vara en klasseffekt med aptitnedsättande medel, inräknat amfepramon), inte innehöll tillräckligt många patienter som behandlades med amfepramon (högst fem i varje grupp) för att en risk för PAH skulle upptäckas som är specifik för dessa läkemedel (Rich, 2000)<sup>3</sup>. Vidare har det genom IPPHS-studien redan fastställts att risken för PAH ökade hos patienter som behandlats med anorexigener i mer än tre månader. SNAP-studien jämförde bara behandlingstider som var längre än 6 månader med behandlingstider kortare än 6 månader, kumulativt, och fann ytterligare belägg för ökande PAH-risk vid längre behandlingstider med aptitnedsättande medel. Denna senare studie (SNAP) ger därför inga lugnande besked i fråga om risken för PAH med amfepramon i allmänhet, och inte heller för kumulativ användning under kortare tid än 6 månader. Dessutom ansågs den publicerade fallrapporten om PAH hos en patient med en BMPR2-mutation, men inga andra riskfaktorer, stödja en möjlig additiv effekt av amfepramon vid utvecklingen av PAH hos patienter som bär på sådana mutationer.

Vad gäller spontana rapporter har ett litet antal fall av PH och VHD rapporterats, vilket dock inte var oväntat. PAH är ett sällsynt tillstånd där diagnosen ofta är försenad på grund av ospecifika symtom och tecken (t.ex. ofta felaktigt diagnostiserad på grund av ålder eller andra hälsoproblem). Dessutom kan den eventuellt långa tiden fram till debuten av PAH, tillsammans med samsjukligheter och andra läkemedel (bland annat för viktminskning) i denna patientpopulation, förhindra att ett samband upprättas med behandling med amfepramon, varför frånvaron av fall som bedöms vara säkert relaterade till amfepramon inte är oväntad. I detta sammanhang noteras antalet identifierade fall relaterade till pulmonell hypertension (14) som involverar amfepramon, inräknat de fall som rapporterats efter 1996 (12 stycken). På samma sätt diagnostiseras läkemedelsinducerad VHD främst genom ekokardiografiska förändringar, då de kliniska symtomen är fördröjda, vilket med tanke på patientpopulationens ovannämnda egenskaper och rekommenderad behandlingstid kan försvåra identifieringen av misstänkta läkemedel. Även om de hittills tillgängliga beläggen inte gör det möjligt att utesluta eller bekräfta ett orsakssamband mellan VHD och amfepramon, noteras antalet identifierade fall förknippade med VHD (23), varav de flesta rapporterades efter 2000 (18) när detta var föremål för en EU-granskning. Därför kvarstår VHD som ett allvarligt potentiellt säkerhetsproblem.

---

<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.

Vidare gäller att begränsningen av spontant rapporterade data, inklusive underrapporteringen, gör att dessa datakällor inte är användbara vid bedömningen av incidenser av biverkningar och inte heller är tillräckliga för att bekräfta avsaknaden av vissa säkerhetsproblem.

PRAC upprepade sin ståndpunkt att det ur ett mekaniskt perspektiv visserligen anses osannolikt att etkatinon har en effekt på 5-HT<sub>2B</sub>-receptorn, men att den kliniska relevansen av detta rön är oklar eftersom andra biologiska reaktionsvägar fortfarande kan medverka, vilket framgår av litteraturen. Även om kunskapen om mekanismer som leder till förekomst av PAH och VHD har ökat under årens lopp, är de framlagda icke-kliniska uppgifterna därför otillräckliga för att utesluta ett orsakssamband mellan amfepramon och PH/PAH, eller ett möjligt samband mellan amfepramon och VHD.

PRAC bekräftade att fenfluramin och amfepramon inte har identisk farmakologisk effekt och att de effekter som främst ses vid användning av fenfluramin därför inte kan extrapoleras direkt till amfepramon med avseende på en specifik farmakologisk mekanism. Med tanke på de ackumulerade säkerhetsuppgifterna specifika för amfepramon i samband med de farhågor som förknippas med denna läkemedelsklass, däribland med andra sympatomimetiska medel (t.ex. fenylpropanolamin), kvarstår dock de farhågor som identifierades till följd av granskningen 1996.

#### Risker för PAH och kardiovaskulära sjukdomar i studierna som använde tyska och danska databaser

PRAC beaktade resultaten från två observationsstudier som utfördes med hjälp av tyska och danska hälso- och sjukvårdsdatabaser. Retrospektiva analyser av data från befintliga databaser, såsom elektroniska hälso- och sjukvårdsdatabaser, är viktiga verktyg vid utvärderingen av säkerhetsproblem i samband med observationer. Det finns dock även ett antal begränsningar och utmaningar för sådana analyser. Dessa måste hanteras från fall till fall, beroende på sjukdomssituationen, de tillgängliga uppgifterna och syftet med den genomförda studien.

Enligt resultaten av observationsstudien i den tyska hälso- och sjukvårdsdatabasen hade inte patienter som inledde behandlingen med amfepramon en högre incidens av de valda kardiovaskulära händelserna än patienter som inledde behandlingen med orlistat. Emellertid var detta en beskrivande studie som begränsades till icke-fatala resultat. Även om en viss störning efter indikation kan minskas genom jämförelse med orlistat, kan en kvarstående störning på grund av olika patientegenskaper ändå snedvrida resultaten, vilket det inte har gjorts tillräckliga justeringar för. Dessa resultat kallas obearbetade händelsefrekvenser, medan amfepramon är kontraindicerat vid ett antal tillstånd, inräknat de som är relaterade till underliggande kardiovaskulär sjukdom, vilket inte är fallet med orlistat, varför patienter som får orlistat kan ha löpt högre risk för CV-händelser. Patienter som behandlades med orlistat var äldre än de som behandlades med amfepramon (cirka 6 års medel- och medianskillnad), och nivån av fetma eller andra viktiga skillnader i patientegenskaperna som det inte gjorts justeringar för, kan förekomma. Denna analys verkar därför ha betydande begränsningar. Resultaten tillåter inte att kardiovaskulära risker (eller PAH-risker) förknippade med amfepramon tillbakavisas.

I fallkontrollstudien som analyserade användningen av amfepramon i den danska hälso- och sjukvårdsdatabasen sågs en högre risk för PH, inräknat PAH, och för hjärtsjukdomar i kohorten av patienter som behandlades med amfepramon, jämfört med kontrollkohorten som aldrig förskrevs detta läkemedel. För att informera om en möjlig sammanblandning av BMI, en riskfaktor för vissa undertyper av PH och för hjärtsjukdomar men ingen känd riskfaktor för PAH, utfördes undergruppsanalyser med hjälp av tillgängliga variabler som ansågs vara proxyrepresentativa för BMI. Dessa omfattade bland annat sjukhusdiagnos av fetma, vissa samsjukligheter och andra läkemedel för viktminskning. Samtidigt som ett OR > 1 i amfepramongruppen som tydde på en ökad risk för PH, inräknat PAH, påträffades i undergruppsanalyserna med andra läkemedel för viktminskning, även om statistisk signifikans inte uppnåddes, sågs inga ökade risker för PH, inräknat PAH, och hjärtsjukdom i de andra undergruppsanalyserna. Begränsningar i dessa undergruppsanalyser lyftes dock fram,

däribland att urvalet var litet och att det förelåg en möjlig urvalsbias i de undergrupper som diagnostiserats med fetma eller förknippade samsjukligheter, vars svårighetsgrad eller varaktighet heller inte beskrevs. Det är tveksamt om alla variabler som används för undergruppsanalyserna är (likvärdiga) proxyrepresentanter för BMI och därför är ett lämpligt val av möjliga störande faktorer. Det noteras vidare att bara var patienter som var vid liv under uppföljningsperioden som ingick i denna studie. Detta medförde sannolikt ett immortalitetsbias, vilket är problematiskt vid tolkningen av jämförande analyser. I detta fall kan riskerna med amfepramon därför ha underskattats. En ytterligare begränsning när det gäller resultaten för hjärtsjukdomar kan identifieras i de använda diagnoskoderna, som är oviktade och används tillsammans, vilket innebär att de kan ha varit för breda för att ge tillförlitliga resultat.

Ingen signifikant skillnad sågs vid jämförelse av risken för händelser i samband med behandling med amfepramon under mindre eller mer än 90 dagar, förutom risken för hjärtsjukdom när hela perioden beaktades. Denna jämförelse bör dock tolkas med försiktighet och med beaktande av potentiella störande faktorer och den konservativa definitionen av behandlingsperioden, vilket sannolikt ledde till att den långvariga användningen underskattades och till att resultaten därmed kan ha påverkats. Dessutom beaktades inte den kumulativa användningstiden.

Med tanke på de identifierade begränsningarna och på att detta inte var en bekräftande prövning, kunde det inte förväntas att studien skulle kunna bekräfta riskerna statistiskt. Av samma skäl är det inte möjligt att avvisa dessa risker baserat på dessa data. Det är allmänt känt att frånvaron av statistisk signifikans i förhållande till ett testat samband inte utgör något bevis på att ett samband saknas. Detta är särskilt viktigt för säkerhetsmåten. Argumentet som bygger på tanken att "om ett signifikant samband försvinner efter stratifiering bör detta leda till att ett misstänkt orsaks samband avslås", kan därför inte stödjas. PRAC stod fast vid sin uppfattning att det i de flesta punktuppskattningar för PH, däribland när PAH översteg 1, var osannolikt att fynden orsakades av slumpen. Slutsatsen drogs att resultaten totalt sett, inom ramen för den kända risken för PAH med aptitnedsättande medel, gav ytterligare stöd för hur allvarligt detta problem är för amfepramon, vilket tydde på att risken kvarstår trots de åtgärder som infördes 1996.

#### Bristande efterlevnad av produktinformationen

PRAC instämde i uppfattningen att fall identifierades från spontan rapportering som visade på potentiellt skadliga effekter av amfepramon när läkemedlet användes på ett sätt som inte följer indikationerna.

Observationsstudien som utfördes i den tyska hälso- och sjukvårdsdatabasen tyder på en förlängd användning som innebär bristande efterlevnad av produktinformationen och som under de senaste åren rört sig omkring 12 procent. Behandlingstiden beräknades från den förskrivna dagliga dosen, eller, där det finns uppgifter, från antalet tabletter i förpackningen för den specifika beredningen och antalet förskrivna förpackningar. I denna analys saknades det dagliga antalet tabletter hos de flesta patienter, för vilka medianvärdet för antal tabletter (en tablett dagligen) tillskrevs. Omkring en tredjedel av de amfepramonberedningar som sålts i Tyskland efter 1998 är tabletter på 25 mg, vilka ska tas tre gånger om dagen, men i denna studie motsvarade detta mindre än 3 procent av förskrivningarna, varför risken för överskattning av behandlingstiden med det tillskrivna värdet för antal tabletter var låg. Vissa känslighetsanalyser utfördes med det största dagliga antalet tabletter som registrerades i datasetet, medan uppgifterna inte visar att detta kan vara en vanlig dos, varför behandlingstiden till stor del underskattades. En analys av "den kontinuerliga behandlingstiden" möjliggjorde en maximal lucka på 365 dagar mellan förskrivningarna för att de skulle anses vara del av samma period. Dessa resultat gav i stället PRAC en god uppfattning av den intermittenta användningen under längre perioder; i synnerhet använde 39,5 procent av patienterna periodvis



amfepramon i flera år. Även om begränsningar erkänns stod PRAC totalt sett fast vid sin uppfattning att dessa inte anses utöva någon betydande inverkan på uppgifterna, som förblir giltiga för den observerade populationen, med den varning som lyftes fram.

I denna studie ökade det absoluta antalet patienter med tidigare CV-tillstånd i anamnesen som behandlades med amfepramon under undersökningstiden. Slutligen kan de tekniska begränsningarna av patienternas uppföljning i databasen ha lett till att behandlingstiden underskattats eller till den tidigare anamnesen av de valda händelserna.

I dataanalyscentrumets studie rapporteras det vidare att efter att 1996 års åtgärder för riskminimering genomförts behandlades 13,6 procent av patienterna med amfepramon under längre tid än den maximala användningstiden, jämfört med 14,9 procent under hela studien. I denna studie räknades två inlösta förskrivningar som del av samma behandlingsperiod med en buffert på en vecka mellan den sista tablettens i ett recept och nästa som löstes in, vilket ansågs vara ett ovanligt konservativt tillvägagångssätt som troligen ledde till en godtycklig uppdelning av sammanhörande behandlingsepisoder. Det sågs därför som troligt att dessa siffror innebär en underskattning av den bristande efterlevnaden i fråga om den maximala rekommenderade behandlingstiden. Tolkningen av upprepade behandlingsperioder som avbryts av korta tidsperioder måste också övervägas ur ett säkerhetsperspektiv. Detta illustreras av att personer ofta får mer än en behandlingsepisod (genomsnittligt antal behandlingar per person: 4,6; median: 2), där mediantiden mellan samtliga behandlingsperioder är 39 dagar.

I denna studie rapporterades även användning under graviditet (1,5 procent, varav 9 procent efter 1997 under andra och tredje trimestern), trots att dessa läkemedel inte får användas under graviditet med tanke på att en risk för det ofödda barnet inte kan uteslutas.

Det noterades att analysen baserades på antalet utförda förskrivningar och att ingen hänsyn togs till om de inlösta tabletterna hade tagits. Detta är en vanlig osäkerhetsfaktor i dessa typer av analyser. Med tanke på andra aspekter av studiens utformning, såsom den konservativa definitionen av behandlingsperioden, anses detta dock ha en begränsad effekt, och PRAC stod fast vid sin ståndpunkt att graden av användning utöver den rekommenderade behandlingstiden – om något – har underskattats.

PRAC instämde i uppfattningen att omfattningen av icke avsedd användning alltid bör beaktas mot bakgrund av de risker den kan vara förknippad med. PRAC noterade att det i dessa två observationsstudier inte var möjligt att utvärdera CV- och PH/PAH-risker till följd av användning under bristande efterlevnad av produktinformationen, delvis på grund av viktiga data om patientegenskaper. Dessa data kan därför varken ytterligare bekräfta eller tillbakavisa riskerna som följer av icke avsedd användning. Emellertid har dessa risker fastställts tidigare, och fall har fortlöpande rapporterats, bland annat från patienter som har använt amfepramon under längre behandlingstider än vad som är godkänt.

Incidensen av beroende undersöktes inte i dessa studier, men även denna risk har fastställts tidigare, och användningen under längre tidsperioder än rekommenderat kan även återspegla risken för beroende av amfepramon. Med tanke på de kända allvarliga säkerhetsproblemen med pulmonella, kardiovaskulära/cerebrovaskulära, neuropsykiatriska störningar och beroende, vidhöll PRAC sin uppfattning att resultaten av dessa studier, tillsammans med information från spontana rapporter (dvs. patienter som använder läkemedlet utan att följa de indikationer för riskminimering som infördes i produktinformationen 1996), totalt sett tyder på en oacceptabel nivå av bristande efterlevnad av produktinformationen vad gäller behandlingstid och tillstånd för vilka amfepramon är kontraindicerat.

I Rumänien, liksom i Danmark, är amfepramon uppsatt på förteckningen över narkotika. I Rumänien säljs dessa substanser i apotek endast mot uppvisande av särskilda recept, men det finns ingen strikt

övervakning för att begränsa antalet recept som lämnas ut till en patient. I Danmark måste apotek och lager rapportera in årliga mottagna, skickade och lagerhållna läkemedelsmängder. PRAC noterade att det inte finns några tillgängliga uppgifter om förskrivning eller användning för Rumänien. Eftersom försäljningsdata inte kan ge information om receptuppgifter, kan inte efterlevnaden av produktinformationen utvärderas baserat på försäljningsdata. Även om resultaten av observationsstudierna inte direkt kan extrapoleras till Rumänien, kan jämförbara nivåer av bristande efterlevnad antas utifrån de åtgärder som bägge dessa medlemsstater har på plats. Sammanfattningsvis vidhöll PRAC sin uppfattning att alla data i fråga om bristande efterlevnad av godkänd användning, när de betraktas som en helhet ger upphov till farhågor om effekten av de fastställda åtgärderna för riskminimering.

### **Effekt**

PRAC instämde och stod fast vid sin uppfattning att de tillgängliga studier som lämnats in till stöd för effekten visar på en genomsnittlig skillnad på 3,8 procent mellan amfepramon och placebo i fråga om initial viktninskning efter 12 veckor. Även om det inte förväntas att dessa studier skulle ha utförts i enlighet med aktuella standarder, är det viktigt att undersöka utformningen och genomförandet av dessa studier för att förstå styrkan och osäkerheten i förhållande till effektuppgifterna. De begränsningar som PRAC tidigare noterat vid dessa prövningar förblir giltiga, såsom liten urvalsstorlek, dålig beskrivning av prövningspopulationerna och av behandlingsefterlevnaden, sammanslagning av resultat för heterogen population (t.ex. i form av BMI och samsjukligheter). Det noteras även att ad hoc-expertgruppen belyste bristen på tillräckligt robusta data från randomiserade kliniska prövningar som jämför viktninskning med kortvarig behandling med amfepramon jämfört med placebo.

PRAC noterade att patienternas viktökning efter avslutad behandling visserligen inte är oväntad, men att det saknas tillräckliga kliniska belegg till stöd för påståendena att det finns situationer där inledande behandling med ett aptithämmande medel i 3 månader kan anses vara till nytta för en patient med fetma, som del av ett heltäckande viktnedgångsprogram, eller om behandling med ett annat läkemedel mot fetma måste avbrytas på grund av intolerans. I synnerhet saknas det data för att identifiera en eller flera patientgrupper som kan dra fördel av det. Dessutom noterades bristen på data vad gäller amfepramons påstådda effekt hos patienter med ett emotionellt orsakat intag av mat, vilka skulle uppmuntras av amfepramon att börja och fortsätta med en lågkaloridiet och gå ner i vikt genom beteendeförändringar. Ad hoc-expertgruppen delade denna uppfattning.

Totalt sett är den kliniska relevansen av korttidsbehandling med amfepramon fortfarande tveksam.

### **Åtgärder för riskminimering**

PRAC noterade att möjligheten att införa ytterligare åtgärder för riskminimering i allmänhet bedöms från fall till fall. Vid en sådan bedömning beaktas typen av säkerhetsproblem inom ramen för produktens nytta-riskförhållande, det terapeutiska behovet av produkten, målpopulationen och de nödvändiga kliniska åtgärderna, liksom den potentiella effekten samt de övervägda åtgärdernas genomförbarhet och rimliga proportion till syftet.

Vidare reflekterade PRAC över läkares och förskrivares grad av medvetenhet om riskerna med amfepramon. Samtidigt som produkter som innehåller amfepramon hade återinförts på marknaden i vissa medlemsstater efter upphävandet av kommissionens beslut av den 9 mars 2000, har de välkända riskerna med behandling med amfepramon aldrig minskats i den publicerade medicinska litteraturen. Efter 1996 har de betydande riskerna dessutom beskrivits i produktinformationen till alla produkter som innehåller amfepramon, oavsett mindre skillnader mellan dessa produkters produktinformationer. Därför är alla antaganden om att återinförandet på marknaden skulle ha uppfattats som ett tillbakavisande av de kända säkerhetsproblemen ogrundade. Dessutom kvarstår

inga eventuella argument om att alla kontraindikationer skulle vara svåra att minnas för läkare, eftersom flera av dem beskriver tillstånd som är relaterade till de övergripande pulmonella, kardiovaskulära, cerebrovaskulära och neuropsykiatriska säkerhetsproblemen, som länge varit kända för denna läkemedelsklass. Dessutom förväntas inte förskrivare enbart förlita sig på minnet när de förskriver läkemedel.

Efter att ha beaktat den bristande efterlevnad som observerats i Danmark, trots de införda åtgärderna, och behovet av långvarig behandling av fetma, vidhöll PRAC sin uppfattning att de föreslagna ändringarna av produktinformationen och ytterligare information om de välkända riskerna och förknippade åtgärderna genom en checklista för läkare och ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) inte skulle påverka förskrivningsvanorna i någon betydande utsträckning och därmed inte heller leda till tillräcklig riskminimering.

PRAC instämde också i att den föreslagna minskningen av förpackningsstorleken inte skulle bidra till att tillräckligt begränsa behandlingstiden, eftersom åtgärden varken skulle förhindra förskrivningen av flera förpackningar eller erhållandet av recept från flera olika läkare, vilket är ett särskilt problem med tanke på den fastställda risken för läkemedelsberoende. PRAC noterade även den bristande efterlevnad som sågs i Tyskland trots att förpackningen som innehåller 120 tabletter inte är tillgänglig.

Möjligheten att få recept från flera läkare, tillsammans med behovet av långvarig behandling av fetma och risken för beroende ansågs också minska det föreslagna patientkortets möjliga effekt.

PRAC hade också diskuterat möjligheten att införa ett kontrollerat distributionssystem, men med tanke på den blygsamma och tillfälliga nyttan av kortvarig behandling med amfepramon ansågs den inte stå i rimlig proportion till syftet. Farhågor uttrycktes även över möjligheten att genomföra ett sådant program.

Totalt sett stod PRAC fast vid sin uppfattning att inga genomförbara åtgärder kunde identifieras som skulle säkerställa en tillräckligt effektiv minimering av riskerna förknippade med behandling med produkter som innehåller amfepramon, särskilt riskerna för PAH, kardiovaskulär/cerebrovaskulär sjukdom och beroende, missbruk och tolerans.

I detta sammanhang skulle möjligheten att närmare kontrollera att de föreslagna åtgärderna för riskminimering inte är effektiva genom ytterligare studier fortsätta att utsätta patienter för risker för allvarliga biverkningar, vilket inte ansågs godtagbart.

### ***Medicinskt behov***

Även om det är känt att tillgången till olika behandlingsalternativ är en fördel inom alla sjukdomsområden, inräknat för viktkontroll, noterade PRAC att aktuella behandlingsriktlinjer för fetma inte nämner amfepramon, och att flera läkemedel för viktkontroll har blivit tillgängliga i EU under de senaste åren, däribland orala beredningar. PRAC fann att återkallandet av godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller amfepramon inte skulle leda till ett ouppfyllt medicinskt behov.

### **Slutsats om nytta-riskförhållandet efter förfarandet för förnyad prövning**

Eftersom det är omöjligt att tillräckligt minimera riskerna förknippade med behandling med läkemedel som innehåller amfepramon stod PRAC fast vid sin uppfattning att riskerna är större än den blygsamma, tillfälliga nyttan av tveksam klinisk relevans av amfepramon som tilläggsbehandling till kostkontroll hos patienter med fetma och ett BMI på 30 kg/m<sup>2</sup> eller högre, som inte har svarat på enbart en lämplig viktreducerande behandling.

PRAC kunde inte identifiera villkor som, om de uppfylls i framtiden, skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för dessa produkter i en definierad patientpopulation. PRAC rekommenderar följaktligen att godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller amfepramon återkallas.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata för läkemedel som innehåller amfepramon.
- PRAC granskade alla tillgängliga uppgifter avseende de säkerhetsproblem som är förknippade med pulmonella, kardiella, cerebrovasculära, neuropsykiatriska sjukdomar, läkemedelsberoende och användning under graviditet, samt effekten av de insatta åtgärderna för riskminimering i samband med effekten av amfepramon hos patienter med fetma. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och under muntliga förklaringar, resultaten från två observationsstudier som utförts i tyska och danska hälso- och sjukvårdsdatabaser, synpunkterna från en grupp oberoende experter samt skälen till förnyad prövning som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning.
- PRAC noterade att studierna till stöd för amfepramons viktminskningseffekt var behäftade med allvarliga begränsningar och fann att den kliniska relevansen av den blygsamma och tillfälliga viktminskning som observerats med amfepramon kan ifrågasättas mot bakgrund av behovet av ett långsiktigt underhåll av viktminskningen för patienter med fetma.
- PRAC drog slutsatsen att de för närvarande tillgängliga uppgifterna inte ändrar den riskbild för behandling med amfepramon som tidigare fastställdes av CPMP som ett resultat av en granskning enligt artikel 12 i rådets direktiv 75/319/EEG.
- PRAC noterade resultaten av observationsstudierna och informationen från spontana rapporter efter godkännande för försäljning som visar på en oacceptabel nivå av bristande efterlevnad av de aktuella åtgärder som syftar till att minimera riskerna med behandling med amfepramon hos patienter som löper högre risk att utveckla läkemedelsbiverkningar, och de risker som är kända för att öka med behandlingstiden. PRAC ansåg att detta gav upphov till viktiga farhågor för folkhälsan.
- PRAC drog därför slutsatsen att dessa åtgärder inte har varit effektiva när det gäller att tillräckligt minimera riskerna vid behandling med amfepramon.
- PRAC diskuterade möjligheten att genomföra ytterligare åtgärder för riskminimering och fann att inga genomförbara och proportionerliga åtgärder kan säkerställa en effektiv minimering av riskerna förknippade med behandling med läkemedel som innehåller amfepramon, särskilt vad gäller riskerna för pulmonell arteriell hypertension, kardiovaskulära och cerebrovasculära sjukdomar och för beroende, missbruk och tolerans.
- PRAC fann därför att riskerna är större än den blygsamma tillfälliga nyttan med amfepramon som tillägsbehandling till kostkontroll hos patienter med fetma och ett BMI på 30 kg/m<sup>2</sup> eller högre, som inte har svarat på enbart en lämplig vikt reducerande behandling.
- Vidare kunde inte PRAC identifiera något villkor som, om det uppfylls, skulle påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för läkemedel som innehåller amfepramon i en definierad patientpopulation.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller amfepramon inte längre är gynnsamt och, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, bör återkallas.

**CMD(h):s ståndpunkt**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

***Sammanfattande slutsats***

Som en följd av detta anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för amfepramon-innehållande läkemedel inte längre är gynnsamt. I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CMD(h) att godkännandena för försäljning för amfepramon-innehållande läkemedel bör återkallas.