

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A 2005. 12. 23. és 2020. 06. 01. közötti időszakra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) keretében a súlyos szívbillentyű-betegségek, a pulmonalis hipertónia és az indikáción túli alkalmazás (az ajánlottnál hosszabb időtartam és/vagy magasabb dózis alkalmazása, valamint terhesség során történő alkalmazás) eseteiről számoltak be. A terápiás osztállyal kapcsolatos, ismert, súlyos biztonságossági aggályok fényében azok súlyos aggályokat vetettek fel az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságát illetően, és a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) úgy ítélte meg, hogy az amfepramonttartalmú készítményekre vonatkozóan rendelkezésre álló, mind a biztonságossággal, mind a hatásossággal kapcsolatos összes adat további vizsgálata indokolt. A fenti súlyos biztonságossági aggályok – az elhízás kezelésében az amfepramont tartalmozó készítményekkel történő rövid távú kezelés mérsékelt hatásosságának klinikai relevanciájával kapcsolatos bizonytalanságok kontextusában – arra készítették a román gyógyszerügynökséget (ANMDMR), hogy aggályokat vessen fel ezen gyógyszerek előny-kockázat profiljával kapcsolatban.

2021. január 25-én Románia a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását az amfepramonttartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára, továbbá fogalmazza meg ajánlását azzal kapcsolatban, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2022 október 27-én a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet 2022. november 7-én felülvizsgáltak, majd amelyet a CMDh a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján megvizsgált.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az amfepramont a „Központilag ható fogyasztószer (ATC-kód: A08AA03)” farmakoterápiás csoportba tartozik. Ez egy közvetett hatású szimpatomimetikus szer, amely az étvágycsökkentő szerek csoportjába tartozik. Az Európai Unióban jelenleg Dániában, Németországban és Romániában engedélyezték a diétát kiegészítő terápiaként olyan felnőtteknél és 12 vagy 15 év feletti gyermekeknél, akik elhízottak és BMI értékük (testtömegindex, amely a testmagassághoz viszonyított testsúlynak felel meg) 30 kg/m² vagy magasabb, és akik nem reagáltak a megfelelő testsúlycsökkentő kezelésre önmagában.

Az elhízás egy krónikus, egész életen át tartó anyagcsere-betegség, amelynek kezelése a viselkedés változásán, a táplálkozáson és a testmozgáson alapul, farmakoterápiával vagy bariátriai műtéttel vagy ezek nélkül, és célja a testsúly, valamint a kockázati tényezők csökkentése. A testtömeg-szabályozás fő célja a testtömeg csökkentése és az alacsonyabb testtömeg fenntartása a kardiovaszkuláris, metabolikus és általános egészségügyi előnyök érdekében.

A PRAC figyelembe vett minden rendelkezésre álló adatot a pulmonális, kardiológiai, cerebrovaszkuláris, neuropszichiátriai, valamint a gyógyszerfüggőséggel és a terhesség alatti alkalmazással kapcsolatos biztonságossági aggályokra vonatkozóan, valamint az amfepramont hatásosságával kapcsolatban érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságával kapcsolatosan. Ide tartoztak a nem klinikai és klinikai adatok, a spontán jelentésekből származó adatok, továbbá a szakirodalomból származó adatok, és két, alapellátási adatokat alkalmazó vizsgálat eredményei Németországból (az EMA által végzett vizsgálat) Németországból, illetve Dániából (a dán gyógyszerügynökség (DAC) adatelemző központja által végzett vizsgálat). Egy független szakértőkből álló csoport (ad hoc szakértői csoport, AHEG) véleményét is figyelembe vették.

A PRAC megállapította, hogy a rendelkezésre álló hatásossági vizsgálatok mérsékelt testsúlycsökkenést (a kezdeti testtömeg-csökkenés közötti átlagos különbség 3,8%) mutattak rövid távon az amfepramont placebóval összehasonlítva, 12 hét elteltével. Ugyanakkor ezeknek a vizsgálatoknak

súlyos korlátaik vannak. A PRAC – az AHEG támogatásával – úgy ítélte meg, hogy hiányoznak azok a randomizált klinikai vizsgálatokból származó adatok, amelyek az amfepramonnal végzett 12 hetes kezelésnek a testsúlycsökkenésre kifejtett hatását értékelnék placebóval összehasonlítva. Megállapították, hogy a rendelkezésre álló adatok nem felelnek meg a testtömeg-szabályozás során használt gyógyszerek hatásosságának bizonyítására vonatkozó jelenlegi kritériumoknak. Továbbá, bár az amfepramonnal végzett 12 hetes kezelést követően testsúlycsökkenés érhető el, a rendelkezésre álló korlátozott adatok azt mutatják, hogy a kezelés abbahagyásakor a testsúly visszaáll, és ezért arra utalnak, hogy ez nem jár hosszú távú klinikai előnnyel a testsúlyra nézve, illetve egy elhízás elleni program keretén belül. A PRAC és az AHEG úgy vélte, hogy az amfepramonnal megfigyelt marginális és átmeneti testsúlycsökkenés klinikai jelentősége az elhízott betegek hosszú távú testsúlyvesztésének fenntartásának szükségességét tekintve megkérdőjelezhető. Azt is megállapították, hogy az elhízásra vonatkozó jelenlegi kezelési irányelvek nem említik az amfepramont.

Az AHEG elismerte, hogy további elhízás elleni kezelésekre van szükség felnőttek esetén. Emiatt néhány szakértő úgy vélte, hogy előfordulhatnak olyan helyzetek és állapotok, amelyekben az amfepramonnal végzett rövid távú kezelés a diéta, a testmozgás és az életmódváltás mellett kezdeti testsúlycsökkentő hatásokat fejthet ki, ezáltal az elhízott betegeket ezen életmódbeli változások folytatására vagy egyéb, a testsúlycsökkenés fenntartását célzó kezelésekre motiválhatja. Az AHEG azonban nem tudott meghatározni egy olyan betegcsoportot, amelynek különleges előnye származhat az ilyen kezelésemből, vagy amely esetében az amfepramont egy egyébként kielégítetlen igényt teljesítené. A szakértők megjegyezték, hogy az amfepramont után több más kezelési lehetőség vált elérhetővé jól megtervezett klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján, amelyek szignifikáns, klinikailag releváns testtömegcsökkenést és elfogadható biztonságossági profilt igazoltak. Ezek közül néhány megfelelő olyan elhízott betegek számára is, akiknél fennállnak kardiovaszkuláris kockázati tényezők.

Az Európai Gyógyszerügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (EMA CPMP, melyet később az EMA CHMP váltott fel) 1996-ban a 75/319/EGK tanácsi irányelv 12. cikke szerinti felülvizsgálat eredményeként arra a következtetésre jutott, hogy egy epidemiológiai vizsgálat igazolta, hogy az anorexiás bevitel a pulmonális artériás hipertónia kialakulásában szerepet játszó kockázati tényező, és hogy az étvágycsökkentő szerek alkalmazása erősen összefügg ezen gyógyszer mellékhatás fokozott kockázatával. Emellett arra a következtetésre jutottak, hogy a tartós kezelés a farmakológiai tolerancia, függőség és elvonási szindróma kockázatával társul. Figyelembe véve ezeket a súlyos biztonságossági aggályokat, a kezelés időtartamát 4–6 hétre korlátozták, és nem haladta meg a három hónapot. A javallatot emellett a diétát kiegészítő kezelésére korlátozták olyan elhízott és legalább 30 kg/m² testtömegindexszel rendelkező betegek esetén, akik nem reagáltak a megfelelő testsúlycsökkentő kezelésre önmagában. Ellenjavallatokat alkalmaztak pulmonális artériás hipertónia, súlyos artériás hipertónia, kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, pszichiátriai zavarok – beleértve az anorexia nervosát és a depressziót –, gyógyszerabúzus iránti hajlam és ismert alkoholizmus esetén, valamint egyéb, centrálisan ható étvágycsökkentő gyógyszerrel kombinált alkalmazásban (szintén a potenciálisan halálos kimenetelű pulmonális artériás hipertónia fokozott kockázata miatt).

A PRAC figyelembe vette a DAC vizsgálat eredményeit, amelyek a pulmonális hipertónia (PH), beleértve a pulmonális artériás hipertóniát (PAH) is, és az amfepramonnal kezelt betegek szívbetegségeinek magasabb kockázatára utaltak a kontroll kohorszhoz viszonyítva. Továbbá a kontrollcsoportban lévő vizsgálati alanyokhoz képest az amfepramonnal kezelt betegek közül többen haltak meg szívbetegségben (a halál fő oka a miokardiális infarktusz volt).

Elismerték, hogy a csoportokat, melyekből az eredmények származtak, nem illesztették BMI-érték alapján. Figyelembe véve, hogy az elhízás a pulmonális hipertónia egyes altípusai és a szívbetegségek esetében kockázati tényező, al csoport-elemzést végeztek az elhízásra vonatkozóan reprezentatív

tekintett ICD-kódok alkalmazásával. Fontos azonban – ahogyan azt az eljárás során megkérdezett független szakértők is megjegyezték –, hogy az elhízás azonban nem ismert kockázati tényező a PAH vonatkozásában. Ebben az elemzésben nem találtak statisztikai különbséget a PH (beleértve a PAH-t is) és a szívbetegség kockázatai között a két kohorszban. Alcsoport-elemzést végeztek a társbetegségekben szenvedő betegek egy alcsoportjánál is, ahol az eredmények eltérőek voltak, az esélyhányadosok eltérő irányú tendenciákat mutattak, de statisztikai szignifikanciát nem értek el. A PRAC úgy vélte, hogy ezek az elemzések korlátozottak voltak az alcsoportok kis mintamérete miatt, de azért is, mert az alcsoportok valószínűleg nem voltak reprezentatívak, és más zavaró tényezők is befolyásolhatták azokat. Különösen az elhízás vagy a társbetegségek kórházi diagnózisával rendelkező betegek alcsoportja esetében várható, hogy az adatok nem teljes körűek, mivel az elhízást, a hiperkoleszterinémiát vagy a cukorbetegséget valószínűleg a kórházon kívül diagnosztizálják, és csak akkor kódolják, ha az a kórházi tartózkodás szempontjából releváns. Ezért a PRAC úgy vélte, hogy körültekintően kell eljárni ezen eredmények extrapolációja során az amfepramonnal kezelt betegek teljes kohorszára nézve.

Ezenfelül az elhízást reprezentáló további csoportként elemeztek kohorszokat azon betegek egy alcsoportján belül, akik egyéb testtömegcsökkentő gyógyszereket, azaz efedrint, orlisztátot, dexfenfluramint használtak. Ezt az elemzést várhatóan nem érintik ugyanazok, a diagnosztikai kód teljességével kapcsolatos problémák, még akkor sem, ha csupán a felírt gyógyszerekre vonatkozó adatokat gyűjtötték, így a PRAC úgy vélte, ez a leginkább megbízható adatkészlet az alcsoport-elemzések között. Ezek az elemzések nem támasztották alá, hogy az elhízás jelentős zavaró tényező lenne.

Az azonosított korlátozások fényében, valamint figyelembe véve, hogy ez nem egy megerősítő jellegű vizsgálat volt, nem volt várható, hogy a vizsgálat képes lesz statisztikailag igazolni a kockázatokat. Azonban a pontbecslések többsége meghaladja az 1-et, ezért a PRAC úgy ítélte meg, hogy az eredmények valószínűleg nem a véletlennek tulajdoníthatók. Összességében a PAH étvágycsökkentő szerek mellett fennálló ismert kockázatának kontextusában a PRAC úgy vélte, hogy az eredmények még inkább alátámasztották ennek az aggálynak a komolyságát az amfepramon esetében, és rámutattak, hogy a kockázat az 1996-ban bevezetett intézkedések ellenére fennmarad.

A DAC vizsgálatban az amfepramon terhesség előtti és alatti alkalmazását a veleszületett kardiomiopátiával, a terhesség előtti alkalmazás esetén pedig általában a születési rendellenességekkel hozták összefüggésbe. Az elhízásnak mint zavaró tényezőnek a hatását azonban ebben az elemzésben nem értékelték.

A várhatóan alacsony jelentési arány ellenére a kockázatminimalizáló intézkedések bevezetése óta jelentős számú esetről számoltak be, ami megerősíti a tüdő-, szív-, cerebrovaszkuláris és neuropszichiátriai rendellenességekkel kapcsolatos ismert biztonságossági aggályokat, és rámutat arra, hogy a kockázatokat nem sikerült megfelelően mérsékelni. Az AHEG is egyetértett ezzel az állásponttal. Az 1996 óta felmerült, a szakirodalomból származó adatok megerősítették, hogy a PAH kockázata a kezelés időtartamának növekedésével nő, legalábbis a fenfluramin esetében. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezek az adatok – az esettanulmányokból, a szakirodalomból és a DAC vizsgálatból származó adatokkal együtt – megerősítették az ezen osztályra jellemző hatás relevanciáját a szimpatomimetikus étvágycsökkentő szerek vonatkozásában, beleértve az amfepramont is.

A Dániából és Németországból származó, alapellátási adatokat felhasználó két vizsgálat a megállapított korlátozások ellenére a bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések be nem tartásának elfogadhatatlan szintjét mutatta. Mindkét vizsgálatban a 3 hónapot meghaladó alkalmazás elfogadhatatlan szintjét figyelték meg (rendre 13,6% és körülbelül 12%), míg ez kritikus intézkedés a PAH kockázatának, valamint a függőség kockázatának minimalizálására. Spontán jelentésekben más,

központilag ható étvágycsökkentő szerekkel kombinációban, valamint gyógyszerabúzsra való hajlam vagy ismert alkoholizmus esetén történő alkalmazás szerepelt, ami a betegeket a PAH és a függőség nagyobb kockázatának teszi ki. A kórtörténetben vagy a jelenlegi kardiovaszkuláris betegségben, illetve súlyos artériás hipertóniában szenvedő betegeknél, valamint a pszichiátriai kórképekben szenvedő betegeknél nagyobb a kockázata a kapcsolódó nemkívánatos események kialakulásának. Ebből fakadóan az is aggodalomra ad okot, hogy a Németországból származó adatokat felhasználó vizsgálat körülbelül 4%-os alkalmazást mutatott ki kardiovaszkuláris betegségekben szenvedő betegeknél, illetve 26–30%-ot, ha a hipertóniában (a súlyos hipertónia ellenjavallt) szenvedő betegeknél történő alkalmazást is figyelembe vették, miközben kardiovaszkuláris betegségben és pszichiátriai zavarokban szenvedő betegeknél is jelentettek eseteket. A Dániából származó adatokat felhasználó vizsgálat szintén 1,5%-os alkalmazást talált terhes nők esetén (ebből 1997 után 9% a második és harmadik trimeszterben következett be), és esetekről számoltak be várandós betegeknél annak ellenére, hogy az amfepramont nem szabad terhesség alatt alkalmazni, mivel a magzatot érintő kockázat nem zárható ki.

Figyelembe véve az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések be nem tartásának jelentős szintjét, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezek nem voltak hatékonyak az amfepramonttartalmú készítményekkel végzett kezeléssel járó kockázatok megfelelő minimalizálásában.

Figyelembe véve az AHEG véleményét, a PRAC megvizsgálta a kísérőiratok módosításának lehetőségét, olyan oktatóanyagok bevezetésével, mint a felíró orvosoknak szóló ellenőrzőlista és a betegkártya, a 30 napnál hosszabb ideig tartó kezelésre szánt tablettamennyiséget tartalmazó csomagok kivonásával, valamint az ismételt felírások és az elektronikus vények nemzeti szintű megakadályozására vonatkozó javaslattal a kockázatokkal és a kapcsolódó minimalizáló intézkedésekkel kapcsolatos tudatosság javítása, valamint annak biztosítása érdekében, hogy rendszeres találkozásokra kerüljön sor, melyek során az orvosok újraértékelik az amfepramonnal történő kezelés megfelelőségét betegeik számára. A PRAC azonban úgy ítélte meg, hogy az amfepramon kezeléssel összefüggő kockázatok, valamint a kapcsolódó kockázatminimalizáló intézkedések régóta és jól ismertek az orvosi közösségben, amint azt az orvosi és tudományos szakirodalom is tükrözi. Ezért a PRAC úgy vélte, hogy a jól ismert információk további közlése nem befolyásolná jelentősen a felírást. Továbbá a PRAC megállapította, hogy bár a jelenleg rendelkezésre álló kiszerezések az egymást követő felírások esetén legfeljebb 4 hónapig teszik lehetővé a kezelést, az egy hónapot meghaladó időtartam nem tűnt a hosszú távú alkalmazás hajtóerejének a megfigyelt gyógyszerhasználati mintákat figyelembe véve. Emellett a kiszerezési egység korlátozása sem akadályozná meg a betegeket abban, hogy több orvostól szerezzenek orvosi rendelvényeket, különösen a gyógyszerfüggőség kockázatát figyelembe véve. A megfigyelt, a javasoltnál hosszabb alkalmazási mintázat másik valószínű oka az elhízás krónikus jellege, mely hosszú távú kezelést igényel. Ezért a betegek és a gyógyszert felíró orvosok az engedélyezett 3 hónapnál hosszabb időtartamra is megpróbálhatják kiterjeszteni a kezelést. Ezért mind a függőség kialakulásának lehetősége, mind pedig az elhízás hosszú távú kezelésének szükségessége jelentős korlátozó tényezőnek tekinthető a további kockázatminimalizáló intézkedések hatékonysága szempontjából. A PRAC megvitatta a szabályozott hozzáférési program mint szabályozott ellátási rendszer bevezetésének lehetőségét is, azonban néhány tagállam aggályokat vetett fel egy ilyen program végrehajtásának megvalósíthatóságával kapcsolatban, figyelembe véve az amfepramon felírásában és kiadásában részt vevő egészségügyi szakemberek sokféleségét. Végül pedig, figyelembe véve az amfepramon mérsékelt átmeneti hatásosságát, a PRAC úgy ítélte meg, hogy egy ilyen program bevezetése erre a kezelésre vonatkozóan nem lenne arányos intézkedés.

Összességében a PRAC nem tudott olyan megvalósítható intézkedéseket azonosítani, amelyek biztosítanák az amfepramonttartalmú készítményekkel történő kezeléshez kapcsolódó kockázatok

hatékony minimalizálását, különös tekintettel a PAH, a kardio-/cerebrovaszkuláris betegségek, valamint a függőség, az abúzus és a tolerancia kockázatára.

Ezért, tekintettel arra, hogy nem lehet megfelelően minimalizálni az amfepramontartalmú készítményekkel történő kezeléssel járó kockázatokat, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kockázatok meghaladják az amfepramon mint diétát kiegészítő terápia megkérdőjelezhető klinikai relevanciájú, mérsékelt átmeneti előnyeit azoknál a elhízott és 30 kg/m² vagy magasabb BMI-vel rendelkező betegekénél, akik egy megfelelő testsúlycsökkentő kezelésre önmagában nem reagáltak.

A PRAC figyelembe vette az AHEG véleményét is, miszerint a nyilvántartások létrehozásán keresztül szerzett, hosszú távú (2 éves) biztonságossági adatok hasznosak lennének a kardiovaszkuláris és a PAH-val kapcsolatos biztonságossági aggályok kezelésében, és mérlegelte, hogy esetleges további vizsgálatok újabb bizonyítékokkal szolgálhatnak-e az amfepramon hatásosságának és biztonságosságának további jellemzéséhez. Az azonosított biztonságossági aggályok fényében azonban, különösen a három hónapnál hosszabb ideig tartó alkalmazás vonatkozásában nem tartották megvalósíthatónak, hogy meghatározzák a betegek biztonságának kontrollálását szolgáló feltételeket egy, a jelenlegi standardoknak megfelelő, hosszú távú klinikai vizsgálatban. Valójában még egy olyan klinikai vizsgálat ellenőrzött körülményei között is, ahol a betegeket szoros megfigyelés alatt lehet tartani, kérdéses, hogy megelőzhető-e az amfepramonhoz kapcsolódó gyógyszer mellékhatások, mint például a stroke vagy a függőség. Ugyanakkor a jelentős kardiovaszkuláris események (major CV event, MACE) kockázatának kizárása érdekében nagyléptékű vizsgálatokra lenne szükség. Továbbá ritkasága miatt nem valószínű, hogy PAH-ot mutatnának ki a klinikai vizsgálatokban. Ezenfelül a beavatkozással nem járó biztonságossági vizsgálatok nem tennék lehetővé a pozitív előny-kockázat profil igazolásához szükséges adatok megszerzését, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy korlátozott mértékben állnak rendelkezésre további adatbázisok, és a rögzített adatok típusát (például a BMI-re vonatkozó adatok hiánya). Ezért a PRAC nem tudott olyan feltételeket azonosítani, amelyek teljesítése a jövőben pozitív előny-kockázat profilt mutatna ezen készítmények vonatkozásában egy meghatározott betegpopulációban.

Következésképpen a PRAC az amfepramontartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.

Felülvizsgálati eljárás

A PRAC ajánlás 2022. júniusi elfogadását követően a forgalombahozatali engedély jogosultjai, az Artegodan és a Temmler Pharma a PRAC ajánlás 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló felülvizsgálatát kérték az amfepramontartalmú készítményekre vonatkozóan.

A PRAC megvizsgálta a jelen felülvizsgálati eljárás során a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, részletes indoklást, valamint az ezen indoklás alapjául szolgáló tudományos adatokat, amelyeket az alábbiakban tárgyalunk:

Biztonságosság

A pulmonális hipertónia/PAH és a szívbillentyű-betegségek kockázatai a szakirodalomban és a spontán jelentésekben

A szakirodalmi adatokat illetően a PRAC úgy ítélte meg, hogy a SNAP vizsgálat (az 1996 után közzétett, amfepramonnal kezelt betegeket magában foglaló epidemiológiai vizsgálat, amelyben a PAH kockázata az osztályra jellemző hatásnak bizonyult az étvágycsökkentő szerek, köztük az amfepramon esetén) nem tartalmazott elegendő számú amfepramonnal kezelt beteget (mindkét csoportban 5-nél kevesebb volt) ahhoz, hogy kimutassák a PAH kockázatát kifejezetten ezekkel a készítményekkel

kapcsolatosan (Rich, 2000)³. Továbbá az IPPHS vizsgálat alapján már megállapították, hogy a PAH kockázata az étvágycsökkentő gyógyszerekkel több mint három hónapon át kezelt betegeknel megemelkedett. A SNAP vizsgálat csak a 6 hónapnál hosszabb kezelési időtartamokat hasonlította össze a 6 hónapnál rövidebb kezelési időtartamokkal, összesítve, és további bizonyítékokat talált a PAH növekvő kockázatára vonatkozóan az étvágycsökkentő szerekkel történő hosszabb kezelési időtartamok esetén. Ezért ez az újabb vizsgálat (SNAP) nem megnyugtató az amfepramonhoz kapcsolódó PAH kockázatára nézve sem általánosságban, sem pedig a 6 hónapnál rövidebb kumulatív alkalmazásra vonatkozóan. Ezenfelül úgy ítélték meg, hogy egy BMPR2 mutációval rendelkező, de más kockázati tényezővel nem rendelkező beteg esetén bekövetkező PAH-ra vonatkozóan publikált esetjelentés alátámasztja az amfepramon lehetséges additív hatását a PAH kialakulásában ilyen mutációkat hordozó betegeknel.

A spontán jelentések tekintetében elismerik, hogy kis számú PH és VHD esetről számoltak be, azonban ez nem váratlan. A PAH egy ritka betegség, amelynek diagnózisára a nem specifikus tünetek és jelek miatt gyakran késleltetve kerül sor (például gyakran tévesen az életkornak vagy más egészségügyi állapotnak tulajdonítják). Továbbá a PAH kialakulásáig eltelt valószínűleg hosszú idő, a társbetegségekkel és egyéb gyógyszerekkel (beleértve a testsúlycsökkenést célzó szereket is) együttvéve ebben a betegcsoportban akadályozhatja az amfepramonnal végzett kezeléssel való kapcsolat megállapítását, és így nem váratlan az, hogy hiányoznak azok az esetek, amelyeket az amfepramonnal összefüggőnek ítélték meg. Ebben az összefüggésben figyelmet érdemel a pulmonális hipertóniával (14) összefüggő, az amfepramont érintő, azonosított esetek száma, beleértve az 1996 óta jelentett eseteket (12) is. Ehhez hasonlóan a gyógyszer okozta szívbillentyű-betegséget főként echokardiográfiai elváltozások alapján diagnosztizálják, a klinikai tünetek késleltetve jelentkeznek, ami – figyelembe véve a betegpopuláció fent említett jellemzőit és a javasolt kezelési időtartamot – akadályozhatja a gyanúsított gyógyszerek azonosítását. Ezért, bár az eddig rendelkezésre álló bizonyítékok nem teszik lehetővé a VHD és az amfepramon közötti ok-okozati kapcsolat kizárását vagy megerősítését, figyelemre méltó a VHD-hez kapcsolódó azonosított esetek száma (23), amelyeket a legtöbb esetben 2000 után jelentettek (18), amikor ez az aggály egy EU-s felülvizsgálat tárgyát képezte. Ezért a szívbillentyű-betegség továbbra is súlyos, potenciális biztonságossági aggályt vet fel.

Továbbá a spontán bejelentett adatok korlátai miatt, beleértve az alacsony bejelentési arányt is, ezek az adatforrások nem hasznosak a mellékhatások gyakoriságának értékelése során, és nem alkalmasak bizonyos biztonságossági aggályok hiányának megerősítésére.

Mechanisztikus szempontból a PRAC megismételte azt az álláspontját, hogy bár úgy vélik, hogy az etkatinon valószínűleg nem fejt ki hatást az 5-HT_{2B} receptorra, ennek a megállapításnak a klinikai relevanciája nem világos, mivel más biológiai útvonalak bevonása továbbra is lehetséges, amit a szakirodalomban egyértelműen azonosítottak. Így, bár az évek során bővültek a PAH és VHD előfordulásához vezető mechanizmusokkal kapcsolatos ismereteink, a benyújtott nem klinikai adatok nem elégségesek az amfepramon és a PH/PAH, illetve az amfepramon és a VHD közötti ok-okozati összefüggés kizárásához.

A PRAC egyetértett azzal, hogy a fenfluramin és az amfepramon farmakológiai hatása nem azonos, és ezért az elsősorban a fenfluramin alkalmazásával kapcsolatosan megfigyelt hatások nem extrapolálhatók közvetlenül az amfepramonra egy specifikus farmakológiai mechanizmus értelmében. Figyelembe véve azonban a kifejezetten az amfepramonra vonatkozóan összegyűlt biztonságossági adatokat az ezen gyógyszerosztállyal, így egyéb szimpatomimetikus szerekkel (mint pl. fenilpropanolamin) kapcsolatos aggályok vonatkozásában, az 1996-os felülvizsgálat eredményeként azonosított aggályok továbbra is fennállnak.

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

A PAH és a kardiovaszkuláris rendellenességek kockázatai a német és dán adatbázisokban végzett vizsgálatokban

A PRAC figyelembe vette két, német és dán egészségügyi adatbázisok felhasználásával lefolytatott megfigyeléses vizsgálat eredményeit. A meglévő adatbázisokból, például az elektronikus egészségügyi adatbázisokból származó adatok retrospektív elemzése fontos eszköz a biztonságossági aggályok megfigyeléses jellegű körülmények között történő értékeléséhez. Mindazonáltal az ilyen elemzésekre vonatkozóan számos korlát és kihívás is érvényesül. Ezekkel eseti alapon kell foglalkozni, a betegség körülményeitől, a rendelkezésre álló adatoktól és az elvégzett vizsgálat céljától függően.

A német egészségügyi adatbázisban végzett megfigyeléses vizsgálat eredményei nem mutattak arra, hogy az amfepramonnal történő kezelést megkezdő betegeknél magasabb lett volna a kiválasztott kardiovaszkuláris kimeneteli események előfordulási gyakorisága, mint az orlisztátot megkezdő betegeknél, azonban ez egy leíró vizsgálat volt, amely a nem halálos kimenetelre korlátozódott. Még ha a javallat zavaró hatása bizonyos mértékben csökkenthető is az orlisztáttal történő összehasonlítással, a fennmaradó zavaró hatás így is torzíthatja az eredményeket a különböző betegjellemzők miatt, amelyeket nem korrigáltak megfelelően. Ezekre az eredményekre valóban nyers eseményrátaikként utalnak, míg az amfepramon számos betegség esetében ellenjavallt, beleértve a kardiovaszkuláris alapbetegséghez kapcsolódókat is, ami az orlisztát esetében nem így van, ezért az orlisztátot szedő betegek körében magasabb lehet a kardiovaszkuláris események kockázata. Az orlisztáttal kezelt betegek idősebbek voltak az amfepramonnal kezeltéknél (körülbelül 6 éves átlagos és medián különbség), és lehetnek olyan jelentős eltérések a betegjellemzők között az elhízás mértéke vagy más tényezők tekintetében, amelyeket nem korrigáltak. Ezért úgy tűnik, hogy ennek az elemzésnek jelentős korlátai vannak. Az eredmények alapján nem cáfolható meg az amfepramonhoz társuló kardiovaszkuláris (vagy PAH) kockázat.

Az amfepramon alkalmazását a dán egészségügyi adatbázis alapján elemző esetkontroll vizsgálatban az amfepramonnal kezelt betegek kohorszában a PH (beleértve a PAH-t) és a szívbetegségek fokozott kockázatát figyelték meg, összehasonlítva a kontrollcsoporttal, melynek tagjai számára soha nem írták fel az adott gyógyszert. A BMI esetleges zavaró hatásainak feltérképezése érdekében – amely a PH egyes altípusainak és a szívbetegségeknek is kockázati tényezője, a PAH-nak azonban nem ismert kockázati tényezője –, alcsoport-elemzéseket végeztek a BMI-re nézve reprezentatívnak tekintett, rendelkezésre álló változók felhasználásával. Ezek közé tartozott az elhízás kórházi diagnosztizálása, bizonyos társbetegségek, és más testtömegcsökkentő gyógyszerek használata. Míg az amfepramon csoportban a PH (beleértve a PAH-t is) fokozott kockázatára utaló OR > 1 értéket találtak az egyéb testsúlycsökkentő gyógyszereket is használó alcsoport elemzéseiben, bár a statisztikai szignifikanciát nem érték el, más alcsoportok elemzésében nem mutatták ki a PH (beleértve a PAH-t) és a szívbetegségek fokozott kockázatát. Ugyanakkor kiemelték ezen alcsoport-elemzések korlátait, beleértve a kis mintaméretet és az elhízással vagy ahhoz társuló társbetegségekkel diagnosztizált alcsoportokra jellemző lehetséges szelekciós torzítást, amelyek súlyosságát vagy időtartamát szintén nem vették figyelembe. Megkérdőjelezhető, hogy az alcsoport-elemzésekhez használt összes változó (egyenlő mértékben) reprezentálja a BMI-értéket, és ezért megfelelően szelektálja az esetleges zavaró tényezőket. Megjegyzendő emellett, hogy a vizsgálatba csak az utánkövetési időszak alatt életben lévő betegeket vontak be. Ez valószínűleg immortalitási torzítást idézett elő, ami aggályokra adhat okot az összehasonlító elemzések értelmezése során. Ebben az esetben alulbecsülheti az amfepramonhoz társuló kockázatokat. Bármely szívbetegségre vonatkozó eredményekkel kapcsolatban további korlátozást jelenthetnek az alkalmazott diagnosztikai kódok, melyeket súlyozatlan formában és együttesen használtak fel, amelyek esetleg túlságosan széles kategóriák lehettek ahhoz, hogy megbízható eredményeket kaphassanak.

Nem figyeltek meg szignifikáns eltérést, amikor összehasonlították az események kockázatát az amfepramonnal végzett, 90 napnál rövidebb vagy hosszabb kezelés mellett, kivéve a szívbetegség

kockázatát a teljes időszakot nézve. Ezt az összehasonlítást azonban körültekintően kell értelmezni, figyelembe véve a lehetséges zavaró tényezőket és a kezelési időszak konzervatív meghatározását, amely valószínűleg alábecsülte a hosszú távú alkalmazást, és ezáltal befolyásolhatta az eredményeket. Nem vették figyelembe továbbá az alkalmazás kumulatív időtartamát.

Az azonosított korlátozások fényében, valamint figyelembe véve, hogy ez nem egy megerősítő jellegű vizsgálat volt, nem volt várható, hogy a vizsgálat képes lesz statisztikailag igazolni a kockázatokat. Ugyanezen okok miatt ezen adatok alapján elvetni sem lehet ezeket a kockázatokat. Közismert, hogy bármely vizsgált összefüggéssel kapcsolatos statisztikai szignifikancia hiánya nem bizonyítja az összefüggés hiányát. Ez különösen fontos a biztonságossági végpontok esetében. Ezért nem fogadták el azt az állítást, miszerint egy szignifikáns összefüggés eltűnése a stratifikációt követően az ok-okozati gyanú elvetését kellene, hogy eredményezze. A PRAC fenntartotta az álláspontját, hogy a PH-ra (beleértve a PAH-ot is) vonatkozó pontbecslések többsége meghaladja az 1-es értéket, és az eredmények valószínűleg nem tulajdoníthatók a véletlennek. Fenntartották azt a következtetést is, hogy – tekintettel a PAH étvágycsökkentő szerekekkel összefüggésben ismert kockázatára – az eredmények továbbra is alátámasztják ennek az aggálynak a komolyságát az amfepramon esetében, és rámutattak, hogy a kockázat az 1996-ban bevezetett intézkedések ellenére is fennmaradt.

A kísérőiratok be nem tartása

A PRAC egyetértett azzal a nézettel, hogy azonosítottak spontán jelentések alapján olyan eseteket, amelyek az amfepramon potenciálisan káros, indikáción túli alkalmazását mutatták.

A német egészségügyi adatbázis alapján elvégzett megfigyeléses vizsgálat arra utal, hogy az elmúlt években 12% körül volt a készítmény tartós, a kísérőiratokban foglaltakat be nem tartó alkalmazása. A kezelés időtartamát az előírt napi adagból, vagy ha rendelkezésre áll, az adott gyógyszerforma esetében a csomagban található tabletták és a felírt csomagok számából becsülték meg. Elismerték, hogy ebben az elemzésben a legtöbb beteg esetén nem állt rendelkezésre a tabletták napi száma; ezeknél a betegeknél a tabletták medián számát (1 tablettá naponta) vették figyelembe. Míg a Németországban 1998 óta értékesített amfepramon készítmények körülbelül egyharmada 25 mg-os tablettá, amelyet naponta háromszor kell bevenni, a vizsgálatban ez az orvosi rendelvények kevesebb mint 3%-ának felelt meg, ezért a kezelési időtartam túlbecslésének kockázata ezzel az imputálással alacsony volt. Egyes érzékenységi elemzéseket az adatkészletben feljegyzett tabletták maximális napi száma alapján végeztek, bár az adatok nem utalnak arra, hogy ez gyakran alkalmazott dózis lenne, és ezért nagymértékben alulbecsli a kezelés időtartamát. A „folyamatos kezelési időtartam” elemzése 365 napos maximális szünetet tett lehetővé a gyógyszerfelírások között, mely esetén a felírásokat ugyanazon időszak részének lehet tekinteni. Ezért ezek az eredmények inkább azt mutatták a PRAC számára, hogy a készítményt hosszabb időszakon keresztül, szakaszosan alkalmazzák; a betegek 39,5%-a megszakításokkal több éven keresztül kapott amfepramont. Összességében a PRAC fenntartotta azt a nézetét, hogy bár elismerik a korlátozásokat, azok nem tekinthetők úgy, hogy jelentősen befolyásolják az adatokat, amelyek továbbra is érvényesek a megfigyelt populációra, kiemelve ezen fenntartást.

Ebben a vizsgálatban a vizsgált időszakban emelkedett az amfepramonnal kezelt, a kórelőzményben kardiovaszkuláris betegséggel rendelkező betegeknek az abszolút száma. Végül, az adatbázisban a betegek utánkövetésének technikai korlátai a kezelés időtartamának vagy a kiválasztott események korábbi meglétének alulbecsléséhez vezethettek.

A DAC vizsgálat arról is beszámol, hogy az 1996-os kockázatminimalizáló intézkedések bevezetését követően a betegek 13,6%-át kezelték az amfepramonnal hosszabb ideig, mint az alkalmazás maximális időtartama, szemben a vizsgálat teljes időtartama alatti 14,9%-kal. Ebben a vizsgálatban két kiváltott vényt számítottak be ugyanazon kezelési időszak részeként, egy hetes időszakot hagyva a

felírásban szereplő utolsó tabletta és a következő vény kiváltása között, ami szokatlanul konzervatív megközelítésnek tekinthető, és valószínűleg az összefüggő kezelési epizódok mesterséges elválasztásához vezet, és ezért ezek az adatok valószínűleg alábecsülik a maximális javasolt kezelési időtartam be nem tartását. Biztonságossági szempontból a rövid időtartammal megszakított, ismételt kezelési időszakok értelmezését is mérlegelni kell. Ezt jól mutatják azok a betegek, akiknél gyakran egynél több kezelési epizódra kerül sor (a kezelések átlagos száma személyenként: 4,6, medián: 2), és akiknél az összes kezelési időszakot tekintve a kezelések közötti medián idő 39 nap volt.

Ebben a vizsgálatban terhesség alatti alkalmazásról is beszámoltak (1,5%, amelyből 1997 után 9% a második és harmadik trimeszterben következett be), míg az ilyen készítmények terhesség alatt nem alkalmazhatók, mivel a magzatot érintő kockázat nem zárható ki.

Megjegyzendő, hogy az elemzés a kiváltott rendelvények számán alapult, és nem vette figyelembe, hogy a kiváltott tablettákat ténylegesen bevették-e. Ez gyakori bizonytalanság az ilyen típusú elemzésekben. Azonban a vizsgálati elrendezés egyéb szempontjai, például a kezelési időszakra vonatkozóan alkalmazott konzervatív meghatározás alapján ez korlátozott hatásnak tekinthető, és a PRAC fenntartotta azt az álláspontját, hogy a javasolt kezelési időtartamon túl történő alkalmazást vélhetően alulbecslik.

A PRAC egyetértett azzal, hogy az indikáción túli alkalmazás mértékét mindig az esetleg társuló kockázatok kontextusában kell mérlegelni. A PRAC megállapította, hogy a kísérőiratok be nem tartása mellett történő alkalmazás miatt fellépő kardiovaszkuláris és PH/PAH kockázatok értékelése nem volt lehetséges ebben a két megfigyeléses vizsgálatban, részben a betegek jellemzőivel kapcsolatos fontos adatok miatt. Így ezek az adatok nem erősíthetik meg és nem is cáfolhatják az indikáción túli alkalmazás miatt fennálló kockázatokat. Ezeket a kockázatokat azonban korábban már megállapították, és továbbra is jelentettek eseteket, többek között olyan betegek esetében, akiknél az amfepramont az engedélyezettől hosszabb ideig alkalmazták.

A függőség előfordulását nem vizsgálták ezekben a vizsgálatokban, ugyanakkor ezt a kockázatot is korábban már megállapították, és a javasoltnál hosszabb ideig történő alkalmazás tükrözheti az amfepramontól való függőség kockázatát is. Összességében, figyelembe véve a pulmonális, kardio-/cerebrovaszkuláris, valamint neuropszichiátriai rendellenességekre és a függőségre vonatkozó, ismert, súlyos biztonságossági aggályokat, a PRAC fenntartotta véleményét, hogy ezen vizsgálatok eredményei a spontán jelentésekből (vagyis a készítményre vonatkozóan 1996-ban bevezetett kockázatminimalizáló intézkedéseket be nem tartva alkalmazó betegektől) származó információkkal együtt a kísérőiratok figyelmen kívül hagyásának elfogadhatatlan szintjét mutatják a kezelés időtartama és azon állapotok tekintetében, amelyek esetében az amfepramont ellenjavallt.

Romániában, ahogyan Dániában is, az amfepramont szerepel a kábítószeres listáján. Romániában ezeket az anyagokat a gyógyszerárakból csak különleges rendelvényre lehet kiadni, azonban nincs szigorú ellenőrzés az egy beteg esetében kiadott vények számának korlátozására. Dániában a gyógyszeráraknak és a raktáraknak évente jelentést kell tenniük a beérkezett, elküldött és a raktározott mennyiségekről. A PRAC megállapította, hogy Romániából nem állnak rendelkezésre a felírásra vagy a felhasználásra vonatkozó adatok. Mivel az értékesítési adatok nem adnak tájékoztatást a vény részleteiről, a kísérőiratok betartása nem értékelhető az értékesítési adatok alapján. Bár a megfigyeléses vizsgálatok eredményeit nem lehet közvetlenül Romániára extrapolálni, a két tagállamban érvényben lévő intézkedéseket figyelembe véve feltételezhető, hogy hasonló mértékű a meg nem felelés. Összefoglalva a PRAC fenntartotta álláspontját, miszerint az engedélyezett alkalmazás be nem tartásával kapcsolatos adatok összessége aggályokat vet fel az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságát illetően.

Hatásosság

A PRAC egyetértett és fenntartotta azt a nézetét, hogy a hatásosság alátámasztására benyújtott, rendelkezésre álló vizsgálatok az amfepramon és a placebo között 3,8%-os átlagos különbséget mutatnak a kezdeti testtömeg 12 hét utáni csökkenése tekintetében. Bár a vizsgálatokat várhatóan nem a jelenlegi standardoknak megfelelően végezték, fontos megvizsgálni azok elrendezését és lefolytatásának menetét annak érdekében, hogy megértsék a hatásossági adatokkal kapcsolatos erősségeket és bizonytalanságokat. A PRAC által a vizsgálatokra vonatkozóan korábban megállapított korlátozások továbbra is érvényesek, beleértve a kis mintaméretet, a vizsgálati populációk és a kezelés megfelelőségének elégtelen leírását, valamint a heterogén populációk eredményeinek összevonását (pl. a BMI és a társbetegségek tekintetében). Megjegyzendő továbbá, hogy az AHEG kiemelte azon randomizált klinikai vizsgálatokból származó, kellően megbízható adatok hiányát, amelyekben az amfepramonnal végzett rövid távú kezeléssel elért testsúlycsökkenést hasonlították össze a placebóval.

A PRAC megállapította, hogy bár a kezelés leállításakor megfigyelt testsúly-visszaállítás nem váratlan, nem áll rendelkezésre elégséges klinikai bizonyíték azon állítások alátámasztására, hogy vannak olyan helyzetek, amikor egy átfogó testsúly-csökkentő program részeként az étvágycsökkentő szerrel történő, 3 hónapig tartó kezdeti kezelés előnyösnek tekinthető az elhízott betegekre nézve, vagy ha egy másik elhízás elleni készítménnyel történő kezelést intolerancia miatt fel kell függeszteni, és különösen nincsenek adatok azon betegcsoport(ok) azonosítására, akiknél ezek az előnyök érvényesülhetnek. Kiemelték továbbá, hogy nem áll rendelkezésre adat az amfepramon állítólagos hatékonyságára vonatkozóan olyan, érzelmi alapú evésben szenvedő betegeknél, akiket az amfepramon arra ösztönözne, hogy alacsony kalóriatartalmú étrendet kezdjenek és azt folytassák, és a viselkedésbeli változások által csökkentsék testsúlyukat. Ezt az álláspontot az AHEG is osztotta.

Összességében az amfepramonnal történő rövid távú kezelés klinikai jelentősége továbbra is kérdéses.

Kockázatminimalizáló intézkedések

A PRAC megállapította, hogy a további kockázatminimalizáló intézkedések bevezetésének lehetőségét általában eseti alapon értékelik. Ezen értékelés során figyelembe veszik a biztonságossági aggályok jellegét a készítmény előny-kockázat profiljával, a készítmény iránti terápiás igénnyel, a célpopulációval és a szükséges klinikai tevékenységekkel összefüggésben, valamint a vizsgált intézkedések lehetséges hatékonyságát, megvalósíthatóságát és arányosságát.

A PRAC továbbá mérlegelte, hogy az orvosok és a felíró orvosok mennyire ismerik az amfepramon kockázatait. Míg a Bizottság 2000. március 9-i határozatának hatályon kívül helyezését követően néhány tagállamban újra bevezették az amfepramontartalmú készítményeket, az azóta megjelent orvosi szakirodalom soha nem oszlatta el az amfepramon kezelés jól ismert kockázatait. Emellett 1996 óta, az ezen készítmények kísérőirataiban fennálló kisebb eltérésektől függetlenül, a fontos kockázatokat leírták az amfepramontartalmú készítmények kísérőirataiban. Ezért alaptalan az a feltételezés, hogy a piacra való visszavezetést az ismert biztonságossági aggályok elosztatásaként érzékelték volna. Továbbá nem tartható az az érv sem, hogy az összes ellenjavallat nehezen lenne megjegyezhető az orvosok számára, mivel közülük több olyan állapotokat ír le, amelyek az átfogó pulmonális, szív- és érrendszeri, cerebrovaszkuláris és neuropszichiátriai biztonságossági aggályokkal kapcsolatosak, amelyeket régóta ismernek ebben a gyógyszerosztályban. Továbbá a gyógyszert felíró orvosoktól nem elvárt, hogy kizárólag az emlékeztűkre támaszkodjanak a gyógyszerek felírásakor.

Figyelembe véve, hogy Dániában milyen mértékű nem megfelelés figyelhető meg az érvényben lévő intézkedések ellenére, valamint hogy az elhízás hosszú távú kezelésére van szükség, a PRAC fenntartotta álláspontját, miszerint a kísérőiratok javasolt módosításai, valamint a jól ismert

kockázatok és kapcsolódó intézkedések további kommunikációja egy orvosi ellenőrző lista és egy egészségügyi szakembereknek szóló levél segítségével nem befolyásolná jelentősen a felírási szokásokat, és ezáltal nem eredményezne megfelelő kockázatminimalizálást.

A PRAC továbbá egyetértett azzal, hogy a kisserelés javasolt csökkentése nem járulna hozzá kellő mértékben a kezelés időtartamának korlátozásához, mivel nem akadályozná meg több csomag felírását, sem az orvosi rendelvények több orvostól való beszerzését, ami különös aggodalomra ad okot a gyógyszerfüggőség megállapított kockázata fényében. A PRAC azt is megállapította, hogy annak ellenére, hogy a 120 tablettás csomag nem áll rendelkezésre, Németországban nem tartották be az előírásokat.

Úgy ítélték meg, hogy az orvosi rendelvények több orvostól való beszerzésének lehetősége, valamint az elhízás hosszú távú kezelésének szükségessége és a függőség kialakulásának lehetősége is gátolja a javasolt betegkártya esetleges hatásosságát.

A PRAC megvitatta szabályozott ellátási rendszer bevezetésének lehetőségét is egy bizonyos formában, azonban figyelembe véve az amfepramon rövid távú kezelésének mérsékelt, átmeneti előnyeit, azt nem tartották arányos intézkedésnek. Aggályok merültek fel egy ilyen program végrehajtásának megvalósíthatóságával kapcsolatban is.

Összességében a PRAC fenntartotta a véleményét, hogy nem lehet olyan megvalósítható intézkedéseket azonosítani, amelyek biztosítanák az amfepramontartalmú készítményekkel végzett kezeléshez kapcsolódó kockázatok kellően hatékony minimalizálását, különös tekintettel a PAH, a kardio-/cerebrovaszkuláris betegségek, valamint a függőség, az abúzus és a tolerancia kockázataira.

Ebben a kontextusban a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések eredménytelenségének további vizsgálatok útján történő ellenőrzését megengedve további súlyos mellékhatások kockázatának tennék ki a betegeket, amit nem tartottak elfogadhatónak.

Gyógyászati igény

Bár elismerték, hogy a különböző kezelési lehetőségek rendelkezésre állása bármely betegség esetén előnyt jelent, beleértve a testtömeg kezelését is, a PRAC megjegyezte, hogy az elhízásra vonatkozó jelenlegi kezelési irányelvek nem említik az amfepramont, és az elmúlt években számos, a testtömeg kezelésére szolgáló farmakológiai lehetőség vált elérhetővé az EU-ban, többek között orális készítmények is. A PRAC úgy vélte, hogy az amfepramontartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonása nem eredményezne kielégítően gyógyszerigényt.

Az előny-kockázat profil összegzése a felülvizsgálati eljárást követően

Tekintettel arra, hogy az amfepramontartalmú készítményekkel végzett kezeléssel kapcsolatos kockázatok nem minimalizálhatók kellő mértékben, a PRAC fenntartotta azt a következtetést, hogy a kockázatok meghaladják az amfepramon mint diétát kiegészítő terápia megkérdőjelezhető klinikai relevanciával bíró, mérsékelt átmeneti előnyeit olyan, elhízott és 30 kg/m² vagy magasabb BMI-vel rendelkező betegek esetében, akik nem reagáltak a megfelelő testsúlycsökkentő kezelésre önmagában.

A PRAC nem tudott olyan feltételeket azonosítani, amelyek teljesítése a jövőben pozitív előny-kockázat profilt mutatna ezen készítmények vonatkozásában egy meghatározott betegpopulációban. Következésképpen a PRAC az amfepramontartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta az amfepramontartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC áttekintette a tüdővel, szívvel, cerebrovaszkuláris betegségekkel, neuropszichiátriai betegségekkel, gyógyszerfüggőséggel és a terhesség alatti alkalmazással kapcsolatos biztonságossági aggályokra vonatkozó összes rendelkezésre álló adatot, valamint az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságát az amfepramon hatásosságának tekintetében elhízott betegek esetén. Ez magában foglalta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által írásban és a szóbeli magyarázatok során benyújtott válaszokat, a német és dán egészségügyi adatbázisokban elvégzett két megfigyeléses jellegű vizsgálat eredményeit, a független szakértők egy csoportja által kifejtett nézeteket, valamint a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott felülvizsgálat indoklását.
- A PRAC megállapította, hogy az amfepramon testtömegcsökkentő hatását alátámasztó vizsgálatok súlyos korlátokkal rendelkeztek, és úgy vélte, hogy az amfepramon esetében megfigyelt szerény és átmeneti testsúlycsökkenés klinikai jelentősége megkérdőjelezhető az elhízásban szenvedő betegek hosszú távú testsúlyvesztésének szükségességének fényében.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem változtatják meg a CPMP által korábban, a 75/319/EGK tanácsi irányelv 12. cikke szerinti felülvizsgálat eredményeként megállapított, az amfepramonnal történő kezeléssel összefüggésbe hozható kockázatokat.
- A PRAC figyelembe vette a megfigyeléses vizsgálatok eredményeit és a forgalombahozatal utáni spontán jelentésekből származó információkat, amelyek az amfepramonnal történő kezelés kockázatainak csökkentésére irányuló jelenlegi intézkedések elfogadhatatlan mértékű be nem tartását mutatták a mellékhatások kialakulásának magasabb kockázatának kitett betegek körében, valamint azokat a kockázatokat, amelyek a kezelés időtartamával arányosan ismertén fokozódnak. A PRAC úgy vélte, hogy ez fontos közegészségügyi aggályokat vet fel.
- Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezek az intézkedések nem voltak hatékonyak az amfepramon-kezelés kockázatainak megfelelő minimalizálásában.
- A PRAC megvitatta a további kockázatminimalizáló intézkedések bevezetésének lehetőségét, és arra a következtetésre jutott, hogy semmilyen megvalósítható és arányos intézkedés nem tudná biztosítani az amfepramontartalmú készítményekkel végzett kezeléssel járó kockázatok hatékony minimalizálását, különös tekintettel a pulmonális artériás hipertónia, a szív- és érrendszeri betegségek, valamint a függőség, az abúzus és a tolerancia kockázatára.
- Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kockázatok meghaladják az amfepramon mérsékelt átmeneti előnyeit az diétát kiegészítő terápiaként olyan, elhízott és 30 kg/m² vagy magasabb BMI-vel rendelkező betegeknek, akik egy megfelelő testsúlycsökkentő kezelésre önmagában nem reagáltak.
- Továbbá a PRAC nem tudott olyan feltételt azonosítani, amelynek teljesítése pozitív előny-kockázat profilját mutatna az amfepramontartalmú gyógyszerek vonatkozásában egy meghatározott betegpopulációban.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az amfepramontartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a továbbiakban nem tekinthető kedvezőnek, és a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében azokat vissza kell vonni.

CMDh álláspont

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CMDh következőképpen megállapította, hogy az amfepramontartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja többé nem kedvező. Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a CMDh az amfepramontartalmú gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek visszavonását javasolja.