

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nel rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) relativo al periodo 23/12/2005-01/06/2020 sono stati segnalati casi di gravi patologie alle valvole cardiache, ipertensione polmonare e uso off-label (durata più lunga e/o dose più elevata di quella raccomandata e uso in gravidanza). Alla luce dei gravi problemi di sicurezza noti relativi a questa classe terapeutica, che hanno sollevato serie preoccupazioni in merito all'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio in vigore, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha ritenuto giustificata un'ulteriore indagine di tutti i dati sia sulla sicurezza sia sull'efficacia disponibili per i medicinali contenenti amfepramone. I gravi problemi di sicurezza di cui sopra, nel contesto delle incertezze sulla rilevanza clinica della modesta efficacia del trattamento a breve termine dell'obesità con medicinali contenenti amfepramone, hanno indotto l'agenzia rumena per i medicinali (ANMDMR) a sollevare perplessità in merito al rapporto rischio/beneficio di tali medicinali.

Il 25 gennaio 2021, la Romania ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sulla base dei dati di farmacovigilanza e ha richiesto al PRAC di valutare l'impatto delle osservazioni esposte sopra sul rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti amfepramone e di formulare una raccomandazione sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le relative autorizzazioni all'immissione in commercio.

Il 27 ottobre 2022 il PRAC ha adottato una raccomandazione che è stata rivista il 7 novembre 2022 e quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Amfepramone appartiene al gruppo farmacoterapeutico "Prodotti contro l'obesità ad azione centrale (codice ATC A08AA03)". È un agente simpaticomimetico ad azione indiretta, appartenente al gruppo degli anoressizzanti. All'interno dell'Unione europea è attualmente autorizzato in Danimarca, Germania e Romania, come terapia aggiuntiva alla dieta, negli adulti e nei bambini dai 12 ai 15 anni di età con obesità e un IMC (indice di massa corporea, ossia il rapporto tra peso di una persona e la sua altezza) pari o superiore a 30 kg/m² che non hanno risposto a un solo schema adeguato di riduzione del peso.

L'obesità è una malattia metabolica cronica che dura per tutta la vita, il cui trattamento si basa su cambiamenti comportamentali, dieta ed esercizio fisico, con o senza farmacoterapia o chirurgia bariatrica, con l'obiettivo di perdere peso e ridurre i fattori di rischio. Gli obiettivi principali della gestione del peso consistono nel ridurre e mantenere un peso corporeo inferiore al fine di ottenere benefici cardiovascolari (CV), metabolici e di salute generale.

Il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati disponibili in relazione ai problemi di sicurezza polmonare, cardiaca, cerebrovascolare, neuropsichiatrica, di farmacodipendenza e di uso in gravidanza, nonché in merito all'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio in vigore nel contesto dell'efficacia dell'amfepramone. Si è trattato di dati non clinici, di dati clinici, di dati provenienti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura medica, risultanti da due studi che utilizzavano rispettivamente i dati di assistenza primaria provenienti dalla Germania (eseguiti dall'EMA) e dalla Danimarca [eseguiti dal centro di analisi dei dati dell'Agenzia danese per i medicinali (DAC)]. Sono stati presi in considerazione anche i pareri di un gruppo di esperti indipendenti (gruppo di esperti ad hoc, AHEG).

Il PRAC ha osservato che gli studi di efficacia disponibili mostrano, dopo 12 settimane, una modesta riduzione di peso a breve termine (differenza media nella perdita di peso iniziale del 3,8 %) con amfepramone rispetto al placebo. Tuttavia, tali studi presentano gravi limitazioni. Il PRAC, supportato dall'AHEG, ha considerato che mancavano i dati delle sperimentazioni cliniche randomizzate che valutavano l'effetto sul calo ponderale di un trattamento di 12 settimane con amfepramone rispetto al placebo. È stato osservato che i dati disponibili non soddisfacevano gli attuali criteri per dimostrare

l'efficacia dei medicinali utilizzati nella gestione del peso corporeo. Inoltre, mentre la perdita di peso può essere ottenuta dopo un trattamento di 12 settimane con amfepramone, i dati limitati disponibili mostrano il recupero del peso al momento dell'interruzione del trattamento e suggeriscono pertanto che ciò potrebbe non avere alcun beneficio clinico a lungo termine sul peso corporeo e nell'ambito di un programma anti-obesità. Il PRAC e l'AHEG hanno ritenuto discutibile la rilevanza clinica della perdita di peso marginale e temporanea osservata con amfepramone, nel contesto della necessità di mantenimento della perdita di peso a lungo termine per i pazienti obesi. Hanno inoltre osservato che amfepramone non è menzionato nelle attuali linee guida per il trattamento dell'obesità.

L'AHEG ha riconosciuto la necessità di ulteriori trattamenti contro l'obesità negli adulti. Ciò ha portato alcuni esperti a ritenere che vi possano essere alcune situazioni e condizioni in cui il trattamento a breve termine con amfepramone, oltre alla dieta, all'attività fisica e ai cambiamenti nello stile di vita, può fornire effetti iniziali di perdita di peso in grado di motivare i pazienti obesi a proseguire tali cambiamenti nello stile di vita o altri trattamenti al fine di mantenere il peso. Tuttavia, l'AHEG non è stato in grado di definire una popolazione di pazienti che potrebbe trarre particolari benefici da tale trattamento o per la quale l'impiego di amfepramone risponderebbe a un'esigenza altrimenti non soddisfatta. Gli esperti hanno osservato che, dopo amfepramone, sono divenute disponibili diverse altre opzioni di trattamento, sulla base di dati provenienti da studi clinici ben disegnati che avevano dimostrato un calo ponderale clinicamente rilevante significativo e un profilo di sicurezza accettabile. Alcune di quelle opzioni di trattamento erano adatte anche ai pazienti obesi con fattori di rischio CV.

Nel 1996, il Comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia europea per i medicinali (CPMP EMEA, successivamente sostituito dal CHMP EMA) ha concluso, come esito di una revisione ai sensi dell'articolo 12 della direttiva 75/319/CEE del Consiglio, che uno studio epidemiologico aveva dimostrato che l'assunzione di anoressizzanti risulta essere un fattore di rischio coinvolto nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa polmonare e che l'uso di anoressizzanti è fortemente associato a un aumento del rischio di tale reazione avversa al farmaco. È stato inoltre concluso che il trattamento prolungato è associato a un rischio di tolleranza e dipendenza farmacologica e sindrome di astinenza. In considerazione di tali gravi problemi di sicurezza, la durata del trattamento è stata limitata a 4-6 settimane e a non oltre 3 mesi. L'indicazione è stata inoltre limitata alla terapia aggiuntiva alla dieta, in pazienti con obesità e un IMC ≥ 30 kg/m² che non hanno risposto a un solo schema adeguato di riduzione del peso. Sono state incluse controindicazioni in caso di ipertensione arteriosa polmonare, ipertensione arteriosa grave, malattia CV o malattia cerebrovascolare, disturbi psichiatrici tra cui anoressia nervosa e depressione, propensione all'abuso di farmaci, alcolismo noto, nonché in combinazione con altri agenti anoressizzanti ad azione centrale (anche a causa dell'aumento del rischio di ipertensione arteriosa polmonare potenzialmente fatale).

Il PRAC ha preso atto dei risultati dello studio della DAC che indica un rischio più elevato di ipertensione polmonare (IP), inclusa ipertensione arteriosa polmonare (IAP), e di malattie cardiache nei pazienti trattati con amfepramone, rispetto alla coorte di controllo. Inoltre, un maggior numero di pazienti trattati con amfepramone è deceduto per malattie cardiache (l'infarto miocardico è stata la causa principale di morte) rispetto ai soggetti del gruppo di controllo.

È stato riconosciuto che tali risultati sono stati ottenuti in gruppi non accoppiati per IMC. Considerando che l'obesità è un fattore di rischio per alcuni sottotipi di ipertensione polmonare e per le malattie cardiache, è stata effettuata un'analisi per sottogruppi utilizzando codici ICD considerati rappresentativi dell'obesità. Si noti, come osservato anche dagli esperti indipendenti consultati durante la procedura, che tuttavia l'obesità non è un fattore di rischio noto per la IAP. In questa analisi, tra le due coorti non è stata rilevata alcuna differenza statistica nei rischi di IP, compresa la IAP, e di cardiopatia. È stata inoltre eseguita un'analisi per sottogruppi in un sottoinsieme di pazienti con comorbidità, i cui risultati variavano, con odds ratio che tendevano in direzioni diverse ma non raggiungevano la significatività statistica. Il PRAC ha ritenuto che tali analisi fossero limitate dalla dimensione ridotta del campione dei

sottogruppi, ma anche dal fatto che i sottogruppi probabilmente non erano rappresentativi e potevano essere altrimenti confusi. In particolare per il sottogruppo di pazienti con diagnosi ospedaliera di obesità o comorbidità, si prevede che i dati siano incompleti in quanto è probabile che obesità, ipercolesterolemia o diabete siano diagnosticati al di fuori dell'ospedale e codificati solo se rilevanti per la degenza. Pertanto, il PRAC ha ritenuto che si debba usare cautela nell'estrapolazione di questi risultati all'intera coorte di pazienti trattati con amfepramone.

Inoltre, le coorti sono state analizzate in un sottogruppo di pazienti che usavano altri farmaci per la perdita di peso, ossia efedrina, orlistat, dexfenfluramina, come ulteriore indicatore di obesità. Si prevede che questa analisi non vada incontro allo stesso problema di completezza del codice diagnostico e, anche se sono stati raccolti solo i dati sui farmaci prescritti, il PRAC ha ritenuto che si trattasse dell'insieme di dati più affidabile tra le analisi per sottogruppi. Queste analisi non confermano che l'obesità sia un fattore confondente di grande rilievo.

In considerazione delle limitazioni individuate e del fatto che non si trattava di uno studio di conferma, non era prevedibile che lo studio fosse in grado di confermare i rischi dal punto di vista statistico. Tuttavia, poiché la maggior parte delle stime puntuali è superiore a 1, il PRAC ha ritenuto improbabile che i risultati fossero attribuibili al caso. Complessivamente, nel contesto del rischio noto di IAP con anoressizzanti, il PRAC ha ritenuto che i risultati confermassero ulteriormente la gravità di tale rischio per amfepramone e ha sottolineato la persistenza del rischio nonostante le misure attuate nel 1996.

Nello studio della DAC, l'uso di amfepramone prima o durante la gravidanza è stato anche associato a cardiomiopatia alla nascita e, se usato prima della gravidanza, a malformazioni congenite in generale. Tuttavia, l'effetto dell'obesità come fattore confondente in questa analisi non è stato valutato.

Nonostante la prevista sottosegnalazione, dall'attuazione delle misure di minimizzazione del rischio è stato segnalato un numero rilevante di casi, a conferma dei già noti problemi di sicurezza relativi a disturbi polmonari, cardiaci, cerebrovascolari e neuropsichiatrici e che suggeriscono l'idea che i rischi non siano stati adeguatamente attenuati. Questo parere è stato condiviso anche dal dall'AHEG. I dati emersi dalla letteratura a partire dal 1996 hanno confermato che il rischio di IAP aumenta con l'aumentare della durata del trattamento, almeno per quanto riguarda fenfluramina. Il PRAC ha concluso che questi dati, insieme a quelli provenienti dalle segnalazioni di casi, dalla letteratura e dallo studio della DAC, hanno confermato la rilevanza di questo effetto di classe per gli anoressizzanti simpaticomimetici, incluso amfepramone.

Nonostante le limitazioni riconosciute, i due studi che utilizzano i dati dell'assistenza primaria della Danimarca e della Germania hanno dimostrato un livello inaccettabile di non aderenza alle misure di minimizzazione del rischio in vigore. In entrambi gli studi è stato osservato un livello di utilizzo inaccettabile oltre i 3 mesi (13,6 % e circa il 12 %), sebbene ciò costituisca una misura critica per ridurre al minimo il rischio di IAP e il rischio di dipendenza. Nelle segnalazioni spontanee è stato individuato l'uso in associazione con altri agenti anoressizzanti ad azione centrale e in pazienti con propensione all'abuso di farmaci, alcolismo noto, il che mette i pazienti a maggior rischio rispettivamente di IAP e dipendenza. I pazienti con malattia CV o grave ipertensione arteriosa in corso o pregressa e disturbi psichiatrici sono maggiormente a rischio di sviluppare eventi avversi connessi. È pertanto preoccupante anche che lo studio che utilizzava i dati provenienti dalla Germania abbia individuato circa il 4 % di utilizzo in pazienti con malattie CV, o il 26-30 % se si considera l'uso anche in pazienti con ipertensione (l'ipertensione grave è una controindicazione), mentre sono stati segnalati casi anche in pazienti con malattie CV e disturbi psichiatrici. Lo studio che ha utilizzato i dati provenienti dalla Danimarca ha anche riscontrato un uso del farmaco dell'1,5 % nelle donne in gravidanza (di cui, dopo il 1997, il 9 % nel secondo e terzo trimestre) e sono stati segnalati casi in pazienti in gravidanza, nonostante amfepramone non debba essere usato in gravidanza, in quanto non è possibile escludere i rischi per il nascituro.

In considerazione del significativo livello di non aderenza alle misure di minimizzazione del rischio in vigore, il PRAC ha concluso che queste non erano efficaci nel ridurre adeguatamente i rischi associati al trattamento con medicinali contenenti amfepramone.

Prendendo in considerazione i pareri dell'AHEG, il PRAC ha valutato la possibilità di apportare modifiche alle informazioni sul prodotto, introducendo materiale educativo, come una lista di controllo per il medico prescrittore e una scheda per il paziente, di rimuovere le confezioni contenenti compresse per un trattamento più lungo di 30 giorni, di raccomandare la possibilità di prescrizioni ripetute e prescrizione elettronica, al fine di migliorare la consapevolezza dei rischi e delle misure di minimizzazione del rischio associate e di garantire visite regolari del medico perché rivaluti l'idoneità del trattamento con amfepramone per i pazienti. Tuttavia, il PRAC ha ritenuto che i rischi associati al trattamento con amfepramone e le relative misure di minimizzazione del rischio siano ben note da lungo tempo nella comunità medica, come si evince dalla letteratura medica e scientifica. Pertanto, il PRAC ha ritenuto che l'ulteriore comunicazione di informazioni note non avrebbe un impatto significativo sulla prescrizione. Inoltre, il PRAC ha osservato che, sebbene le confezioni attualmente disponibili consentano una durata massima del trattamento di 4 mesi con prescrizioni successive, il mese in eccesso non è sembrato essere il fattore che ha determinato l'uso a lungo termine, considerando i modelli di utilizzo osservati. Inoltre, una restrizione delle dimensioni delle confezioni non impedirebbe ai pazienti di ottenere prescrizioni da più medici, in particolare considerando il rischio di farmacodipendenza. Un'altra probabile ragione del modello osservato di utilizzo più a lungo di quanto raccomandato è la natura cronica dell'obesità che richiede una terapia a lungo termine. Pertanto, i pazienti e i medici prescrittori possono provare a prolungare il trattamento per periodi più lunghi rispetto ai 3 mesi autorizzati. Il potenziale di dipendenza e la necessità di un trattamento a lungo termine dell'obesità sono quindi entrambi considerati fattori limitanti di grande rilievo per l'efficacia delle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio. Il PRAC ha inoltre discusso la possibilità di attuare un programma di accesso controllato come forma di sistema di fornitura controllato; tuttavia, alcuni Stati membri hanno sollevato preoccupazioni sulla fattibilità di un simile programma, considerando la diversità degli operatori sanitari coinvolti nella prescrizione e nella somministrazione di amfepramone. Infine, in considerazione della modesta efficacia temporanea di amfepramone, il PRAC ha ritenuto che l'imposizione di un programma simile per questo trattamento non sarebbe proporzionata.

Nel complesso, il PRAC non è stato in grado di individuare misure fattibili che garantirebbero un'efficace minimizzazione dei rischi associati al trattamento con prodotti contenenti amfepramone, in particolare dei rischi di IAP, malattie cardio-cerebrovascolari e dipendenza, abuso e tolleranza.

Pertanto, in considerazione dell'impossibilità di ridurre sufficientemente al minimo i rischi associati al trattamento con medicinali contenenti amfepramone, il PRAC ha concluso che i rischi superano i modesti benefici temporanei di dubbia rilevanza clinica dell'amfepramone come terapia aggiuntiva alla dieta, in pazienti obesi e con un indice di massa corporea di 30 kg/m² o superiore che non hanno risposto a un solo schema appropriato di riduzione del peso.

Il PRAC ha inoltre preso atto dei pareri del dell'AHEG secondo cui i dati sulla sicurezza a lungo termine (2 anni), attraverso l'istituzione di registri, sarebbero utili per affrontare i problemi di sicurezza CV e di IAP, e ha valutato se ulteriori studi potessero fornire ulteriori prove per caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di amfepramone. Tuttavia, alla luce dei problemi di sicurezza individuati, in particolare in associazione all'uso di durata superiore a tre mesi, non è stato ritenuto fattibile determinare le condizioni per controllare la sicurezza dei pazienti in uno studio clinico a lungo termine conforme agli standard attuali. In effetti, perfino nei contesti controllati di una sperimentazione clinica, in cui i pazienti possono essere attentamente monitorati, esistono dubbi in merito alla possibilità di prevenire le reazioni avverse associate ad amfepramone, come ictus o dipendenza. Per escludere il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE), sarebbero necessarie sperimentazioni di ampio

respiro. Inoltre, data la sua rarità, è improbabile che l'IAP sia rilevata nelle sperimentazioni cliniche. Inoltre, gli studi non interventistici sulla sicurezza non consentirebbero di generare i dati necessari a dimostrare un rapporto rischio/beneficio positivo, soprattutto considerando la limitata disponibilità di ulteriori banche dati e il tipo di dati registrati (ad esempio, la mancanza di dati sull'IMC). Pertanto, il PRAC non è stato in grado di individuare le condizioni che, se soddisfatte in futuro, potrebbero dimostrare un rapporto rischio/beneficio positivo per questi medicinali in una popolazione di pazienti determinata.

Di conseguenza, il PRAC raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti amfepramone.

Procedura di riesame

In seguito all'adozione della raccomandazione del PRAC nel giugno 2022, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio Artegodan e Temmler Pharma hanno chiesto un riesame della raccomandazione del PRAC sul deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE in seguito ai dati di farmacovigilanza per i prodotti contenenti amfepramone.

Il PRAC ha preso in considerazione i motivi dettagliati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di questa procedura di riesame e i dati scientifici alla base di tali motivi, che sono discussi di seguito.

Sicurezza

Rischi di ipertensione polmonare/IAP e patologie valvolari cardiache in letteratura e in segnalazioni spontanee

Per quanto riguarda i dati della letteratura, il PRAC ha ritenuto che lo studio SNAP (lo studio epidemiologico che comprendeva pazienti trattati con amfepramone, pubblicato dopo il 1996, in cui il rischio di IAP era risultato essere un effetto di classe con anoressizzanti, tra cui amfepramone) non includesse un numero sufficiente di pazienti trattati con amfepramone (5 o meno in ciascun gruppo) per rilevare un rischio di IAP specificamente con tali prodotti (Rich, 2000)³. Inoltre, sulla base dello studio IPPHS, era già stato stabilito che il rischio di IAP aumentava nei pazienti trattati con farmaci anoressizzanti per più di tre mesi. Lo studio SNAP ha confrontato solo trattamenti di durata superiore a 6 mesi con quelli di durata inferiore a 6 mesi, cumulativamente, e ha trovato ulteriori evidenze dell'aumento del rischio di IAP con trattamenti con anoressizzanti di durata più lunga. Pertanto, tale studio più recente (SNAP) non fornisce rassicurazioni in merito al rischio di IAP con amfepramone in generale, né in relazione all'uso cumulativo inferiore a 6 mesi. Inoltre, è stato considerato che il case report pubblicato sull'IAP in un paziente con una mutazione sul gene BMPR2, ma senza considerare altri fattori di rischio, confermi una possibile additività di amfepramone nello sviluppo dell'IAP in pazienti portatori di tali mutazioni.

Per quanto riguarda le segnalazioni spontanee, si riconosce che è stato segnalato un numero esiguo di casi di IP e malattia emorragica virale (MEV), tuttavia questi dati non sono inattesi. In effetti, l'IAP è una condizione rara per la quale la diagnosi è spesso ritardata a causa di sintomi e segni non specifici (ad esempio, frequentemente attribuiti erroneamente all'età o ad altre condizioni mediche). Inoltre, il possibile lungo tempo all'insorgenza dell'IAP, considerato insieme alle comorbidità e ad altri medicinali (anche quelli indicati per la perdita di peso) in tale popolazione di pazienti, può ostacolare la creazione di un collegamento con il trattamento con amfepramone e quindi non è inaspettata l'assenza di casi considerati come indubbiamente riconducibili ad amfepramone. In questo contesto, si osserva il numero di casi identificati legati all'ipertensione polmonare (14) che interessavano amfepramone,

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

compresi quelli segnalati a partire dal 1996 (12). Analogamente, la MEV indotta dal farmaco è diagnosticata principalmente sulla base di variazioni ecocardiografiche e ritardi nei sintomi clinici che, considerate le caratteristiche sopra menzionate della popolazione di pazienti e la durata del trattamento raccomandata, possono ostacolare l'identificazione dei farmaci sospetti. Pertanto, sebbene le prove finora disponibili non consentano di escludere o confermare un nesso causale tra MEV e amfepramone, si osserva il numero di casi identificati relativi a MEV (23), segnalati per la maggior parte dopo il 2000 (18) quando questo argomento era oggetto di un riesame da parte dell'UE. Pertanto, la MEV rimane un potenziale problema di sicurezza serio.

Inoltre, a causa della limitazione dei dati segnalati spontaneamente, tra cui la sottosegnalazione, queste fonti di dati non sono utili nella valutazione dell'incidenza delle reazioni avverse e non sono adeguate per confermare la mancanza di alcuni problemi di sicurezza.

Da una prospettiva meccanicistica, il PRAC ha ribadito la sua posizione secondo cui, sebbene si ritenga improbabile che etcatinone eserciti un'attività sul recettore 5-HT_{2B}, la rilevanza clinica di questo risultato non è chiara, poiché il coinvolgimento di altri percorsi biologici rimane una possibilità, come dimostra la letteratura. Pertanto, sebbene la conoscenza dei meccanismi che determinano la comparsa di IAP e MEV sia aumentata nel corso degli anni, i dati non clinici presentati non sono sufficienti per escludere un'associazione causale tra amfepramone e IP/IAP o un'eventuale associazione tra amfepramone e MEV.

Il PRAC ha convenuto che l'azione farmacologica di fenfluramina e amfepramone non è identica e pertanto gli effetti osservati principalmente con l'uso di fenfluramina non possono essere direttamente estrapolati all'amfepramone in termini di uno specifico meccanismo farmacologico. Tuttavia, considerando i dati di sicurezza accumulati specificamente per amfepramone nel contesto dei timori associati a questa classe di medicinali, compresi altri agenti simpaticomimetici (ad es. fenilpropanolamina), permangono i timori identificati come risultato della revisione del 1996.

Rischi di IAP e disturbi cardiovascolari negli studi nelle banche dati di Germania e Danimarca

Il PRAC ha preso in considerazione i risultati di due studi osservazionali nelle banche dati sanitarie di Germania e Danimarca. Le analisi retrospettive dei dati provenienti da banche dati esistenti, come le banche dati sanitarie elettroniche, sono strumenti importanti per valutare i problemi di sicurezza in un contesto osservazionale. Tuttavia, per tali analisi esistono anche una serie di limitazioni e sfide. Queste devono essere affrontate caso per caso, a seconda del contesto della malattia, dei dati disponibili e dello scopo dello studio intrapreso.

I risultati dello studio osservazionale effettuato nella banca dati sanitaria in Germania non hanno indicato che i pazienti che hanno iniziato ad assumere amfepramone avessero un'incidenza maggiore degli eventi CV selezionati rispetto ai pazienti che hanno iniziato a usare orlistat; tuttavia, si trattava di uno studio descrittivo, limitato agli esiti non fatali. Anche se un certo fattore di confondimento in base all'indicazione può essere ridotto nel confronto con orlistat, il fattore di confondimento residuo può comunque influenzare i risultati a causa delle diverse caratteristiche del paziente, per le quali non è stato sufficientemente aggiustato. Infatti, questi risultati sono definiti come tassi grezzi di eventi, mentre amfepramone è controindicato in una serie di condizioni, comprese quelle correlate alla malattia CV sottostante, che non riguarda il caso di orlistat, pertanto i pazienti trattati con orlistat potrebbero essere stati esposti a un rischio più elevato di eventi CV. I pazienti trattati con orlistat erano più anziani di quelli trattati con amfepramone (differenza media e mediana di circa 6 anni) e possono esistere differenze importanti nel livello di obesità o in altre caratteristiche dei pazienti, per le quali non sono stati effettuati aggiustamenti. Pertanto, questa analisi sembra presentare importanti limitazioni. I risultati non consentono di escludere i rischi CV (o di IAP) associati ad amfepramone.

Nello studio di controllo del caso che ha analizzato l'uso di amfepramone nella banca dati sanitaria danese, è stato osservato un rischio più elevato di IP, compresa IAP, e di malattie cardiache nella coorte di pazienti trattati con amfepramone rispetto alla coorte di controllo a cui non è mai stato prescritto tale medicinale. Al fine di fornire informazioni su un possibile fattore di confondimento da parte dell'IMC, un fattore di rischio per alcuni sottotipi di ipertensione polmonare (IP) e per malattie cardiache, ma non un fattore di rischio noto per l'IAP, sono state eseguite analisi per sottogruppi utilizzando le variabili disponibili considerate rappresentative dell'IMC. Queste comprendevano diagnosi di ospedalizzazione per obesità, determinate comorbidità e altri farmaci per la perdita di peso. Sebbene nelle analisi per sottogruppi sia stato riscontrato un OR > 1 nel gruppo amfepramone, che indica un aumento del rischio di IP, compresa IAP, con altri medicinali per il calo ponderale, benché non sia stata raggiunta una significatività statistica, nelle altre analisi per sottogruppi non è stato riscontrato alcun aumento dei rischi di IP, compresa IAP, e di malattia cardiaca. Sono stati tuttavia evidenziati i limiti di tali analisi per sottogruppi, comprese le dimensioni ridotte del campione e la possibile distorsione da selezione dei sottogruppi con diagnosi di obesità o comorbidità associate, la cui gravità o durata non sono state ugualmente tenute in considerazione. È discutibile che tutte le variabili utilizzate per le analisi per sottogruppi siano rappresentative indirette (uguali) dell'IMC e quindi costituiscano una selezione adeguata di possibili fattori confondenti. Va inoltre osservato che in questo studio sono stati inclusi solo i pazienti vivi durante il periodo di follow-up. Ciò ha probabilmente introdotto una distorsione da immortalità, che è preoccupante per l'interpretazione delle analisi comparative. In questo caso, potrebbe sottovalutare i rischi associati ad amfepramone. Un'ulteriore limitazione per quanto riguarda i risultati di eventuali malattie cardiache risiede nei codici diagnostici utilizzati che, se non sono stati ponderati e utilizzati congiuntamente, potrebbero essere stati troppo ampi per far ottenere risultati affidabili.

Non è stata osservata alcuna differenza significativa nel confronto tra il rischio degli eventi in associazione al trattamento con amfepramone per meno o più di 90 giorni, ad eccezione del rischio di cardiopatia quando si considera l'intero periodo. Tuttavia, tale confronto è da interpretarsi attentamente considerando i potenziali fattori di confondimento e la definizione conservativa del periodo di trattamento, che probabilmente sottostimava l'uso a lungo termine e potrebbe quindi aver influenzato i risultati. Inoltre, non è stata presa in considerazione la durata cumulativa dell'uso.

In considerazione delle limitazioni individuate e del fatto che non si trattava di uno studio di conferma, non era prevedibile che lo studio fosse in grado di confermare i rischi dal punto di vista statistico. Per gli stessi motivi, non è possibile respingere i rischi sulla base di questi dati. È noto che l'assenza di significatività statistica in relazione a un'associazione testata non costituisce una prova dell'assenza di un'associazione. Ciò è particolarmente importante per gli endpoint di sicurezza. Pertanto, non è condivisa l'affermazione secondo cui la scomparsa di un'associazione significativa dopo la stratificazione dovrebbe comportare il rigetto del sospetto di causalità. Il PRAC ha confermato il suo parere secondo il quale nella maggior parte delle stime puntuali per l'IP, inclusa l'IAP superiore a 1, era improbabile che i risultati fossero attribuibili al caso. La conclusione è stata confermata: complessivamente, nel contesto del rischio noto di IAP con anoressizzanti, i risultati hanno ulteriormente confermato la gravità di tale rischio per amfepramone e hanno evidenziato la persistenza del rischio nonostante le misure attuate nel 1996.

Non aderenza alle informazioni sul prodotto

Il PRAC è stato concorde con il parere sul fatto che siano stati identificati casi da segnalazioni spontanee che mostrano un uso off-label potenzialmente dannoso di amfepramone.

Lo studio osservazionale condotto nella banca dati sanitaria in Germania indica un uso persistente nella non aderenza alle informazioni sul prodotto, che negli ultimi anni oscilla intorno al 12 %. La durata del

trattamento è stata stimata in base alla dose giornaliera prescritta o, se disponibile, al numero di compresse nella confezione per la formulazione specifica e al numero di confezioni prescritte. È stato riconosciuto che in questa analisi mancava il numero giornaliero di compresse per la maggior parte dei pazienti e che, in quei casi, è stato attribuito il numero mediano di compresse (una compressa giornaliera). Mentre circa un terzo delle formulazioni di amfepramone vendute in Germania dal 1998 sono compresse da 25 mg, da assumere tre volte al giorno, nello studio ciò corrispondeva a meno del 3 % delle prescrizioni, pertanto il rischio di sovrastima della durata del trattamento con tale imputazione era basso. Sono state effettuate alcune analisi di sensibilità con il numero massimo giornaliero di compresse registrate nell'insieme di dati, mentre i dati non indicano che si tratti di una dose comunemente utilizzata e, pertanto, sottostimano notevolmente la durata del trattamento. Un'analisi della "durata del trattamento continuo" ha consentito un'interruzione massima di 365 giorni tra le prescrizioni, affinché queste fossero considerate parte dello stesso periodo. Pertanto, questi risultati hanno fornito informazioni al PRAC sull'uso intermittente per periodi più lunghi: in particolare, il 39,5 % dei pazienti ha utilizzato amfepramone a intermittenza per diversi anni. Nel complesso, il PRAC ha confermato il suo punto di vista sul fatto che, sebbene le limitazioni siano riconosciute, si ritiene che non incidano in modo significativo sui dati, che invece rimangono validi per la popolazione osservata, con l'avvertenza evidenziata.

In questo studio, il numero assoluto di pazienti con storia pregressa di condizioni CV trattate con amfepramone è aumentato nel periodo esaminato. Infine, le limitazioni tecniche al follow-up dei pazienti nella banca dati potrebbero aver portato a una sottostima della durata del trattamento o della presenza di una storia pregressa degli eventi selezionati.

Lo studio della DAC riferisce inoltre che, dopo l'attuazione delle misure di minimizzazione del rischio del 1996, il 13,6 % dei pazienti è stato trattato con amfepramone per una durata superiore all'utilizzo massimo, rispetto al 14,9 % nel corso dell'intero studio. In questo studio, due prescrizioni utilizzate sono state conteggiate nello stesso periodo di trattamento con un margine di una settimana tra l'ultima compressa di una prescrizione e quella successiva, il che è stato considerato un approccio non convenzionalmente conservativo, e ha probabilmente portato alla separazione arbitraria degli episodi di trattamento collegati e, pertanto, si è ritenuto che tali cifre stimassero per difetto la mancata aderenza alla durata massima raccomandata del trattamento. Anche l'interpretazione dei periodi di trattamento ripetuti interrotti da brevi periodi di tempo deve essere presa in considerazione dal punto di vista della sicurezza. Ciò è spiegato dai soggetti sottoposti comunemente a più di un episodio di trattamento (numero medio di trattamenti per persona: 4,6; mediana: 2), e il tempo mediano tra tutti i periodi di trattamento è di 39 giorni.

In questo studio è stato riferito anche l'uso in gravidanza (1,5 %, di cui, dopo il 1997, il 9 % nel secondo e terzo trimestre), mentre questi prodotti non devono essere usati durante la gravidanza, poiché non si può escludere un rischio per il nascituro.

È stato osservato che l'analisi si basava sul numero di prescrizioni utilizzate e non ha preso in considerazione se le compresse delle prescrizioni utilizzate fossero state assunte o meno. Si tratta di un'incertezza comune in questo tipo di analisi. Tuttavia, alla luce di altri aspetti del disegno dello studio, come la definizione conservativa del periodo di trattamento utilizzata, si ritiene che l'impatto sia limitato e il PRAC ha mantenuto la sua posizione secondo cui il grado di utilizzo oltre la durata di trattamento raccomandata è semmai sottostimato.

Il PRAC ha concordato con il parere secondo cui la portata dell'uso off-label debba sempre essere considerata nel contesto dei rischi a cui può essere associato. Il PRAC ha osservato che in questi due studi osservazionali non era possibile una valutazione dei rischi CV e di IP/IAP dovuti all'uso in caso di mancata aderenza alle informazioni sul prodotto, in parte a causa di dati di rilievo relativi alle caratteristiche dei pazienti. Pertanto, questi dati non possono confermare né confutare ulteriormente

tali rischi a causa dell'uso off-label. Tuttavia, questi rischi sono stati precedentemente accertati e i casi hanno continuato a essere segnalati, anche in pazienti che hanno usato amfepramone per periodi di trattamento più lunghi di quelli autorizzati.

L'incidenza della dipendenza non è stata esaminata in questi studi; tuttavia, anche questo rischio è stato precedentemente accertato e l'uso per periodi più lunghi di quanto raccomandato può anche riflettere il rischio di dipendenza da amfepramone. Nel complesso, considerando i gravi e noti problemi di sicurezza di patologie polmonari, cardio-/cerebrovascolari, neuropsichiatriche e di dipendenza, il PRAC ha confermato la sua opinione secondo cui i risultati di questi studi, insieme alle informazioni provenienti da segnalazioni spontanee (ossia pazienti che utilizzano il prodotto senza aderire alle misure di minimizzazione del rischio introdotte nelle informazioni sul prodotto nel 1996), indicano un livello inaccettabile di non aderenza alle informazioni sul prodotto in termini di durata e condizioni del trattamento per le quali amfepramone è controindicato.

In Romania, come in Danimarca, amfepramone è incluso nell'elenco delle sostanze stupefacenti. In Romania, tali sostanze sono dispensate dalle farmacie solo presentando una prescrizione specifica, tuttavia non vi è un controllo rigoroso per limitare il numero di prescrizioni per uno stesso paziente. In Danimarca le farmacie e i magazzini devono comunicare le quantità annuali ricevute, inviate e disponibili in magazzino. Il PRAC ha osservato che non sono disponibili dati per la Romania relativi alla prescrizione o all'utilizzo. Poiché i dati sulle vendite non possono fornire informazioni sui dettagli della prescrizione, l'aderenza alle informazioni sul prodotto non può essere valutata sulla base dei dati sulle vendite. Sebbene i risultati degli studi osservazionali non possano essere estrapolati direttamente alla Romania, si possono presumere livelli comparabili di non aderenza considerando le misure in vigore in entrambi gli Stati membri. In conclusione, il PRAC ha mantenuto il suo punto di vista secondo il quale tutti i dati, considerati in merito alla non aderenza all'uso autorizzato, sollevano dubbi sull'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio in vigore.

Efficacia

Il PRAC ha concordato e confermato il suo punto di vista sul fatto che gli studi disponibili presentati a sostegno dell'efficacia mostrano una differenza media del 3,8 % tra amfepramone e placebo in termini di perdita di peso iniziale dopo 12 settimane. Sebbene non ci si aspetti che tali studi siano stati condotti in conformità con gli standard attuali, è importante esaminare il disegno e la conduzione di tali studi, al fine di comprendere i dosaggi e le incertezze in relazione ai dati di efficacia. Le limitazioni precedentemente rilevate dal PRAC in relazione a tali sperimentazioni restano valide, tra cui la dimensione ridotta del campione, la scarsa descrizione delle popolazioni oggetto di studio e della conformità al trattamento, l'unione dei risultati per la popolazione eterogenea (ad esempio in termini di indice di massa corporea e di comorbidità). Si osserva inoltre che l'AHEG ha evidenziato la mancanza di dati sufficientemente robusti provenienti da studi clinici randomizzati che mettano a confronto la perdita di peso con il trattamento a breve termine a base di amfepramone e di placebo.

Il PRAC ha osservato che, sebbene il recupero di peso osservato in seguito all'interruzione del trattamento non sia inatteso, non vi sono prove cliniche sufficienti a sostegno delle affermazioni secondo cui vi sono situazioni in cui il trattamento iniziale con un soppressore dell'appetito per 3 mesi può essere considerato benefico per un paziente con obesità, nell'ambito di un programma globale di perdita di peso, o se il trattamento con un altro prodotto per l'obesità deve essere interrotto a causa dell'intolleranza, e in particolare non vi sono dati che permettano di individuare gruppi di pazienti che potrebbero trarre tali benefici. È stata osservata anche la mancanza di dati relativi alla presunta efficacia di amfepramone in pazienti con alimentazione emotiva, che sarebbero stimolati da amfepramone a iniziare e continuare una dieta a basso contenuto calorico e a perdere peso a causa di cambiamenti comportamentali. Questo parere è stato condiviso dall'AHEG.

Nel complesso, la rilevanza clinica del trattamento a breve termine con amfepramone rimane discutibile.

Misure di minimizzazione del rischio

Il PRAC ha osservato che la possibilità di introdurre ulteriori misure di minimizzazione del rischio è generalmente valutata caso per caso. In tale valutazione, si tiene conto della natura dei problemi di sicurezza nel contesto del rapporto rischio/beneficio del prodotto, della necessità terapeutica del prodotto, della popolazione target e delle azioni cliniche richieste, nonché della potenziale efficacia, fattibilità e proporzionalità delle misure considerate.

Il PRAC ha inoltre riflettuto sul livello di consapevolezza dei medici e dei medici prescrittori in merito ai rischi legati ad amfepramone. Sebbene i prodotti contenenti amfepramone siano stati reintrodotti sul mercato in alcuni Stati membri dopo l'annullamento della decisione della Commissione del 9/03/2000, la letteratura medica pubblicata da allora non ha mai attenuato i ben noti rischi del trattamento con amfepramone. Inoltre, dal 1996, indipendentemente da lievi discrepanze tra le informazioni sul prodotto di tali medicinali, i rischi importanti sono stati descritti nelle informazioni sul prodotto di tutti i farmaci contenenti amfepramone. Pertanto, è infondata qualsiasi ipotesi secondo cui la reintroduzione sul mercato sarebbe stata percepita come una confutazione dei noti problemi di sicurezza. Inoltre, non è sostenuta alcuna argomentazione secondo cui tutte le controindicazioni sarebbero difficili da memorizzare per i medici, in quanto molte di esse descrivono le condizioni legate ai problemi generali di sicurezza polmonare, cardiovascolare, cerebrovascolare e neuropsichiatrica, che sono noti da lungo tempo per questa classe di prodotti. Inoltre, non ci si aspetta che i medici prescrittori facciano affidamento esclusivamente sulla memoria quando prescrivono i medicinali.

Tenendo conto del livello di non aderenza osservato in Danimarca, nonostante le misure in vigore, e della necessità di un trattamento a lungo termine per l'obesità, il PRAC ha mantenuto la sua opinione secondo cui le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto e l'ulteriore comunicazione dei rischi noti e delle misure associate con una lista di controllo per i medici e una DHPC non avrebbero un impatto significativo sulle abitudini prescrittive e, di conseguenza, non comporterebbero una minimizzazione del rischio sufficiente.

Il PRAC ha inoltre convenuto che la riduzione delle dimensioni delle confezioni proposta non contribuirebbe in misura sufficiente a limitare la durata del trattamento, in quanto non impedirebbe la prescrizione di più confezioni, né l'ottenimento di prescrizioni da parte di più medici, e tale aspetto costituisce una preoccupazione di particolare interesse alla luce del rischio accertato di farmacodipendenza. Il PRAC ha inoltre osservato il livello di non aderenza osservato in Germania nonostante non sia disponibile la confezione da 120 compresse.

Anche la possibilità di ottenere prescrizioni da più medici, insieme alla necessità di un trattamento a lungo termine dell'obesità e al rischio di dipendenza, è stata considerata un ostacolo alla possibile efficacia della scheda del paziente proposta.

Il PRAC aveva anche discusso la possibilità di attuare una forma di sistema di fornitura controllato; tuttavia, considerati i modesti benefici temporanei del trattamento a breve termine con amfepramone, tale sistema non è stato considerato proporzionato. Sono state inoltre sollevate preoccupazioni in merito alla fattibilità di un simile programma.

Nel complesso, il PRAC ha mantenuto il suo parere secondo cui non è stato possibile individuare misure fattibili che garantirebbero una minimizzazione sufficientemente efficace dei rischi associati al trattamento con prodotti contenenti amfepramone, in particolare dei rischi di IAP, di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, e di dipendenza, abuso e tolleranza.

In questo contesto, consentire l'ulteriore verifica della non efficacia delle misure di minimizzazione del rischio proposte mediante ulteriori studi continuerebbe a mettere i pazienti a rischio di reazioni avverse gravi, circostanza non considerata accettabile.

Esigenze mediche

Pur riconoscendo che la disponibilità di diverse opzioni terapeutiche costituisce un vantaggio in qualsiasi area patologica, compresa la gestione del peso, il PRAC ha osservato che le attuali linee guida terapeutiche per l'obesità non menzionano amfepramone e che, negli ultimi anni, nell'UE si sono rese disponibili diverse formulazioni farmacologiche per la gestione del peso, comprese le formulazioni orali. Il PRAC ha ritenuto che la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti amfepramone non comporterebbe un'esigenza medica non soddisfatta.

Conclusioni sul rapporto rischio/beneficio a seguito della procedura di riesame

In considerazione dell'impossibilità di ridurre sufficientemente al minimo i rischi associati al trattamento con medicinali contenenti amfepramone, il PRAC ha confermato la sua conclusione, vale a dire che i rischi della dubbia rilevanza clinica di amfepramone come terapia aggiuntiva alla dieta superano i modesti benefici temporanei in pazienti con obesità e un IMC pari o superiore a 30 kg/m² che non hanno risposto a un solo schema adeguato di riduzione del peso.

Il PRAC non è stato in grado di individuare condizioni che, se soddisfatte in futuro, dimostrerebbero un rapporto rischio/beneficio positivo per tali medicinali in una determinata popolazione di pazienti. Di conseguenza, il PRAC raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti amfepramone.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali contenenti amfepramone;
- il PRAC ha esaminato tutti i dati disponibili in relazione ai problemi di sicurezza di malattie polmonari, cardiache, cerebrovascolari, neuropsichiatriche, farmacodipendenza e uso durante la gravidanza, nonché l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio in vigore nel contesto dell'efficacia di amfepramone in pazienti con obesità. In questo contesto ha esaminato le risposte presentate per iscritto e durante le spiegazioni orali dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i risultati di due studi osservazionali condotti in banche dati sanitarie tedesche e danesi, i pareri espressi da un gruppo di esperti indipendenti, nonché i motivi del riesame presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- il PRAC ha osservato che gli studi a sostegno dell'effetto di riduzione del peso dovuto all'uso di amfepramone presentavano gravi limitazioni e ha ritenuto discutibile la rilevanza clinica del modesto e temporaneo calo ponderale osservato con l'uso di amfepramone, nel contesto della necessità di mantenimento del calo ponderale a lungo termine per i pazienti con obesità;
- il PRAC ha concluso che i dati attualmente disponibili non modificano i rischi precedentemente stabiliti dal comitato per i medicinali per uso umano (CPMP), a seguito di un riesame ai sensi dell'articolo 12 della direttiva 75/319/CEE del Consiglio, da associare al trattamento con amfepramone;
- il PRAC ha preso atto dei risultati degli studi osservazionali e delle informazioni provenienti da segnalazioni spontanee post-marketing che mostrano un livello inaccettabile di non aderenza alle misure attuali volte a ridurre al minimo i rischi di trattamento con amfepramone in pazienti

a maggior rischio di sviluppare reazioni avverse al farmaco e i rischi noti per aumentare con la durata del trattamento. Il PRAC ha ritenuto che ciò sollevasse importanti problemi di salute pubblica;

- pertanto, il PRAC ha concluso che tali misure non sono state efficaci nel minimizzare adeguatamente i rischi del trattamento con amfepramone;
- il PRAC ha discusso la possibilità di attuare ulteriori misure di minimizzazione del rischio e ha concluso che nessuna misura fattibile e proporzionata potrebbe garantire un'efficace minimizzazione dei rischi associati al trattamento con medicinali contenenti amfepramone, in particolare per quanto riguarda i rischi di ipertensione arteriosa polmonare, malattie cardiovascolari e cerebrovascolari e di dipendenza, abuso e tolleranza;
- pertanto, il PRAC ha concluso che i rischi superano i modesti benefici temporanei di amfepramone come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con obesità e un IMC pari o superiore a 30 kg/m² che non hanno risposto a un solo schema appropriato di riduzione del peso;
- inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare alcuna condizione il cui adempimento avrebbe dimostrato un rapporto rischio/beneficio positivo per i medicinali contenenti amfepramone in una determinata popolazione di pazienti.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti amfepramone non è più favorevole e che, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, deve essere revocato.

Posizione del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusioni generali

Il CMDh ritiene, di conseguenza, che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti amfepramone non sia favorevole. Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CMDh raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti amfepramone.