

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Ġew irrappurtati każijiet ta' disturbi serji fil-valv kardijaku, pressjoni pulmonari għolja u użu mhux skont it-tikketta (dewmien itwal u/jew doża oġġla minn dik irrakkomandata u użu fit-tqala) waqt ir-rapport perijodiku għall-aġġornament dwar is-sigurtà (PSUR) li jkopri l-perjodu bejn 23.12.2005 sa 01.06.2020. Fid-dawl tat-tħassib serju dwar is-sigurtà relatat ma' din il-klassi terapewtika, daww qajmu tħassib serju dwar l-effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju l-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC) qies li investigazzjoni ulterjuri tad-*data* kollha disponibbli għall-prodotti li fihom l-amfepramone relatati kemm mas-sigurtà kif ukoll mal-effikaċja kienet iġġustifikata. It-tħassib serju dwar is-sigurtà ta' hawn fuq, fil-kuntest ta' dubji dwar ir-rilevanza klinika tal-effikaċja modesta tat-trattament għal żmien qasir bi prodotti li fihom l-amfepramone fit-trattament ta' obeżità, wassal sabiex l-aġenzija Rumena għall-mediċini (ANMDMR) tqajjem tħassib dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Fil-25 ta' Jannar 2021, ir-Rumanija tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat tad-*data* dwar il-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fis-27 ta' Ottubru 2022 li ġiet riveduta fis-7 ta' Novembru 2022, u li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

L-amfepramone tappartjeni għall-kategorija farmakoterapewtika "Prodotti kontra l-obeżità li jaġixxu ċentralment (Kodiċi ATC A08AA03)". Hija aġent simpatomimetiku b'azzjoni indiretta, li jappartjeni għall-grupp ta' anorexigens. Fl-Unjoni Ewropea bħalissa huwa awtorizzat fid-Danimarka, fil-Ġermanja u fir-Rumanija, bħala terapija aġġuntiva għad-dieta, f'adulti u fit-tfal minn eta ta' 12 jew 15-il sena b'obeżità u BMI (indiċi tal-massa tal-ġisem - kejl ta' piż ta' persuna relattiv għat-tul tagħha) ta' 30 kg/m² jew oġġla, li ma rrispondewx għal reġim xieraq għat-tnaqqis fil-piż waħdu.

L-obeżità hija marda metabolika kronika tul il-ħajja, li t-trattament tagħha huwa bbażat fuq bidliet fl-imġiba, fid-dieta, u fl-eżerċizzju, b'farmakoterapija jew kirurġija barjatrika jew mingħajrhom, bil-għan li jnaqqsu l-piż u jnaqqsu l-fatturi ta' riskju. L-għanijiet ewlenin tal-ġestjoni tal-piż huma li jitnaqqas il-piż tal-ġisem u li jinżamm piż tal-ġisem aktar baxx sabiex jinkisbu benefiċċji kardjovaskulari (CV), metabolici u tas-saħħa ġenerali.

Il-PRAC ikkunsidra d-*data* kollha disponibbli fir-rigward ta' tħassib dwar is-sigurtà pulmonari, kardijaka, ċerebrovaskulari, newropsikjatrika, id-dipendenza mid-droga u l-użu fit-tqala, kif ukoll fir-rigward tal-effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħh fil-kuntest tal-effikaċja ta' amfepramone. Dan kien jinkludi *data* mhux klinika, klinika, *data* minn rappurtar spontanju u mill-letteratura, iżda tirriżulta minn żewġ studji li jużaw rispettivament *data* dwar il-kura tas-saħħa primarja mill-Ġermanja (imwettqa mill-EMA) u mid-Danimarka (imwettqa miċ-ċentru analitiku tad-*data* tal-aġenzija Daniża għall-mediċini (DAC)). Ġew ikkunsidrati wkoll il-fehmiet ta' grupp ta' esperti indipendenti (grupp ta' esperti ad-hoc (AHEG)).

Il-PRAC innota li l-istudji dwar l-effikaċja disponibbli juru tnaqqis modest fil-piż għal żmien qasir (differenza medja fit-telf tal-piż inizjali ta' 3.8 %) b'amfepramone kontra placebo wara 12-il ġimgħa. Madankollu, daww l-istudji kellhom limitazzjonijiet serji. Il-PRAC, appoġġjat mill-AHEG, ikkunsidra li d-*data* minn provi klinici randomizzati li jevalwaw l-effett ta' trattament ta' 12-il ġimgħa b'amfepramone fuq telf fil-piż meta mqabbla mal-placebo kienet nieqsa. Ġie nnotat li d-*data* disponibbli ma ssodisfatx il-kriterji attwali għall-wiri tal-effikaċja tal-prodotti mediċinali użati fil-ġestjoni tal-piż. Barra minn hekk, filwaqt li t-telf fil-piż jista' jinkiseb wara trattament ta' 12-il ġimgħa b'amfepramone, id-*data* limitata

disponibbli turi li l-piż mitluf jerġa' jiġi akkwistat hekk kif jitwaqqaf it-trattament u għalhekk tissuggerixxi li dan jista' ma jkollu l-ebda benefiċċju kliniku fit-tul fuq il-piż tal-ġisem u fi hdan programm kontra l-obeżità. Il-PRAC u l-AHEG ikkunsidraw li r-rilevanza klinika tat-telf fil-piż marginali u temporanju osservat b'amfepramone hija dubjuża fil-kuntest tal-htieġa għaż-żamma fit-tul tat-telf fil-piż għal pazjenti ħoxnin ħafna. Barra minn hekk, huma nnutaw li l-linji gwida attwali dwar it-trattament għall-obeżità ma jsemmux l-amfepramone.

L-AHEG irrikonoxxa l-htieġa għal trattamenti addizzjonali għall-obeżità fl-adulti. Dan wassal biex xi esperti jikkunsidraw li jista' jkun hemm xi sitwazzjonijiet u kundizzjonijiet li fihom trattament għal żmien qasir b'amfepramone, flimkien ma' dieta, attività fiżika u bidliet fl-istil ta' ħajja, jista' jipprovdi effetti ta' telf fil-piż inizjali biex jimmotiva l-pazjenti ħoxnin ħafna biex ikompli b'dawn il-bidliet fl-istil ta' ħajja jew bi trattamenti oħra biex iżommu piż imnaqqas. Madankollu, l-AHEG ma setax jiddefinixxi popolazzjoni ta' pazjenti li tista' tiegħu benefiċċju speċjali minn tali trattament jew li għaliha l-amfepramone tissodisfa htieġa li altrimenti ma tiġix issodisfata. L-esperti nnotaw li wara l-amfepramone, saru disponibbli diversi għażliet oħra ta' trattament, abbażi ta' *data* minn provi kliniċi mfassla sew li juru telf fil-piż klinikament rilevanti sinifikanti u profil tas-sigurtà aċċettabbli. Xi wħud minnhom, adattati wkoll għal pazjenti ħoxnin ħafna b'fatturi ta' riskju CV.

Fl-1996, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem tal-Aġenzija Ewropea għall-Valutazzjoni tal-Prodotti Mediċinali (EMA CPMP, li aktar tard ġie sostitwit mill-EMA CHMP) ikkonkluda b'ħala riżultat ta' rieżami skont l-Artikolu 12 tad-Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE li studju epidemjologiku wera li t-teħid anorektiku huwa fattur ta' riskju involut fl-iżvilupp tal-ipertensjoni arterjali pulmonari u li l-użu ta' anorektiki huwa assoċjat b'mod qawwi ma' riskju miżjud għal din ir-reazzjoni avversa għal mediċina. Barra minn hekk, ġie konkluż li trattament fit-tul huwa assoċjat ma' riskju ta' tolleranza, farmakologika, dipendenza u sindromu ta' rtirar. Wara li jiġi kkunsidrat dak it-tħassib serju dwar is-sigurtà, it-tul tat-trattament kien limitat għal 4 sa 6 ġimgħat u mhux aktar minn tliet xhur. L-indikazzjoni kienet ristretta wkoll għal terapija addizzjonali għad-dieta, f'pazjenti b'obeżità u BMI ta' $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ li ma rrispondewx għal reġim xieraq ta' tnaqqis fil-piż waħdu. Ġew inkluzi kontraindikazzjonijiet f'każ ta' ipertensjoni arterjali pulmonari, ipertensjoni arterjali severa, marda CV jew ċerebrovaskulari, disturbi psikjatriċi inkluzi anoressija nervosa u dipressjoni, propensità għall-abbuż tad-droga, alkoħoliżmu magħruf kif ukoll flimkien ma' aġent anorektiku iehor li jaġixxi ċentralment (anki minħabba r-riskju miżjud ta' ipertensjoni arterjali pulmonari potenzjalment fatali).

Il-PRAC innota r-riżultat tal-istudju DAC li jissuggerixxi riskju oġġla ta' ipertensjoni pulmonari (PH), inkluzi ipertensjoni arterjali pulmonari (PAH), u ta' mard tal-qalb f'pazjenti ttrattati b'amfepramone, meta mqabbel mal-koorti ta' kontroll. Barra minn hekk, aktar pazjenti ttrattati b'amfepramone mietu minn mard tal-qalb (infart mijokardjali huwa l-kawża ewlenija tal-mewt) meta mqabbel mal-individwi fil-grupp ta' kontroll.

Ġie rikonoxxut li daww ir-riżultati nkisbu fi gruppi mhux imqabbli skont il-BMI. Meta jiġi kkunsidrat li l-obeżità hija fattur ta' riskju għal xi subtipi ta' ipertensjoni pulmonari u għal mard tal-qalb, saret analiżi tas-sottogrupp bl-użu tal-kodiċijiet ICD li huma kkunsidrati rappreżentattivi tal-obeżità. Ta' importanza, kif ġie nnutat ukoll mill-esperti indipendenti kkonsultati matul il-proċedura, l-obeżità madankollu mhijiex fattur ta' riskju magħruf għall-PAH. F'din l-analiżi, ma nstabex l-ebda differenza statistika fir-riskji ta' PH, inkluzi PAH, u ta' mard tal-qalb bejn iż-żewġ koorti. Saret ukoll analiżi tas-sottogrupp f'subsett ta' pazjenti b'komorbiditajiet, li fihom ir-riżultati varjaw, bi proporzjonijiet fard li kellhom tendenza f'direzzjonijiet differenti iżda li ma laħqux sinifikat statistiku. Il-PRAC ikkunsidra li dawn l-analiżijiet kienu limitati mid-daqs żgħir tal-kampjun tas-sottogruppi iżda wkoll minħabba l-fatt li s-sottogruppi x'aktar ma kinux rappreżentattivi u setgħu altrimenti jiġu imfixkla. B'mod partikolari għas-sottogrupp ta' pazjenti b'dijanjożi fl-isptar ta' obeżità jew komorbiditajiet, id-*data* hija mistennija li ma tkunx kompluta peress li l-obeżità, l-iperkolesterolemija jew id-dijabete x'aktarx li jiġu dijanjostikati barra mill-isptar u kkodifikati biss jekk rilevanti għas-soġġorn fl-isptar. Għalhekk, il-PRAC

ikkunsidra li għandha tiġi applikata kawtela meta jiġu estrapolati dawn ir-riżultati għall-koorti kollha tal-pazjenti ttrattati b'amfepramone.

Barra minn hekk, il-koorti ġew analizzati f'sottogrupp ta' pazjenti li jużaw medikazzjoni oħra ta' telf fil-piż, jiġifieri efedrina, orlistat, dexfenfluramine, bħala indikatur ulterjuri għall-obeżità. Din l-analiżi mhijiex mistennija jkollha l-istess kwistjoni fil-kompletezza tal-kodiċi tad-dijanjożi u, anki jekk ingabret biss *data* dwar il-medicini preskritti, il-PRAC jikkunsidraha bħala s-sett ta' *data* l-aktar affidabbli fost l-analizzijiet tas-sottogrupp. Dawn l-analizzijiet ma jappoġġjawx l-obeżità bħala fattur ta' konfużjoni kbir.

Fid-dawl tal-limitazzjonijiet identifikati u meta jiġi kkunsidrat li din ma kinitx prova konfermatorja, ma setax ikun mistenni li l-istudju jkun jista' jikkonferma statistikament ir-riskji. Madankollu, il-maġġoranza tal-istimi tal-punti huma superjuri għal 1, għalhekk il-PRAC ikkunsidra li s-sejbiet mhumiex probabbli li jkunu attribwibbli għall-kumbinazzjoni. B'mod ġenerali, fil-kuntest tar-riskju magħruf ta' PAH b'anorektiki, il-PRAC ikkunsidra li r-riżultati appoġġjaw aktar is-serjetà ta' dan it-tħassib għall-amfepramone u indika l-persistenza tar-riskju minkejja l-miżuri implimentati fl-1996.

Fl-istudju DAC, l-użu ta' amfepramone qabel jew waqt it-tqala nstab ukoll li huwa assoċjat ma' kardjomijopatija fit-twelid u, meta użata qabel it-tqala, b'difetti fit-twelid b'mod ġenerali. Madankollu, l-effett tal-obeżità bħala fattur ta' konfużjoni f'din l-analiżi ma ġiex evalwat.

Minkejja s-sottorappurtar mistenni, numru rilevanti ta' każijiet ġew irrappurtati sa mill-implimentazzjoni tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju, li jikkonfermaw it-tħassib magħruf dwar is-sigurtà ta' disturbi pulmonari, fil-qalb, ċerebrovaskolari u newropsikjatriċi u li jindikaw il-kunċett li r-riskji ma ġewx mitigati b'mod adegwat. Din il-fehma kienet kondiviża wkoll mill-AHEG. *Data* li ħarġet sa mill-1996 mill-letteratura kkonfermat li r-riskju ta' PAH jiżdied maż-żieda fit-tul tat-trattament, mill-inqas għal fenfluramine. Il-PRAC ikkonkluda li din id-*data*, meħuda flimkien ma' *data* minn rapporti ta' każijiet, mill-letteratura u mill-istudju DAC, ikkonfermat ir-rilevanza ta' dan l-effett ta' klassi għall-anorektiku simpatomimetiku inkluż l-amfepramone.

Iż-żewġ studji li jużaw *data* dwar il-kura tas-saħħa primarja mid-Danimarka u mill-Ġermanja wrew, minkejja l-limitazzjonijiet rikonoxxuti, livell inaċċettabbli ta' nuqqas ta' aderenza mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-sehħ. Fiż-żewġ studji ġie osservat livell inaċċettabbli ta' użu ta' aktar minn 3 xhur (13.6 % u madwar 12 %), filwaqt li dan jikkostitwixxi miżura kritika biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' PAH, kif ukoll ir-riskju ta' dipendenza. Fir-rappurtar spontanju, ġie identifikat l-użu flimkien ma' aġenti anorektiki oħra li jaġixxu ċentralment kif ukoll f'pazjenti li għandhom propensità lejn l-abbuż tad-droga, l-alkoħoliżmu magħruf, li rispettivament ipoġġu wkoll lill-pazjenti f'riskju akbar ta' PAH u dipendenza. Pazjenti bi storja jew marda CV attwali jew ipertensjoni arterjali severa, u disturbi psikjatriċi huma f'riskju akbar li jiżviluppaw avvenimenti avversi relatati. Għalhekk huwa wkoll ta' tħassib li l-istudju li juża *data* mill-Ġermanja identifika użu ta' madwar 4 % f'pazjenti b'mard CV, jew 26-30 % meta jiġi kkunsidrat ukoll l-użu f'pazjenti b'ipertensjoni (ipertensjoni severa hija kontraindikazzjoni), filwaqt li ġew irrappurtati wkoll każijiet f'pazjenti b'disturbi CV jew psikjatriċi. L-istudju li uża d-*data* mid-Danimarka sab ukoll użu ta' 1.5 % f'nisa tqal (li minnhom, wara l-1997, 9 % fit-tieni u fit-tielet trimestri) u ġew irrappurtati każijiet f'pazjenti tqal minkejja l-fatt li l-amfepramone m'għandhiex tintuża waqt it-tqala, minħabba li ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li għadha fil-ġuf.

Fid-dawl tal-livell sinifikanti ta' nuqqas ta' aderenza mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-sehħ, il-PRAC ikkonkluda li dawn ma kinux effettivi biex jimminimizzaw b'mod adegwat ir-riskji assoċjati mat-trattament bi prodotti li fihom l-amfepramone.

Filwaqt li jqis il-fehmiet tal-AHEG, il-PRAC ikkunsidra l-possibbiltà ta' emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott, li jintroduċi materjal edukattiv bħal lista ta' kontroll tal-preskrivent u kard tal-pazjent, li jitneħħew pakketti li fihom pilloli għal trattament itwal minn 30 jum, li jirrakkomanda li l-possibbiltà ta' preskrizzjonijiet ripetuti u ta' preskrizzjoni elettronika jiġu pprevenuti fil-livell nazzjonali, sabiex

itejjebs-sensibilizzazzjoni dwar ir-riskji u l-miżuri ta' minimizzazzjoni assoċjati u jiżgura żjarat regoli għat-tabib biex jivvaluta mill-ġdid l-adegwatezza tat-trattament b'amfepramone għall-pazjenti tagħhom. Madankollu, il-PRAC ikkunsidra li r-riskji assoċjati mat-trattament b'amfepramone kif ukoll mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju assoċjati huma magħrufa fit-tul u sew fil-komunità medika, kif rifless fil-letteratura medika u xjentifika. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li komunikazzjoni ulterjuri ta' informazzjoni magħrufa sew ma jkollhiex impatt sinifikanti fuq il-preskrizzjoni. Barra minn hekk, il-PRAC innota li filwaqt li l-pakketti attwalment disponibbli jippermettu tul massimu ta' trattament ta' 4 xhur bi preskrizzjonijiet sussegwenti, l-eċċess ta' xahar ma deherx li kien il-forza mexxejja tal-użu fit-tul meta jiġu kkunsidrati x-xejriet ta' utilizzazzjoni osservati. Barra minn hekk, restrizzjoni fuq id-daqs tal-pakkett lanqas ma tipprevjeni lill-pazjenti milli jiksbu preskrizzjonijiet minn diversi tobba, b'mod partikolari meta jiġi kkunsidrat ir-riskju ta' dipendenza mid-droga. Raġuni probabbli oħra għall-mudell osservat ta' użu itwal minn dak rakkomandat hija n-natura kronika tal-obeżità li teħtieġ terapija fit-tul. Għalhekk, il-pazjenti u l-preskriventi jistgħu jfittxu li jestendu t-trattament għal perjodi itwal mit-3 xhur awtorizzati. Il-potenzjal għad-dipendenza u l-ħtieġa għal trattament fit-tul ta' obeżità huma għalhekk it-tnejn ikkunsidrati bħala fatturi ewlenin li jillimitaw għall-effettività ta' minimizzazzjonijiet ta' riskju addizzjonali. Il-PRAC iddiskuta wkoll il-possibbiltà li jiġi implimentat programm ta' aċċess ikkontrollat, bħala forma ta' sistema ta' provvista kkontrollata, madankollu xi Stati Membri qajmu tħassib dwar il-fattibbiltà tal-implimentazzjoni ta' tali programm meta tiġi kkunsidrata id-diversità tal-HCPs involuti fil-preskrizzjoni u fl-għoti ta' amfepramone. Fl-aħħar nett, fid-dawl tal-effikaċja temporanja modesta ta' amfepramone, il-PRAC ikkunsidra li l-impożizzjoni ta' tali programm għal dan it-trattament ma tkunx proporzjonata.

B'mod ġenerali, il-PRAC ma setax jidentifika miżuri fattibbli li jiżguraw minimizzazzjoni effettiva tar-riskji assoċjati mat-trattament bi prodotti li fihom l-amfepramone, b'mod partikolari r-riskji ta' PAH, mard kardjovaskulari/ċerebrovaskulari u ta' dipendenza, abbuż u tolleranza.

Għalhekk, fid-dawl tal-impossibbiltà li jiġu minimizzati biżżejjed ir-riskji assoċjati mat-trattament bi prodotti li fihom l-amfepramone, il-PRAC ikkonkluda li r-riskji huma akbar mill-benefiċċji temporanji modesti ta' rilevanza klinika dubjuża ta' amfepramone bħala terapija addizzjonali għad-dieta, f'pazjenti b'obeżità u BMI ta' 30 kg/m² jew ogħla, li ma rrispondewx għal reġim xieraq għat-tnaqqis fil-piż waħdu.

Il-PRAC innota wkoll il-fehmiet tal-AHEG li d-*data* dwar is-sigurtà fit-tul (sentejn) permezz tal-istabbiliment ta' registri tkun ta' benefiċċju biex jiġi indirizzat it-tħassib dwar is-sigurtà ta' CV u PAH, u kkunsidra jekk studji ulterjuri jistgħux jipprovdu evidenza addizzjonali biex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà, ta' amfepramone. Madankollu, fid-dawl tat-tħassib identifikat dwar is-sigurtà, b'mod partikolari b'rabta mal-użu ta' aktar minn tliet xhur, ma kienx ikkunsidrat fattibbli li jiġu determinati l-kundizzjonijiet biex tiġi kkontrollata s-sigurtà tal-pazjenti fi prova klinika fit-tul li tissodisfa l-istandards attwali. Fil-fatt, anki taħt ambjenti kkontrollati ta' prova klinika, fejn il-pazjenti jistgħu jiġu mmonitorjati mill-qrib, huwa dubjuż li ADRs assoċjati ma' amfepramone bħal puplesija jew dipendenza jistgħu jiġu pprevenuti. Billi sabiex jiġi eskluż ir-riskju ta' avveniment CV maġġuri (MACE), ikunu meħtieġa provi kbar. Barra minn hekk, fid-dawl tar-rarità tagħha, huwa improbabbli li PAH tiġi osservata fi provi kliniċi. Barra minn hekk, studji dwar is-sigurtà mingħajr intervent ma jippermettux li tiġi ġġenerata d-*data* meħtieġa biex jintwera bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju, b'mod partikolari meta tiġi kkunsidrata d-disponibbiltà limitata ta' bażijiet ta' *data* ulterjuri u t-tip ta' *data* rreġistrata (eż., nuqqas ta' *data* dwar il-BMI). Għalhekk, il-PRAC ma setax jidentifika l-kondizzjonijiet li, jekk jiġu ssodisfati fil-futur, juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti f'popolazzjoni tal-pazjenti definita.

Konsegwentement, il-PRAC jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suk għall-prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone.

Proċedura ta' rieżaminazzjoni

Wara l-adozzjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC f'Ġunju 2022, l-MAHs Artogodan u Temmler Pharma talbu rieżaminazzjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC dwar ir-referenza tal-Artikolu 31 għal taħt l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn *data* ta' farmakoviġilanza għal prodotti li fihom l-amfepramone.

Il-PRAC ikkunsidra r-raġunijiet dettaljati kif sottomessi mill-MAHs f'din il-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid u d-*data* xjentifika sottostanti għal dawn ir-raġunijiet, li huma diskussi hawn taħt:

Sigurtà

Riskji ta' ipertensjoni pulmonari/PAH u disturbi tal-qalb valvulari fil-letteratura u rappurtar spontanju

Fir-rigward tad-*data* mil-letteratura, il-PRAC ikkunsidra li l-istudju SNAP (l-istudju epidemjoloġiku li jinkludi pazjenti ttrattati b'amfepramone, ippubblikat wara l-1996, meta r-riskju ta' PAH nstab li kien effett ta' klassi b'anorektiki inkluż l-amfepramone), ma kienx jinkludi numru suffiċjenti ta' pazjenti ttrattati b'amfepramone (5 jew inqas f'kull grupp) biex jiġi indentifikat riskju ta' PAH speċifikament b'dawk il-prodotti (Rich, 2000)³. Barra minn hekk, kien diġà stabbilit abbażi tal-istudju IPPHS li r-riskju ta' PAH żdied f'pazjenti ttrattati b'mediċini anoressiċi għal aktar minn tliet xhur. L-istudju SNAP qabbel biss tul ta' trattamenti ta' aktar minn 6 xhur ma' dawk ta' inqas minn 6 xhur, b'mod kumulattiv, u sab aktar evidenza tar-riskju dejjem jiżdied ta' PAH b'tul ta' trattamenti anoressiċi itwal. Għalhekk, dan l-istudju aktar reċenti (SNAP) ma jipprovdi serħan il-moħħ rigward ir-riskju ta' PAH b'amfepramone b'mod ġenerali, u lanqas fir-rigward tal-użu kumulattiv taħt is-6 xhur. Barra minn hekk, ir-rapport tal-każ ippubblikat ta' PAH f'pazjent b'mutazzjoni BMPR2 iżda mingħajr l-ebda fattur ta' riskju ieħor ġie kkunsidrat li jappoġġja effett addittiv possibbli ta' amfepramone fl-iżvilupp ta' PAH f'pazjenti li jkollhom tali mutazzjonijiet.

Fir-rigward ta' rapporti spontanji, huwa rikonoxxut li numru żgħir ta' każijiet ta' PH U VHD ġew rrapportati, madankollu dan mhuwiex mhux mistenni. Fil-fatt, PAH hija kundizzjoni rari li għaliha d-dijanjożi hija ħafna drabi ttardjata minħabba sintomi u sinjali mhux speċifiċi (eż., spiss attribwiti b'mod żbaljat mal-età jew ma' kundizzjonijiet mediċi oħrajn). Barra minn hekk, iż-żmien possibbilment twil għall-bidu ta' PAH, meħud flimkien mal-komorbidityet u medikazzjonijiet oħrajn (inkluż għat-telf fil-piż) f'dik il-popolazzjoni ta' pazjenti, jista' jfixkel l-istabbiliment ta' rabta mat-trattament b'amfepramone u għalhekk in-nuqqas ta' każijiet invalutati bħala ċertament relatati ma' amfepramone mhuwiex mhux mistenni. F'dan il-kuntest, ġie nnotat in-numru ta' każijiet identifikati relatati ma' ipertensjoni pulmonari (14) li jinvolvu l-amfepramone, inklużi dawk irrapportati sa mill-1996 (12). Bl-istess mod, VHD ikkawżata mid-droga hija prinċipalment dijanjostikata minn bidliet ekokardjografiki, sintomi kliniċi li jittardjaw, li meta jiġu kkunsidrati l-karatteristiċi msemmija hawn fuq tal-popolazzjoni tal-pazjent, u t-tul ta' trattament rakkomandat, jistgħu jfixklu l-identifikazzjoni ta' drogi suspettati. Għalhekk, filwaqt li l-evidenza disponibbli sa issa ma tippermettix li tiġi eskluża jew ikkonfermata rabta kawżali bejn VHD u l-amfepramone, in-numru ta' każijiet identifikati relatati mal-VHD (23) ġew innutati, li l-biċċa l-kbira tagħhom ġew irrapportati wara l-2000 (18) meta dan ikkonċernat kien is-suġġett ta' reżami tal-UE. Għalhekk il-VHD tibqa' tħassib potenzjali serju dwar is-sigurtà.

Barra minn hekk, minħabba l-limitazzjoni ta' *data* rrapportata b'mod spontanju, inkluż is-sottorapportar, dawn is-sorsi ta' *data* mhumix utli meta jiġu vvalutati l-inċidenzi ta' reazzjoni avversi u mhumix adegwati biex jikkonfermaw in-nuqqas ta' ċertu tħassib dwar is-sigurtà.

³ Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenham L. Anorexigens u ipertensjoni pulmonari fl-Istati Uniti: riżultati mis-sorveljanza tal-ipertensjoni pulmonari tal-Amerika ta' Fuq. Chest. 2000;117(3):870-4.

Minn perspettiva mekkanistika, il-PRAC tenna l-pożizzjoni tiegħu li filwaqt li l-etkatinon huwa kkunsidrat improbabbli li jeżercita attività fuq ir-riċettur 5-HT_{2B}, ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex ċara, peress li l-involvement ta' mogħdijiet bijoloġiċi oħra jibqa' possibbiltà, u dan jiġi evidenzjat fil-letteratura. Għalhekk, filwaqt li l-għarfien tal-mekkanizmi li jwasslu għall-okkorrenza ta' PAH u VHD żdied matul is-snin, id-*data* mhux klinika ppreżentata hija insuffiċjenti biex teskludi assoċjazzjoni kawżali bejn l-amfepramone u l-PH/PAH, jew waħda possibbli bejn l-amfepramone u VHD.

Il-PRAC qabel li l-azzjoni farmakoloġika ta' fenfluramine u amfepramone mhijiex identika u għalhekk l-effetti li dehru prinċipalment bl-użu ta' fenfluramine ma jistgħux jiġu estrapolati direttament għal amfepramone f'termini ta' mekkanizmu farmakoloġiku speċifiku. Madankollu, meta tiġi kkunsidrata d-*data* dwar is-sigurtà akkumulata speċifikament għall-amfepramone fil-kuntest tat-tħassib assoċjat ma' din il-klassi ta' mediċina, inkluż ma' agent(i) simpatomimetiku(ċi) ieħor (oħra) (eż., phenylpropanolamine), it-tħassib identifikat bħala riżultat tar-rieżami fl-1996 jibqa'.

Riskji ta' PAH u disturbi kardjovaskulari fl-istudji fil-bażijiet tad-*data* Ġermaniżi u Daniżi

Il-PRAC ikkunsidra r-riżultati minn żewġ studji ta' osservazzjoni li saru f'bażijiet tad-*data* tal-kura tas-saħħa Ġermaniżi u Daniżi. L-analiżijiet retrospektivi tad-*data* minn bażijiet tad-*data* eżistenti bħal bażijiet tad-*data* elettroniki huma għodod importanti meta jiġi evalwat it-tħassib dwar is-sigurtà f'ambjent ta' osservazzjoni. Madankollu, jeżistu wkoll numru ta' limitazzjonijiet u sfidi għal tali analiżijiet. Dawn jeħtieġ li jiġu indirizzati fuq bażi ta' każ b'każ, skont l-ambjent tal-marda, id-*data* disponibbli u l-għan tal-istudju mwettaq.

Ir-riżultati tal-istudju ta' osservazzjoni li sar fil-baži tad-*data* tal-kura tas-saħħa Ġermaniża ma indikawx li l-pazjenti li bdew l-amfepramone kellhom incidenza oghla tal-avvenimenti ta' riżultat CV magħżula meta mqabbla ma' pazjenti li bdew orlistat, madankollu dan kien studju deskrittiv, limitat għal riżultati mhux fatali. Anke jekk xi konfużjoni b'indikazzjoni tista' titnaqqas bit-tqabbil ma' orlistat, il-konfużjoni residwa xorta tista' tippregudika r-riżultati minhabba karatteristiċi differenti tal-pazjent, li ma jkunux ġew agġustati biżżejjed għalihom. Fil-fatt, dawn ir-riżultati ssir referenza għalihom bħala rati ta' avvenimenti kull elf persuna, filwaqt li l-amfepramone hija kontraindikata f'numru ta' kundizzjonijiet, inklużi dawk relatati ma' marda CV sottostanti, li mhuwiex il-każ ta' orlistat għalhekk il-pazjenti fuq orlistat setgħu kienu f'riskju oghla għal avvenimenti CV. Il-pazjenti ttrattati b'orlistat kienu akbar fl-età minn dawk ttrattati b'amfepramone (madwar medja ta' 6 snin u differenza medjana) u jista' jkun hemm il-livell ta' obeżità jew differenzi importanti oħra fil-karatteristiċi tal-pazjenti, li ma ġewx agġustati għalihom. Għalhekk jidher li din l-analiżi għandha limitazzjonijiet importanti. Ir-riżultati ma jippermettux li jiġu rrifjutati riskji CV (jew ta' PAH) assoċjati ma' amfepramone.

Fl-istudju ta' kontroll tal-każ li janalizza l-użu ta' amfepramone fil-baži tad-*data* tal-kura tas-saħħa Daniża, ġie osservat riskju oghla ta' PH, inkluża PAH, u ta' mard fil-qalb fil-koorti ta' pazjenti ttrattati b'amfepramone, meta mqabbla mal-koorti ta' kontroll li qatt ma ġiet preskritta dik il-mediċina. Sabiex tingħata informazzjoni dwar il-fattur ta' konfużjoni possibbli mill-BMI, fattur ta' riskju għal xi subtipi ta' PH u għal mard fil-qalb iżda mhux fattur ta' riskju magħruf għall-PAH, saru analiżijiet tas-sottogrupp bl-użu ta' varjabbli disponibbli kkunsidrati bħala indikaturi rappreżentattivi għall-BMI. Dawn kienu jinkludu dijanjozi ta' dħul fl-isptar għall-obeżità, ċerti komorbitajiet, u medikazzjonijiet oħra li jnaqqsu l-piż. Filwaqt li nstab OR > 1 fil-grupp ta' amfepramone li jindika żieda fir-riskju ta' PH, inkluża PAH, fl-analiżijiet tas-sottogrupp b'medikazzjonijiet oħrajn li jnaqqsu l-piż, għalkemm ma ntlahaqx sinifikat statistiku, ma nstab l-ebda riskju miżjud ta' PH, inkluża PAH u ta' mard fil-qalb fl-analiżijiet tas-sottogrupp l-ieħor. Madankollu ġew enfasizzati l-limitazzjonijiet għal dawn l-analiżijiet tas-sottogruppi, inkluż id-daqs żgħir tal-kampjun u l-pregudizzju possibbli tal-għażla tas-subsettijiet dijanjostikati bl-obeżità jew komorbitajiet assoċjati, li s-severità jew it-tul tagħhom ma tqiesux ukoll. Huwa dubjuż li

I-varjabbli kollha użati għall-analiżijiet tas-sottogrupp huma indikaturi rappreżentattivi (ugwali) għall-BMI u għalhekk huma għażla xierqa ta' fatturi ta' konfużjoni possibbli. Huwa nnotat ukoll li waqt il-perjodu ta' segwitu, pazjenti ħajjin biss ġew inklużi f'dan l-istudju. Dan x'aktarx introduċa preġudizzju ta' immortalità, li huwa ta' tħassib għall-interpretazzjoni ta' analiżijiet komparattivi. F'dan il-każ, dan jista' jissottovaluta r-riskji assoċjati ma' amfepramone. Limitazzjoni ulterjuri fir-rigward tar-riżultati għal kwalunkwe mard fil-qalb tinsab fil-kodiċijiet tad-dijanjożi użati, li mhux ippeżati u użati b'mod kongunt, setgħu kienu wiesgħa wisq biex jinkisbu riżultati affidabbli.

Ma giet osservata l-ebda differenza sinifikanti meta jiġi mqabbel ir-riskju tal-avvenimenti b'rabta mat-trattament b'amfepramone għal inqas jew aktar minn 90 jum, ħlief għar-riskju ta' mard fil-qalb meta jiġi kkunsidrat il-perjodu sħiħ. Madankollu, dan it-tqabbil għandu jiġi interpretat b'attenzjoni meta jiġu kkunsidrati fatturi ta' konfużjoni potenzjali u d-definizzjoni konservattiva tal-perjodu tat-trattament, li x'aktarx issottovalutaw l-użu fit-tul u għalhekk setgħu influwenzaw ir-riżultati. Barra minn hekk, it-tul kumulattiv tal-użu ma ġiex ikkunsidrat.

Fid-dawl tal-limitazzjonijiet identifikati u meta jiġi kkunsidrat li din ma kinitx prova konfermatorja, ma setax ikun mistenni li l-istudju jkun jista' jikkonferma statistikament ir-riskji. Għall-istess raġunijiet, mhuwiex possibbli li dawn ir-riskji jiġu rrifjutati abbażi ta' din id-*data*. Huwa magħruf sewwa li n-nuqqas ta' sinifikat statistiku fir-rigward ta' assoċjazzjoni ttestjata, ma jikkostitwixxi evidenza ta' nuqqas ta' assoċjazzjoni. Dan huwa partikolarment importanti għall-punti ta' tmien tas-sigurtà. Għalhekk, id-dikjarazzjoni li l-għejbien ta' assoċjazzjoni sinifikanti wara l-istratifikazzjoni għandha tirriżulta fir-rifjut tas-suspett ta' kawżalità mhijiex miftiehma. Il-PRAC żamm il-fehma tiegħu li l-magġoranza tal-istimi tal-punti għall-PH, inkluża li l-PAH tkun superjuri għal 1, is-sejbiet x'aktarx li ma jkunux attribwibbli għall-kumbinazzjoni. Il-konkluzjoni nżammet li b'mod ġenerali, fil-kuntest tar-riskju magħruf ta' PAH b'anorektiċi, ir-riżultati appoġġjaw aktar is-serjetà ta' dan it-tħassib għall-amfepramone u indika l-persistenza tar-riskju minkejja l-miżuri implimentati fl-1996.

Nuqqas ta' aderenza mal-informazzjoni dwar il-prodott

Il-PRAC qabel mal-fehma li l-każijiet ġew identifikati minn rappurtar spontanju li juri użu mhux skont it-tikketta li potenzjalment jista' jagħmel il-ħsara ta' amfepramone.

L-istudju ta' osservazzjoni li sar fil-bażi tad-*data* tal-kura tas-saħħa Ġermaniża jissuġġerixxi użu persistenti fin-nuqqas ta' aderenza mal-informazzjoni dwar il-prodott, li fl-aħħar snin baqa' madwar 12 %. It-tul tat-trattament kien stmat mid-doża ta' kuljum preskritta, jew fejn disponibbli, min-numru ta' pilloli fil-pakkett għall-formulazzjoni speċifika u min-numru ta' pakketti preskritti. Huwa rikonoxxut li f'din l-analiżi n-numru ta' pilloli ta' kuljum kien nieqes fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, u għal dawk, in-numru medjan ta' pilloli (pillola waħda kuljum) kien imputat. Filwaqt li madwar terz tal-formulazzjonijiet ta' amfepramone mibjugħa fil-Ġermanja sa mill-1998 huma pilloli ta' 25 mg, li għandhom jittieħdu tliet darbiet kuljum, f'dan l-istudju dan kien jikkorrispondi għal inqas minn 3 % tal-preskrizzjonijiet, għalhekk ir-riskju ta' sopravalutazzjoni tat-tul tat-trattament b'din l-imputazzjoni kien baxx. Twettqu xi analiżijiet tas-sensittività bin-numru massimu ta' kuljum ta' pilloli rreġistrati fis-sett tad-*data*, filwaqt li d-*data* ma tindikax li din tista' tkun doża użata b'mod komuni u għalhekk tissottovaluta b'mod ġenerali it-tul tat-trattament. Analizi tat-"tul ta' trattament kontinwu" ippermettiet distakk massimu ta 365 jum bejn il-preskrizzjonijiet, biex dawn jiġu kkunsidrati parti mill-istess perjodu. Għalhekk, dawk ir-riżultati pjuttost infurmaw lill-PRAC dwar l-użu intermittenti fuq perjodi itwal; b'mod partikolari 39.5 % tal-pazjenti użaw l-amfepramone b'mod intermittenti diversi snin. B'mod ġenerali, il-PRAC żamm il-fehma tiegħa li, filwaqt li l-limitazzjonijiet huma rikonoxxuti, dawk mhuwiex ikkunsidrati li għandhom impatt sinifikanti fuq id-*data*, li tibqa' valida għall-popolazzjoni osservata, bit-twissija enfasizzata.

F'dan l-istudju, in-numru assolut ta' pazjenti bi storja preċedenti ta' kundizzjonijiet CV ttrattati b'amfepramone żdied matul il-perjodu eżaminat. Fl-aħħar nett, il-limitazzjonijiet tekniċi għas-segwitu tal-pazjenti fil-bażi tad-*data* setgħu wasslu għal sottovalutazzjoni tat-tul tat-trattament jew tal-preżenza ta' storja preċedenti tal-avvenimenti magħżula.

L-istudju DAC, jirrapporta wkoll li wara l-implimentazzjoni tal-attività tal-minimizzazzjoni tar-riskju tal-1996, 13.6 % tal-pazjenti ġew ittrattati b'amfepramone għal aktar mit-tul massimu tal-użu, għall-kuntrarju ta' 14.9 % waqt l-istudju kollu. F'dan l-istudju żewġ preskrizzjonijiet mifdija ngħaddew bħala parti mill-istess perjodu ta' trattament b'bafer ta' ġimgħa bejn l-aħħar pillola ta' preskrizzjoni u dik li jmiss li qed tiġi mifdija, li kien ikkunsidrat approċċ konservattiv mhux konvenzjonali, li x'aktarx iwassal għal separazzjoni arbitrarja ta' episodji ta' trattament relatati u għalhekk, daww iċ-ċifri tqiesu li x'aktarx jissottovalutaw in-nuqqas ta' aderenza mat-tul massimu tat-trattament rakkomandat. L-interpretazzjoni ta' perjodi ta' trattament ripetuti interrotti b'perjodi qosra ta' żmien, jeħtieġ li tiġi kkunsidrata wkoll minn perspettiva ta' sigurtà. Dan jintwera minn individwi li normalment ikollhom aktar minn episodju wieħed ta' trattament (numru medju ta' trattamenti għal kull persuna: 4.6, medjan: 2), u ż-żmien medjan bejn il-perjodi kollha ta' trattament huwa ta 39 jum.

F'dan l-istudju ġie rrapportat wkoll użu fit-tqala (1.5 %, li minnhom, wara l-1997, 9 % fit-tieni u fit-tielet trimestri), filwaqt li daww il-prodotti m'għandhomx jintużaw waqt it-tqala minhabba li ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li għadha fil-ġuf.

Ġie nnotat li l-analiżi kienet ibbażata fuq in-numru ta' preskrizzjonijiet mifdija u ma kkunsidratx jekk ittiehdux il-pilloli mifdija. Din hija incertezza komuni f'dawn it-tipi ta' analiżijiet. Madankollu, fid-dawl ta' aspetti oħra tad-disinn tal-istudju bħad-definizzjoni tal-perjodu ta' trattament konservattiv użata, dan huwa kkunsidrat ta' impatt limitat u l-PRAC żamm il-pożizzjoni tiegħu li l-grad ta' użu lil hinn mit-tul tat-trattament rakkomandat huwa jekk xejn isottovalutat.

Il-PRAC qabel mal-fehma li l-estent tal-użu mhux skont it-tikketta għandu dejjem jiġi kkunsidrat fil-kuntest tar-riskji li jista' jkun assoċjat magħhom. Il-PRAC innota li evalwazzjoni tar-riskji CV u ta' PH/PAH minhabba l-użu f'nuqqas ta' aderenza mal-informazzjoni dwar il-prodott ma kinitx possibbli f'dawn iż-żewġ studji ta' osservazzjoni, parzjalment minhabba *data* importanti dwar il-karatteristiċi tal-pazjent. Għalhekk, din id-*data* la tista' tikkonferma aktar u lanqas tirrifjuta dawn ir-riskji minhabba użu mhux skont it-tikketta. Madankollu, dawn ir-riskji ġew stabbiliti qabel, u l-każijiet komplew jiġu rrapportati, inkluż minn pazjenti li użaw l-amfepramone għal tul itwal ta' trattament minn dak awtorizzat.

L-incidenza ta' dipendenza ma ġietx investigata f'daww l-istudji, madankollu dan ir-riskju ukoll ġie stabbilit qabel, u l-użu għal perjodi itwal minn dak rakkomandat jista' jirrifletti wkoll ir-riskju ta' dipendenza minn amfepramone. B'mod ġenerali, meta jiġi kkunsidrat it-tħassib serju magħruf dwar is-sigurtà ta' disturbi pulmonari, kardjovaskulari/ċerebrovaskulari, newropsikjatriċi u ta' dipendenza, il-PRAC żamm il-fehma tiegħu li r-riżultati ta' dawn l-istudji, flimkien ma' informazzjoni minn rapporti spontanji (jiġifieri pazjenti li jużaw il-prodott f'nuqqas ta' aderenza mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju introdotti fl-informazzjoni dwar il-prodott fl-1996), jindikaw livell inaċċettabbli ta' nuqqas ta' aderenza mal-informazzjoni dwar il-prodott f'termini tat-tul u l-kundizzjonijiet tat-trattament li għalihom l-amfepramone hija kontraindikata.

Fir-Rumanija, bħal fid-Danimarka, l-amfepramone hija inkluża fil-lista ta' narkotiċi. Fir-Rumanija, daww is-sustanzi joħorġu biss mill-ispiżeriji permezz ta' preskrizzjoni speċjali, madankollu m'hemm l-ebda superviżjoni stretta fis-sehħ biex jiġi limitat in-numru ta' preskrizzjonijiet maħruġa għal pazjent wieħed. Fid-Danimarka, l-ispiżeriji u l-imħażen għandhom jirrapportaw l-ammonti annwali riċevuti, mibgħuta u fl-istokk. Il-PRAC innota li m'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-prekrizzjoni jew l-użu għar-Rumanija. Peress li d-*data* dwar il-bejgħ ma tistax tagħti informazzjoni dwar id-dettalji tal-preskrizzjoni, l-aderenza mal-informazzjoni dwar il-prodott ma tistax tiġi evalwata abbażi tad-*data*

dwar il-bejgħ. Filwaqt li r-riżultati tal-istudji ta' osservazzjoni ma jistgħux jiġu estrapolati direttament għar-Rumanija, jistgħu jiġu assumati livelli komparabbli ta' nuqqas ta' aderenza meta jiġu kkunsidrati l-miżuri fis-sehħ fiż-żewġ Stati Membri. Bħala konklużjoni, il-PRAC żamm il-fehma tiegħu li d-*data* kollha meħuda flimkien fir-rigward tan-nuqqas ta' aderenza mal-użu awtorizzat, tqajjem tħassib dwar l-effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-sehħ.

Effikaċja

Il-PRAC qabel u żamm il-fehma tiegħu li l-istudji disponibbli sottomessi b'appoġġ tal-effikaċja juru differenza medja ta' 3.8 % bejn l-amfepramone u placebo f'terminu ta' telf fil-piż inizjali wara 12-il ġimgħa. Filwaqt li mhuwiex mistenni li dawk l-istudji jkunu twettqu f'konformità mal-istandards attwali, huwa importanti li jiġu eżaminati d-disinn u t-twettiq ta' dawk l-istudji, sabiex jiġu mifhuma l-qawwiet u l-inċertezzi fir-rigward tad-*data* dwar l-effikaċja. Il-limitazzjonijiet innotati qabel mill-PRAC fir-rigward ta' dawk il-provi jibqgħu validi, inkluż daqs żgħir tal-kampjun, deskrizzjoni fqira tal-popolazzjonijiet tal-provi u tal-konformità tat-trattament, ġbir tar-riżultati għall-popolazzjoni eteroġena (eż. f'termini tal-BMI u l-komorbidityajiet). Huwa nnotat ukoll li l-AHEG enfasizza n-nuqqas ta' *data* robusta biżżejjed minn provi kliniċi randomizzati li jqabblu t-telf fil-piż ma' trattament għal żmien qasir b'amfepramone kontra placebo.

Il-PRAC innota li filwaqt li l-akkwist mill-ġdid tal-piż mitluf osservat mal-waqfien tat-trattament mhuwiex mistenni, m'hemmx biżżejjed evidenza klinika biex tappoġġja d-dikjarazzjonijiet li hemm sitwazzjonijiet fejn it-trattament inizjali b'suppressant ta' aptit għal 3 xhur jista' jitqies ta' benefiċċju għal pazjent bl-obeżità, bħala parti minn programm komprensiv ta' telf fil-piż, jew jekk it-trattament bi prodott ieħor tal-obeżità għandu jitwaqqaf minħabba intolleranza, u b'mod partikolari m'hemm l-ebda *data* biex jiġi(u) identifikat(i) grupp(i) ta' pazjenti li jistgħu jieħdu tali benefiċċji. Ġie nnotat ukoll in-nuqqas ta' *data* fir-rigward tal-effettività ddikjarata ta' amfepramone f'pazjenti bi problemi biex jieklu, li se jkunu m'hegħa mill-amfepramone biex jibdew u jkomplu dieta bi ftit kaloriji u biex jitilfu piż b'bidliet fl-imġieba. Din il-fehma kienet kondiviża mill-AHEG.

B'mod ġenerali, ir-rilevanza klinika ta' trattament għal żmien qasir b'amfepramone tibqa' dubjuża.

Miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju

Il-PRAC innota li l-possibbiltà li jiġu introdotti aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju hija ġeneralment ivvalutata fuq bażi ta' każ b'każ. F'tali valutazzjoni, jitqiesu n-natura tat-tħassib dwar is-sigurtà fil-kuntest tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott, il-htieġa terapewtika għall-prodott, il-popolazzjoni fil-mira u l-azzjonijiet kliniċi meħtieġa, kif ukoll l-effettività, il-fattibbiltà u l-proporzjonalità potenzjali tal-miżuri kkunsidrati.

Il-PRAC irrifletta aktar fuq il-livell ta' sensibilizzazzjoni tat-tobba u tal-preskriventi dwar ir-riskji ta' amfepramone. Filwaqt li prodotti li fihom l-amfepramone ġew introdotti mill-ġdid fis-suq f'xi SM wara l-annullament tad-deċiżjoni tal-Kummissjoni tad-09.03.2000, il-letteratura medika ppubblikata minn dak iż-żmien qatt ma naqqset ir-riskji magħrufa sew tat-trattament b'amfepramone. Barra minn hekk sa mill-1996, irrispettivament mid-diskrepanzi minuri fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' dawn il-prodotti, ir-riskji importanti ġew deskritti fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti kollha li fihom l-amfepramone. Għalhekk, kwalunkwe suppożizzjoni li l-introduzzjoni mill-ġdid fis-suq kienet tiġi perċepita bħala rifjut ta' tħassib magħruf dwar is-sigurtà hija bla bażi. Barra minn hekk, kwalunkwe argument li l-kontraindikazzjonijiet kollha jkunu diffiċli biex it-tobba jimmemorizzaw mhuwiex sostnut, peress li diversi minnhom jiddeskrivu kundizzjonijiet relatati mat-tħassib ġenerali dwar is-sigurtà pulmonari, kardjovaskulari, ċerebrovaskulari u newropsikjatrika, li ilhom magħrufa għal din il-klassi ta' prodotti. Barra minn hekk, il-preskriventi mhumx mistennija li jiddependu biss mill-memorja meta jippreskrivu l-mediċini.

Meta jitqies il-livell ta' nuqqas ta' aderenza osservat fid-Danimarka, minkejja l-miżuri fis-seħħ, u l-ħtieġa għal trattament fit-tul għall-obeżità, il-PRAC żamm il-fehma tiegħu li l-emendi proposti għall-PI u l-komunikazzjoni ulterjuri tar-riskji magħrufa sew u l-miżuri assoċjati permezz ta' lista ta' kontroll għat-tabib u DHPC, ma jkollhomx impatt sinifikanti fuq id-drawwiet ta' preskrizzjoni u b'hekk jirriżultaw f'minimizzazzjoni tar-riskju suffiċjenti.

Il-PRAC qabel ukoll li t-tnaqqis propost fid-daqs tal-pakkett ma jikkontribwixxix biżżejjed biex jillimita t-tul tat-trattament peress li la jipprevjeni l-preskrizzjoni ta' diversi pakketti, u lanqas il-kisba tal-preskrizzjonijiet minn diversi tobbja, li huwa ta' tħassib partikolari fid-dawl tar-riskju stabbilit ta' dipendenza mid-droga. Il-PRAC innota wkoll il-livell ta' nuqqas ta' aderenza osservat fil-Ġermanja minkejja n-nuqqas ta' disponibbiltà tal-pakkett ta' 120 pillola.

Il-possibbiltà li jinkisbu preskrizzjonijiet minn diversi tobbja, flimkien mal-ħtieġa għal trattament fit-tul tal-obeżità, u l-potenzjal għad-dipendenza, kienu kkunsidrati wkoll li jfixxlu l-effettività possibbli tal-kard tal-pazjent proposta.

Il-PRAC iddiskuta wkoll il-possibbiltà li tiġi implimentata forma ta' sistema ta' provvista kkontrollata, madankollu meta jiġu kkunsidrati l-benefiċċji temporanji modesti tat-trattament għal żmien qasir b'amfepramone, din ma kinitx ikkunsidrata proporzjonata. Tqajjem ukoll tħassib dwar il-fattibbiltà tal-implimentazzjoni ta' tali programm.

B'mod ġenerali, il-PRAC żamm il-fehma tiegħu li ma setgħet tiġi identifikata l-ebda miżura fattibbli li tiżgura minimizzazzjoni effettiva biżżejjed tar-riskji assoċjati mat-trattament bi prodotti li fihom l-amfepramone, b'mod partikolari r-riskji ta' PAH, mard kardjovaskulari/ċerebrovaskulari u ta' dipendenza, abbuż u tolleranza.

F'dan il-kuntest, il-fatt li tiġi permessa verifika ulterjuri tan-nuqqas ta' effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti permezz ta' studji addizzjonali tkompli tpoġġi lill-pazjenti f'riskju ta' reazzjonijiet avversi serji, li ma kienx ikkunsidrat aċċettabbli.

Ħtieġa medika

Filwaqt li huwa rikonoxxut li d-disponibbiltà ta' għażliet ta' trattament differenti hija vantaġġ fi kwalunkwe qasam tal-mard inkluż għall-ġestjoni tal-piż, il-PRAC innota li l-linji gwida attwali tat-trattament għall-obeżità ma jsemmux l-amfepramone, u li f'dawn l-aħħar snin diversi farmakoloġiċi għall-ġestjoni tal-piż saru disponibbli fl-UE inkluż formulazzjonijiet orali. Il-PRAC ikkunsidra li r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone, ma tirriżultax fi ħtieġa medika mhux sodisfatta.

Konklużjoni dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju wara l-proċedura tar-rieżaminazzjoni

Fid-dawl tal-impossibbiltà li jiġu minimizzati biżżejjed ir-riskji assoċjati mat-trattament bi prodotti li fihom l-amfepramone, il-PRAC żamm il-konklużjoni tiegħu li r-riskji huma akbar mill-benefiċċji temporanji modesti ta' rilevanza klinika dubjuża ta' amfepramone bħala terapija addizzjonali għad-dieta, f'pazjenti b'obeżità u BMI ta' 30 kg/m² jew ogħla, li ma rrispondewx għal reġim xieraq għat-tnaqqis fil-piż waħdu.

Il-PRAC ma setax jidentifika l-kondizzjonijiet li, jekk jiġu ssodisfati fil-futur, juru bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti f'popolazzjoni tal-pazjenti definita. Konsegwentement, il-PRAC jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta mid-*data* tal-farmakovigilanza għal prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone.
- Il-PRAC irrieżamina d-*data* kollha disponibbli fir-rigward ta' thassib dwar is-sigurtà ta' mard pulmonari, kardijaku, ċerebrovaskulari, newropsikjatriku, id-dipendenza mid-droga u l-użu fit-tqala, kif ukoll l-effettività tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-sehħ fil-kuntest tal-effikaċja ta' amfepramone f'pazjenti b'obeżità. Dan kien jinkludi t-twegibiet ipprezentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) bil-miktub u matul l-Ispjegazzjonijiet Orali, ir-riżultati minn żewġ studji ta' osservazzjoni li saru fil-bażijiet tad-*data* tal-kura tas-saħħa Ġermaniżi u Daniżi, il-fehmiet espressi minn grupp ta' esperti indipendenti, kif ukoll ir-raġunijiet għar-rieżaminazzjoni pprezentati mill-MAHs.
- Il-PRAC, innota li l-istudji li jappoġġjaw l-effett ta' tnaqqis fil-piż ta' amfepramone kellhom limitazzjonijiet serji, u kkunsidra li r-rilevanza klinika tat-telf fil-piż modest u temporanju osservat b'amfepramone hija dubjuża fil-kuntest tal-htieġa għaż-żamma fit-tul tat-telf fil-piż għal pazjenti b'obeżità.
- Il-PRAC ikkonkluda li d-*data* disponibbli bħalissa ma tbiddilx ir-riskji li qabel kienu stabbiliti mis-CPMP, bħala riżultat ta' rieżami skont l-Artikolu 12 tad-Direttiva tal-Kunsill 75/319/KEE, li għandhom jiġu assoċjati mat-trattament b'amfepramone.
- Il-PRAC innota r-riżultati tal-istudji ta' osservazzjoni u l-informazzjoni minn rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq li juru livell inaċċettabbli ta' nuqqas ta' aderenza mal-miżuri attwali mmirati biex jimminimizzaw ir-riskji tat-trattament b'amfepramone f'pazjenti f'riskju ogħla li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi għal mediċina u r-riskji magħrufa li jidiedu mat-tul tat-trattament. Il-PRAC ikkunsidra li dan qajjem thassib importanti dwar is-saħħa pubblika.
- Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li dawk il-miżuri ma kinux effettivi biex jimminimizzaw b'mod adegwat ir-riskji tat-trattament b'amfepramone.
- Il-PRAC iddiskuta l-possibbiltà li jiġu implimentati aktar miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju u kkonkluda li l-ebda miżura fattibbli u proporzjonata ma tista' tiżgura minimizzazzjoni effettiva tar-riskji assoċjati mat-trattament bi prodotti li fihom l-amfepramone, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskji ta' ipertensjoni arterjali pulmonari, mard kardjovaskulari u ċerebrovaskulari u ta' dipendenza, abbuż u tolleranza.
- Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li r-riskji huma akbar mill-benefiċċji temporanji modesti ta' amfepramone bħala terapija addizzjonali għad-dieta, f'pazjenti b'obeżità u BMI ta' 30 kg/m² jew ogħla, li ma rrispondewx għal reġim xieraq għat-tnaqqis fil-piż waħdu.
- Barra minn hekk, il-PRAC ma setax jidentifika xi kondizzjoni, li s-sodisfazzjon tagħha juri bilanċ pożittiv bejn benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone f'popolazzjoni ta' pazjent definita.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone m'għadux favorevoli u, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, għandu jiġi revokat.

II-pożizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konkluzjoni ġenerali

Bħala konsegwenza, is-CMDh jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone m'għadux favorevoli. Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CMDh jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom l-amfepramone.