

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

In het kader van het periodieke veiligheidsverslag (PSUR) met betrekking tot de periode van 23 december 2005 tot 1 juni 2020 werden gevallen gemeld van ernstige hartklepaandoeningen, pulmonale hypertensie en off-labelgebruik (langere behandelduur en/of hogere dosis dan aanbevolen en gebruik tijdens de zwangerschap). In het licht van de bekende ernstige veiligheidsrisico's in verband met de betrokken therapeutische groep, gaven deze meldingen aanleiding tot ernstige bezorgdheid over de doeltreffendheid van de bestaande risicobeperkende maatregelen en was het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van oordeel dat er reden bestond tot verder onderzoek van alle beschikbare gegevens met betrekking tot zowel de veiligheid als de werkzaamheid van producten die amfepramon bevatten. Gezien de onzekerheid over de klinische relevantie van de bescheiden werkzaamheid van de kortdurende behandeling van obesitas met producten die amfepramon bevatten, trok het Roemeense geneesmiddelenbureau (ANMDMR) op grond van de voornoemde ernstige veiligheidsrisico's aan de bel om de baten-risicoverhouding van de betrokken geneesmiddelen aan de orde te stellen.

Naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking heeft Roemenië op 25 januari 2021 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG ingeleid en het PRAC verzocht de gevolgen van de hierboven bedoelde bedenkingen voor de baten-risicoverhouding van amfepramon bevattende geneesmiddelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft op 27 oktober 2022 een aanbeveling vastgesteld, die op 7 november 2022 werd herzien en vervolgens is beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Amfepramon behoort tot de farmacotherapeutische groep 'centraal werkende anti-obesitasmiddelen (ATC-code: A08AA03)'. Het is een sympathomimeticum met indirecte werking, dat wordt ingedeeld in de groep van de anorexigenen. In de Europese Unie is het middel momenteel geregistreerd in Denemarken, Duitsland en Roemenië, als aanvullende therapie in combinatie met een dieet voor volwassenen en kinderen vanaf 12 of 15 jaar die lijden aan obesitas, een BMI (bodymassindex – een maatstaf voor het gewicht van personen ten opzichte van hun lengte) hebben van 30 kg/m² of hoger en niet reageren op een passend gewichtsbeperkend regime als monotherapie.

Obesitas is een chronische levenslange stofwisselingsziekte, waarvan de behandeling gebaseerd is op gedragsveranderingen, dieet en lichaamsbeweging, met of zonder farmacotherapie of bariatrische chirurgie, gericht op het verliezen van gewicht en het verminderen van risicofactoren. De voornaamste doelstellingen van gewichtsbeheersing zijn het verlagen van het lichaamsgewicht en het handhaven van een lager lichaamsgewicht om cardiovasculaire (CV), metabolische en algemene gezondheidsvoordelen te behalen.

Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens in overweging genomen met betrekking tot de veiligheidsrisico's van het middel – pulmonale, cardiale, cerebrovasculaire en neuropsychiatrische ziekten, geneesmiddelafhankelijkheid en gebruik tijdens de zwangerschap – en de doeltreffendheid van de geldende risicobeperkende maatregelen in het kader van de werkzaamheid van amfepramon. Het ging daarbij om niet-klinische en klinische gegevens, gegevens afkomstig van spontane meldingen en gegevens uit de literatuur, maar ook om resultaten van twee onderzoeken waarbij werd gebruikgemaakt van gegevens uit de eerstelijnszorg in respectievelijk Duitsland (uitgevoerd door het EMA) en Denemarken (uitgevoerd door het gegevensanalysecentrum van het Deense

geneesmiddelenbureau (DAC)). Ook de standpunten van een groep onafhankelijke deskundigen (ad-hocgroep van deskundigen (AHEG)) werden in overweging genomen.

Het PRAC merkte op dat de beschikbare werkzaamheidsonderzoeken wijzen op een bescheiden kortdurende gewichtsvermindering (een gemiddeld verschil van 3,8 % in initieel gewichtsverlies) na twaalf weken bij gebruik van amfepramon ten opzichte van placebo. Deze onderzoeken hebben echter ernstige beperkingen. Ondersteund door de AHEG was het PRAC van oordeel dat er een gebrek bestond aan gegevens uit gerandomiseerde klinische onderzoeken waarbij de werking van een twaalf weken durende behandeling met amfepramon wat betreft gewichtsverlies werd beoordeeld ten opzichte van placebo. Er werd opgemerkt dat de beschikbare gegevens niet voldeden aan de huidige criteria voor het aantonen van de werkzaamheid van geneesmiddelen die voor gewichtsbeheersing worden gebruikt. Hoewel na een twaalf weken durende behandeling met amfepramon gewichtsverlies kan worden bereikt, blijkt uit de beperkte beschikbare gegevens bovendien dat het gewicht na stopzetting van de behandeling weer toeneemt. De gegevens duiden er derhalve op dat de behandeling op lange termijn mogelijk geen klinisch voordeel oplevert voor het lichaamsgewicht in het kader van een anti-obesitasprogramma. Het PRAC en de AHEG achtten de klinische relevantie van het marginale en tijdelijke gewichtsverlies dat bij amfepramon werd waargenomen twijfelachtig gezien de noodzaak om gewichtsverlies op lange termijn te handhaven bij patiënten met obesitas. Ze merkten verder op dat amfepramon in de huidige behandelrichtsnoeren voor obesitas niet wordt genoemd.

De AHEG erkende dat er behoefte bestaat aan aanvullende obesitasbehandelingen bij volwassenen. Enkele deskundigen zijn dan ook van oordeel dat er situaties en omstandigheden denkbaar zijn waarin kortdurende behandeling met amfepramon, in combinatie met een dieet, lichaamsbeweging en veranderingen in de levensstijl, kan leiden tot initieel gewichtsverlies, waardoor patiënten met obesitas de nodige motivatie krijgen om deze veranderingen in hun levensstijl of andere behandelingen ter handhaving van hun gewichtsafname vol te houden. De AHEG kon echter geen patiëntenpopulatie afbakenen waarvoor een dergelijke behandeling bijzonder voordeel kon opleveren of waarvoor amfepramon aan een anderszins on vervulde behoefte zou voldoen. De deskundigen merkten op dat er sinds amfepramon verschillende andere behandelopties beschikbaar zijn gemaakt, die zijn gebaseerd op gegevens van goed opgezette klinische proeven waaruit een significant klinisch relevant gewichtsverlies en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel naar voren kwamen. Sommige van deze behandelingen zijn ook geschikt voor patiënten met obesitas die CV-risicofactoren vertonen.

In 1996 concludeerde het Comité voor farmaceutische specialiteiten (CPMP) van het Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (EMEA) (later vervangen door respectievelijk het CHMP en het EMA) naar aanleiding van de uitkomst van een beoordeling krachtens artikel 12 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad dat een epidemiologisch onderzoek had aangetoond dat anorectische inname een risicofactor vormt die een rol speelt bij de ontwikkeling van pulmonale arteriële hypertensie en dat het gebruik van anorectica sterk in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op deze bijwerking. Verder werd geconcludeerd dat langdurige behandeling verband houdt met een risico op farmacologische tolerantie, afhankelijkheid en ontwenningsyndroom. Gezien deze ernstige veiligheidsrisico's werd de duur van de behandeling beperkt tot vier tot zes weken en zeker niet langer dan drie maanden. De indicatie werd ook beperkt tot aanvullende therapie in combinatie met een dieet voor obesitaspatiënten met een BMI van $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ die niet reageren op een passend gewichtsbeperkend regime als monotherapie. Er werd voorzien in contra-indicaties in geval van pulmonale arteriële hypertensie, ernstige arteriële hypertensie, cardio- of cerebrovasculaire aandoeningen, psychische stoornissen, waaronder anorexia nervosa en depressie, neiging tot drugsmisbruik en bekend alcoholisme evenals gebruik in combinatie met andere centraal werkende anorectische middelen (ook vanwege het verhoogde risico op mogelijk fatale pulmonale arteriële hypertensie).

Het PRAC wees erop dat de resultaten van het DAC-onderzoek duiden op een hoger risico op pulmonale hypertensie (PH), waaronder pulmonale arteriële hypertensie (PAH), en hartziekten bij patiënten die met amfepramon worden behandeld ten opzichte van het controlecohort. Verder stierven er in vergelijking met de controlegroep meer patiënten die met amfepramon werden behandeld aan hartziekten (waarbij myocardinfarct de belangrijkste doodsoorzaak was).

Er werd erkend dat deze resultaten waren verkregen in groepen die niet naar BMI waren ingedeeld. Aangezien obesitas een risicofactor is voor sommige subtypen van pulmonale hypertensie en hartziekten, werd een subgroepanalyse uitgevoerd met behulp van ICD-codes die representatief werden geacht voor obesitas. Zoals ook werd opgemerkt door de onafhankelijke deskundigen die tijdens de procedure werden geraadpleegd, is het echter van belang dat obesitas geen bekende risicofactor vormt voor PAH. In deze analyse werd tussen de twee cohorten geen statistisch verschil waargenomen wat betreft de risico's op PH, waaronder PAH, en hartziekte. Er werd ook een subgroepanalyse uitgevoerd in een subgroep van patiënten met comorbiditeiten. De resultaten hiervan varieerden, met een aantal uiteenlopende verhoudingen die evenwel niet statistisch significant waren. Het PRAC was van oordeel dat deze analyses beperkt waren vanwege de kleine steekproefomvang van de subgroepen, maar ook vanwege het feit dat de subgroepen waarschijnlijk niet representatief waren en anderszins verstoord konden zijn. Met name voor de subgroep van patiënten met een ziekenhuisdiagnose van obesitas of comorbiditeiten zijn de gegevens naar verwachting onvolledig, aangezien obesitas, hypercholesterolemie of diabetes vaak buiten het ziekenhuis worden gediagnosticeerd en alleen een code krijgen toegewezen als dit relevant is voor de ziekenhuisopname. Daarom was het PRAC van oordeel dat voorzichtigheid moest worden betracht bij het extrapoleren van deze resultaten naar het gehele cohort van patiënten die met amfepramon worden behandeld.

Daarnaast werden cohorten geanalyseerd in een subgroep van patiënten die andere medicatie voor gewichtsverlies gebruikten, d.w.z. efedrine, orlistat, dexfenfluramine, als verdere vervangende graadmeter voor obesitas. Naar verwachting is er bij deze analyse geen sprake van het voornoemde probleem met betrekking tot de volledigheid van de diagnosecode en ook al werden alleen gegevens over voorgeschreven geneesmiddelen verzameld, beschouwde het PRAC dit als de meest betrouwbare gegevensset van alle subgroepanalyses. De analyses bieden geen ondersteuning voor de stelling dat obesitas een grote verstorende variabele zou zijn.

Gezien de vastgestelde beperkingen en aangezien het geen bevestigend onderzoek betrof, kon niet worden verwacht dat het onderzoek de risico's statistisch zou kunnen bevestigen. De meeste puntschattingen liggen echter hoger dan 1. Daarom achtte het PRAC het onwaarschijnlijk dat de bevindingen aan toeval konden worden toegeschreven. Over het geheel genomen was het PRAC, tegen de achtergrond van het bekende risico op PAH bij gebruik van anorectica, van oordeel dat de resultaten de ernst van de bedenkingen over amfepramon verder ondersteunden en wezen op een persistent risico ondanks de in 1996 ingevoerde maatregelen.

In het DAC-onderzoek werd ook vastgesteld dat gebruik van amfepramon vóór of tijdens de zwangerschap verband hield met cardiomyopathie bij de geboorte en, wanneer het middel voorafgaand aan de zwangerschap werd gebruikt, met geboortefwijkingen in het algemeen. Het effect van obesitas als verstorende variabele in deze analyse is echter niet beoordeeld.

Ondanks de verwachte onderrapportage is sinds de invoering van de risicobeperkende maatregelen een relevant aantal gevallen gemeld die de bekende veiligheidsrisico's in verband met pulmonale, cardiale, cerebrovasculaire en neuropsychiatrische aandoeningen bevestigen en erop lijken te wijzen dat de risico's niet afdoende zijn beheerst. Dit standpunt werd ook gedeeld door de AHEG. Gegevens die sinds 1996 uit de literatuur naar voren zijn gekomen, bevestigen dat het risico op PAH toeneemt bij een langere behandelduur, in ieder geval voor fenfluramine. Het PRAC concludeerde dat deze gegevens, in combinatie met gegevens uit meldingen, de literatuur en het DAC-onderzoek, de

relevantie van dit klasse-effect voor sympathomimetische anorectica – waaronder amfepramon – bevestigden.

De twee onderzoeken op basis van gegevens uit de eerstelijnszorg in Denemarken en Duitsland hebben, ondanks de erkende beperkingen, een onaanvaardbaar niveau van niet-naleving van de geldende risicobeperkende maatregelen aangetoond. In beide onderzoeken werd een onaanvaardbaar aantal gevallen van gebruik gedurende meer dan drie maanden vastgesteld (13,6 % en ongeveer 12 %), terwijl de tijdsbeperkende maatregel van cruciaal belang is om het risico op PAH en het risico op afhankelijkheid minimaal te houden. Uit spontane meldingen kwam naar voren dat het middel in combinatie met andere centraal werkende anorectische middelen wordt gebruikt en aan patiënten wordt gegeven met een neiging tot drugsmisbruik en bekend alcoholisme, waardoor patiënten ook een groter risico op respectievelijk PAH en afhankelijkheid lopen. Patiënten die in het verleden hebben geleden aan cardiovasculaire aandoeningen, ernstige arteriële hypertensie of psychische stoornissen, of daar momenteel aan lijden, lopen een groter risico op het ontwikkelen van gerelateerde bijwerkingen. Het is daarom ook zorgwekkend dat in het onderzoek op basis van gegevens uit Duitsland bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen gebruik van het middel werd vastgesteld door ongeveer 4 % – of 26-30 % wanneer ook het gebruik bij patiënten met hypertensie wordt meegeteld (ernstige hypertensie is een contra-indicatie) – en er ook gevallen werden gemeld bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen en psychische stoornissen. In het onderzoek met gegevens uit Denemarken werd een gebruik van 1,5 % waargenomen bij zwangere vrouwen (waarvan, na 1997, 9 % tijdens het tweede en derde trimester), ondanks het feit dat amfepramon niet tijdens de zwangerschap mag worden gebruikt, aangezien gevaar voor het ongeboren kind niet kan worden uitgesloten.

Gezien het significante niveau van niet-naleving van de geldende risicobeperkende maatregelen concludeerde het PRAC dat deze maatregelen niet doeltreffend waren om de risico's in verband met de behandeling met producten die amfepramon bevatten afdoende te beheersen.

Rekening houdend met de standpunten van de AHEG overwoog het PRAC de mogelijkheid om wijzigingen in de productinformatie aan te brengen, voorlichtingsmateriaal in te voeren (zoals een checklist voor voorschrijvers en een patiëntenkaart), verpakkingen met tabletten voor een behandeling langer dan dertig dagen uit de handel te halen en te adviseren om het op nationaal niveau onmogelijk te maken herhaalrecepten en elektronische voorschriften aan te vragen, teneinde het bewustzijn van de risico's en de daarmee samenhangende risicobeperkende maatregelen te vergroten en ervoor te zorgen dat patiënten regelmatig hun arts raadplegen zodat deze de geschiktheid van de behandeling met amfepramon opnieuw kan beoordelen. Het PRAC was echter van oordeel dat de risico's in verband met de behandeling met amfepramon en de daarmee samenhangende risicobeperkende maatregelen reeds lang algemeen bekend zijn in de medische gemeenschap, zoals weergegeven in de medische en wetenschappelijke literatuur. Daarom was het PRAC van mening dat verdere communicatie over bekende informatie geen wezenlijk effect zou hebben op het voorschrijfgedrag. Verder merkte het PRAC op dat de momenteel beschikbare verpakkingen weliswaar een maximale behandelduur van vier maanden met daaropvolgende voorschriften mogelijk maken, maar dat de overschrijding van de periode van één maand niet de drijvende kracht voor langdurig gebruik leek te zijn gezien de waargenomen gebruikspatronen. Bovendien zou een beperking van de verpakkingsgrootte patiënten niet beletten voorschriften van meerdere artsen te verkrijgen, met name gezien het risico op geneesmiddelenafhankelijkheid. Een andere waarschijnlijke reden voor het waargenomen langer dan aanbevolen gebruikspatroon, ligt besloten in de chronische aard van obesitas, die langdurige behandeling noodzakelijk maakt. Daarom streven patiënten en voorschrijvers er mogelijk naar de behandeling te verlengen gedurende een periode die de goedgekeurde periode van drie maanden overschrijdt. Het potentieel voor afhankelijkheid en de noodzaak van een langdurige behandeling van obesitas worden daarom beide beschouwd als belangrijke beperkende factoren voor de

doeltreffendheid van aanvullende risicobeperkende maatregelen. Het PRAC heeft ook de mogelijkheid besproken om een programma voor gecontroleerde toegang in te voeren, in de vorm van een gecontroleerd leveringssysteem. Sommige lidstaten uitten echter hun bezorgdheid over de haalbaarheid van een dergelijk programma, gezien de diversiteit van de professionele zorgverleners die betrokken zijn bij het voorschrijven en leveren van amfepramon. Met het oog op de bescheiden tijdelijke werkzaamheid van amfepramon was het PRAC tot slot van mening dat het opleggen van een dergelijk programma voor deze behandeling niet evenredig zou zijn.

Over het geheel genomen kon het PRAC geen haalbare maatregelen bedenken die een doeltreffende beperking van de risico's in verband met de behandeling met amfepramonproducten – met name de risico's op PAH en cardio-/cerebrovasculaire ziekte en afhankelijkheid, misbruik en tolerantie – zouden waarborgen.

Gezien de onmogelijkheid om de risico's in verband met de behandeling met producten die amfepramon bevatten voldoende te beperken concludeerde het PRAC derhalve dat de risico's groter zijn dan de bescheiden tijdelijke voordelen, met een twijfelachtige klinische relevantie, van amfepramon als aanvullende therapie in combinatie met een dieet voor obesitaspatiënten met een BMI van 30 kg/m² of hoger die niet reageren op een passend gewichtsbeperkend regime als monotherapie.

Het PRAC wees ook op het standpunt van de AHEG dat het verzamelen van veiligheidsgegevens over de lange termijn (twee jaar) via het opzetten van registers zou kunnen bijdragen aan het wegnemen van veiligheidsrisico's met betrekking tot CV-ziekten en PAH, en is nagegaan of verder onderzoek aanvullend bewijs zou kunnen leveren om de werkzaamheid en veiligheid van amfepramon verder te karakteriseren. In het licht van de vastgestelde veiligheidsrisico's, met name in verband met een gebruik van langer dan drie maanden, werd het echter niet haalbaar geacht voorwaarden vast te stellen om de veiligheid van patiënten onder controle te houden in een langlopende klinische proef die aan de huidige normen voldoet. Zelfs onder de gecontroleerde omstandigheden van een klinische proef, waarbij patiënten nauwlettend kunnen worden gevolgd, is het twijfelachtig of bijwerkingen in verband met amfepramon, zoals een beroerte of afhankelijkheid, kunnen worden voorkomen. Om het risico op een ernstig CV-voorval (MACE) uit te sluiten, zijn echter wel grootschalige onderzoeken nodig. Verder is het onwaarschijnlijk dat PAH in klinische onderzoeken wordt herkend, gezien de zeldzaamheid ervan. Bovendien zouden niet-interventionele veiligheidsonderzoeken niet de benodigde gegevens kunnen genereren om een positieve baten-risicoverhouding aan te tonen, vooral wegens de beperkte beschikbaarheid van verdere databases en het soort geregistreerde gegevens (bijv. gebrek aan gegevens over BMI). Daarom kon het PRAC geen voorwaarden aanwijzen die bij naleving een positieve baten-risicoverhouding zouden aantonen voor deze producten in een omschreven patiëntenpopulatie.

Het PRAC doet derhalve de aanbeveling tot intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die amfepramon bevatten.

Heronderzoeksprocedure

Na de vaststelling van de aanbeveling van het PRAC in juni 2022 verzochten de vergunninghouders Artegodan en Temmler Pharma om een heronderzoek van deze aanbeveling betreffende de verwijzing uit hoofde van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor producten die amfepramon bevatten.

Het PRAC bestudeerde de gedetailleerde redenen die in het kader van deze heronderzoeksprocedure zijn ingediend door de vergunninghouders, evenals de wetenschappelijke gegevens die daaraan ten grondslag liggen (zoals hieronder besproken).

Veiligheid

Risico op pulmonale hypertensie/PAH en hartklepaandoeningen in de literatuur en spontane meldingen

Met betrekking tot gegevens uit de literatuur was het PRAC van oordeel dat in het SNAP-onderzoek (het na 1996 gepubliceerde epidemiologische onderzoek onder patiënten die met amfepramon werden behandeld, waarbij werd vastgesteld dat het risico op PAH een klasse-effect was voor anorectica, waaronder amfepramon) onvoldoende patiënten waren opgenomen die met amfepramon werden behandeld (vijf of minder in elke groep) om specifiek voor deze producten een risico op PAH te kunnen vaststellen (Rich, 2000)³. Verder was op basis van het IPPHS-onderzoek reeds vastgesteld dat het risico op PAH toeneemt bij patiënten die gedurende meer dan drie maanden met anorectische geneesmiddelen worden behandeld. In het SNAP-onderzoek werd alleen een vergelijking gemaakt tussen cumulatieve behandelduren van meer dan zes maanden enerzijds en minder dan zes maanden anderzijds, en werd aanvullend bewijs gevonden voor het toenemende PAH-risico naarmate de anorectische behandeling langer duurt. Daarom biedt dit recentere onderzoek (SNAP) geen garanties met betrekking tot het risico op PAH bij gebruik van amfepramon in het algemeen of met betrekking tot cumulatief gebruik gedurende minder dan zes maanden. Daarnaast werd het gepubliceerde casusverslag van PAH bij een patiënt met een BMPR2-mutatie maar zonder andere risicofactoren geacht een mogelijk additief effect van amfepramon bij de ontwikkeling van PAH bij patiënten die dergelijke mutaties dragen te ondersteunen.

Met betrekking tot spontane meldingen wordt erkend dat een klein aantal gevallen van PH en VHD is gemeld, maar dit is niet onverwacht. PAH is een zeldzame aandoening waarvoor de diagnose vaak wordt uitgesteld vanwege niet-specifieke symptomen en tekenen (die bijvoorbeeld vaak ten onrechte worden toegeschreven aan de leeftijd of andere medische aandoeningen). Verder kan de mogelijk lange tijd tot het optreden van PAH, in combinatie met de comorbiditeiten en andere gebruikte geneesmiddelen (waaronder voor gewichtsverlies) in die patiëntenpopulatie, het vaststellen van een verband met behandeling met amfepramon in de weg staan; het ontbreken van gevallen die worden beoordeeld als zeker verband houdend met amfepramon is dus niet onverwacht. In dit verband wordt gewezen op het aantal vastgestelde gevallen in verband met pulmonale hypertensie (14) bij gebruik van amfepramon, waaronder de gevallen die sinds 1996 zijn gemeld (12). Evenzo wordt door geneesmiddelen geïnduceerde VHD voornamelijk gediagnosticeerd op basis van echocardiografische veranderingen, aangezien klinische symptomen vertraagd worden waargenomen, wat gezien de bovengenoemde kenmerken van de patiëntenpopulatie en de aanbevolen behandelduur de identificatie van verdachte geneesmiddelen kan belemmeren. Hoewel op basis van het tot dusver beschikbare bewijs een causaal verband tussen VHD en amfepramon niet kan worden uitgesloten of bevestigd, wordt erop gewezen dat vastgestelde gevallen in verband met VHD (23) het vaakst werden gemeld na 2000 (18), toen dit punt van zorg het onderwerp was van een EU-beoordeling. Daarom blijft VHD een ernstig potentieel veiligheidsrisico.

Bovendien zijn deze gegevensbronnen vanwege de beperking van spontaan gemelde gegevens, waaronder onderrapportage, niet bruikbaar bij het beoordelen van incidenties van bijwerkingen en niet toereikend om het ontbreken van bepaalde veiligheidsrisico's te bevestigen.

Vanuit mechanistisch oogpunt herhaalde het PRAC zijn standpunt dat, hoewel het onwaarschijnlijk wordt geacht dat ethcathinon een activiteit op de 5-HT_{2B}-receptor uitoefent, de klinische relevantie van deze bevinding onduidelijk is, aangezien de betrokkenheid van andere biologische routes een mogelijkheid blijft, zoals in de literatuur wordt aangetoond. Hoewel de kennis van mechanismen die leiden tot het optreden van PAH en VHD in de loop der jaren is toegenomen, zijn de ingediende niet-

³ Rich S., Rubin L., Walker A.M., 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.

klinische gegevens onvoldoende om een causaal verband tussen amfepramon en PH/PAH, of een mogelijk causaal verband tussen amfepramon en VHD, uit te sluiten.

Het PRAC was het ermee eens dat de farmacologische werking van fenfluramine en amfepramon niet identiek is en dat effecten die voornamelijk bij gebruik van fenfluramine worden waargenomen, daarom niet rechtstreeks kunnen worden geëxtrapoleerd naar amfepramon in termen van een specifiek farmacologisch mechanisme. Gezien de verzamelde veiligheidsgegevens die specifiek betrekking hebben op amfepramon in het kader van de bedenkingen in verband met deze groep van geneesmiddelen, waaronder andere sympathomimetische middelen (bijv. fenylpropanolamine), blijven de bedenkingen die naar voren kwamen als uitkomst van de beoordeling in 1996 echter bestaan.

Risico op PAH en cardiovasculaire aandoeningen in de onderzoeken in Duitse en Deense databases

Het PRAC nam de resultaten van twee observationele onderzoeken in Duitse en Deense zorgdatabases in aanmerking. Retrospectieve analyses van gegevens uit bestaande databases, zoals elektronische zorgdatabases, zijn belangrijke instrumenten voor de evaluatie van veiligheidsrisico's in een observationele setting. Toch bestaan er ook een aantal beperkingen en uitdagingen voor dergelijke analyses. Deze moeten per geval worden bekeken, afhankelijk van de ziektesituatie, de beschikbare gegevens en het doel van het uitgevoerde onderzoek.

De resultaten van het uitgevoerde observationele onderzoek in de Duitse zorgdatabase wezen er niet op dat patiënten die met amfepramon startten een hogere incidentie hadden van de geselecteerde CV-uitkomstvoorvallen dan patiënten die met orlistat startten. Het betrof echter een beschrijvend onderzoek dat beperkt was tot niet-fatale uitkomsten. Zelfs als verstoring door indicatie kan worden verminderd door middel van een vergelijking met orlistat, kunnen resterende verstoringen de resultaten nog steeds vertekenen vanwege verschillen in patiëntkenmerken, waarvoor onvoldoende correcties werden toegepast. Deze resultaten worden aangeduid als ruwe incidentiepercentages, terwijl amfepramon is gecontra-indiceerd bij een aantal aandoeningen, waaronder aandoeningen die verband houden met onderliggende cardiovasculaire ziekten. Dit is niet het geval voor orlistat, waardoor patiënten die orlistat toegediend kregen mogelijk een hoger risico op CV-voorvallen liepen. De patiënten die met orlistat werden behandeld, waren ouder dan de patiënten die met amfepramon werden behandeld (een gemiddeld en mediaan verschil van ongeveer zes jaar) en er kan sprake zijn van obesitas of andere belangrijke verschillen in patiëntkenmerken waarmee geen rekening werd gehouden. Daarom lijkt deze analyse belangrijke beperkingen te hebben. Op basis van de resultaten kunnen de CV- (of PAH-)risico's in verband met amfepramon niet worden weerlegd.

In het patiënt-controleonderzoek waarin het gebruik van amfepramon in de Deense zorgdatabase werd geanalyseerd, werd een hoger risico op PH, waaronder PAH, en op hartaandoeningen waargenomen in het cohort van patiënten die met amfepramon werden behandeld ten opzichte van het controlecohort waaraan dat geneesmiddel nooit werd voorgeschreven. Om informatie te verschaffen over mogelijke verstoring door BMI, een risicofactor voor sommige subtypen van PH en hartaandoeningen maar geen bekende risicofactor voor PAH, werden subgroepanalyses uitgevoerd met behulp van beschikbare variabelen die als vervangende graadmeter voor BMI werden beschouwd. Deze omvatten een diagnose voor ziekenhuisopname wegens obesitas, bepaalde comorbiditeiten en het gebruik van andere geneesmiddelen voor gewichtsverlies. Hoewel in de subgroepanalyses met patiënten die andere geneesmiddelen namen voor gewichtsverlies een OR van > 1 werd waargenomen in de amfepramon-groep die wees op een verhoogd risico op PH, waaronder PAH (al werd geen statistische significantie bereikt), werden in de andere subgroepanalyses geen verhoogde risico's op PH, waaronder PAH en hartziekte, vastgesteld. De beperkingen van deze subgroepanalyses werden echter benadrukt, waaronder de kleine steekproefomvang en mogelijke selectievertekening van de subgroepen die werden gediagnosticeerd met obesitas of geassocieerde comorbiditeiten, waarvan de ernst en de duur

ook niet in aanmerking werden genomen. Het is twijfelachtig of alle variabelen die voor de subgroepanalyses werden gebruikt, (gelijkwaardige) vervangende graadmeters voor BMI zijn en dus een passende selectie van mogelijke versturende variabelen zijn. Verder wordt opgemerkt dat in dit onderzoek alleen patiënten waren opgenomen die tijdens de follow-upperiode nog in leven waren. Dit leidde waarschijnlijk tot een zogenaamde *immortality bias*, een probleem bij de interpretatie van vergelijkende analyses. In dit geval zou dat ertoe kunnen leiden dat de risico's in verband met amfepramon worden onderschat. Een verdere beperking met betrekking tot de resultaten voor hartaandoeningen zijn de gebruikte diagnosecodes, die ongewogen en gezamenlijk gebruikt mogelijk te ruim waren om betrouwbare resultaten te verkrijgen.

Er werd geen significant verschil waargenomen bij een vergelijking van het risico op voorvallen in verband met de behandeling met amfepramon gedurende minder of meer dan negentig dagen, met uitzondering van het risico op hartaandoeningen, wanneer de volledige periode in aanmerking werd genomen. Deze vergelijking moet echter zorgvuldig worden geïnterpreteerd in het licht van mogelijke versturende variabelen en de voorzichtige definitie van de behandelperiode, waarbij langdurig gebruik waarschijnlijk werd onderschat, wat dus van invloed kan zijn geweest op de resultaten. Bovendien werd de cumulatieve gebruiksduur niet in aanmerking genomen.

Gezien de vastgestelde beperkingen en aangezien het geen bevestigend onderzoek betrof, kon niet worden verwacht dat het onderzoek de risico's statistisch zou kunnen bevestigen. Om dezelfde redenen is het op basis van deze gegevens niet mogelijk deze risico's af te wijzen. Het is algemeen bekend dat het ontbreken van statistische significantie met betrekking tot een getest verband geen bewijs is van het ontbreken van een verband. Dit is vooral van belang bij veiligheidseindpunten. Daarom wordt de bewering dat het verdwijnen van een significant verband na stratificatie moet leiden tot verwerping van het vermoeden van causaliteit niet aanvaard. Aangezien de meeste puntschattingen voor PH, waaronder PAH, hoger liggen dan 1, bleef het PRAC van oordeel dat de bevindingen waarschijnlijk niet aan toeval kunnen worden toegeschreven. De conclusie bleef gehandhaafd dat over het geheel genomen, tegen de achtergrond van het bekende risico op PAH bij gebruik van anorectica, de resultaten de ernst van de bedenkingen over amfepramon verder ondersteunden en wezen op een persistent risico ondanks de in 1996 ingevoerde maatregelen.

Niet-naleving van de productinformatie

Het PRAC deelde de opvatting dat er gevallen waren vastgesteld op basis van spontane meldingen waaruit potentieel schadelijk off-labelgebruik van amfepramon bleek.

Het uitgevoerde observationele onderzoek in de Duitse zorgdatabase wijst op aanhoudende niet-naleving van de productinformatie bij gebruik van het middel. Het percentage daarvan lag de afgelopen jaren rond 12 %. De behandelduur werd geschat op basis van de voorgeschreven dagelijkse dosis of, indien beschikbaar, het aantal tabletten in de verpakking voor de specifieke formulering en het aantal voorgeschreven verpakkingen. Erkend wordt dat in deze analyse voor de meeste patiënten het aantal tabletten per dag ontbrak. Voor deze patiënten werd het mediane aantal tabletten (één tablet per dag) geïmputeerd. Terwijl ongeveer een derde van de amfepramonformuleringen die sinds 1998 in Duitsland worden verkocht tabletten van 25 mg zijn, driemaal daags in te nemen, was hiervan volgens het onderzoek in werkelijkheid sprake bij minder dan 3 % van de voorschriften. Het risico op overschatting van de behandelduur was dus laag bij deze imputatie. Sommige gevoeligheidsanalyses werden uitgevoerd met het maximale aantal tabletten per dag in de gegevensset, hoewel de gegevens er niet op wijzen dat dit een vaak gebruikte dosering is. De behandelduur werd dus ruim onderschat. Bij een analyse van de 'continue behandelduur' werden verschillende voorschriften aan dezelfde periode toegerekend als er een maximale pauze van 365 dagen tussen de voorschriften lag. Deze resultaten vertelden het PRAC derhalve vooral iets over intermitterend gebruik gedurende langere

perioden; het is opmerkelijk dat 39,5 % van de patiënten amfepramon verschillende jaren met tussenpozen gebruikte. Over het geheel genomen bleef het PRAC bij zijn standpunt dat, hoewel er sprake was van beperkingen, deze niet worden geacht een significant effect te hebben op de gegevens, die valide blijven voor de waargenomen populatie, met het aangestipte voorbehoud.

In dit onderzoek nam het absolute aantal met amfepramon behandelde patiënten met een voorgeschiedenis van CV-aandoeningen gedurende de onderzochte periode toe. Tot slot hebben de technische beperkingen van de follow-up van patiënten in de database mogelijk geleid tot een onderschatting van de behandelduur of de aanwezigheid van een voorgeschiedenis van de geselecteerde voorvallen.

In het DAC-onderzoek wordt ook gemeld dat na de invoering van de risicobeperkende maatregelen in 1996 13,6 % van de patiënten langer dan de maximale gebruiksduur met amfepramon werd behandeld, tegenover 14,9 % gedurende het hele onderzoek. In dit onderzoek werden twee ingewisselde voorschriften toegerekend aan dezelfde behandelperiode wanneer er een buffer van maximaal één week lag tussen de laatste tablet van een voorschrift en het moment dat het volgende voorschrift werd ingewisseld, wat werd beschouwd als een ongebruikelijk voorzichtige benadering die wellicht leidt tot willekeurige scheiding van aan elkaar gekoppelde behandelperiodes. Deze cijfers werden daarom geacht de niet-inachtneming van de maximaal aanbevolen behandelduur waarschijnlijk te onderschatten. De interpretatie van herhaalde behandelperiodes die worden onderbroken door korte perioden, moet ook worden bekeken vanuit het oogpunt van veiligheid. Dit wordt geïllustreerd door het feit dat personen vaak meer dan één behandelperiode hebben (gemiddeld aantal behandelingen per persoon: 4,6, mediaan: 2) en dat de mediane tijd tussen alle behandelperiodes 39 dagen bedraagt.

In dit onderzoek werd ook gebruik tijdens de zwangerschap gemeld (1,5 %, waarvan 9 % tijdens het tweede en derde trimester na 1997), terwijl deze producten niet mogen worden gebruikt tijdens de zwangerschap, aangezien een risico voor het ongeboren kind niet kan worden uitgesloten.

Er werd opgemerkt dat de analyse was gebaseerd op het aantal ingewisselde voorschriften en dat daarbij niet werd gekeken of de verstrekte tabletten werden ingenomen. Dit is een veelvoorkomende onzekerheid bij dit soort analyses. Met het oog op andere aspecten van de onderzoeksopzet, zoals de gehanteerde voorzichtige definitie van de behandelperiode, wordt dit echter van beperkte invloed geacht en bleef het PRAC bij zijn standpunt dat de mate van gebruik langer dan de aanbevolen behandelduur in ieder geval onderschat wordt.

Het PRAC deelde de opvatting dat de omvang van off-labelgebruik altijd moet worden beoordeeld in het kader van de risico's waarmee het in verband kan worden gebracht. Het PRAC merkte op dat een beoordeling van de CV- en PH/PAH-risico's als gevolg van niet-naleving van de productinformatie bij gebruik van het middel in deze twee observationele onderzoeken niet mogelijk was, deels vanwege belangrijke gegevens met betrekking tot patiëntkenmerken. Deze risico's als gevolg van off-labelgebruik kunnen op basis van deze gegevens dus niet verder worden bevestigd of weerlegd. Deze risico's zijn echter eerder vastgesteld en er bleven meldingen van gevallen komen, onder andere van patiënten die amfepramon gebruikten gedurende perioden langer dan de goedgekeurde behandelduur.

De incidentie van afhankelijkheid werd in deze onderzoeken niet onderzocht. Desalniettemin is dit risico ook eerder vastgesteld en het gebruik voor langere perioden dan aanbevolen kan ook het risico van afhankelijkheid van amfepramon weerspiegelen. Gezien de bekende ernstige veiligheidsrisico's in verband met pulmonale, cardio-/cerebrovasculaire en neuropsychiatrische aandoeningen en afhankelijkheid, bleef het PRAC bij zijn standpunt dat de resultaten van deze onderzoeken, samen met informatie afkomstig van spontane meldingen (d.w.z. patiënten die bij gebruik van het middel de risicobeperkende maatregelen die in 1996 in de productinformatie werden opgenomen niet naleven), wijzen op een onaanvaardbaar niveau van niet-naleving van de productinformatie in termen van behandelduur en aandoeningen waarvoor amfepramon gecontra-indiceerd is.

Net als in Denemarken is amfepramon in Roemenië opgenomen in de lijst van verdovende middelen. In Roemenië worden deze stoffen uitsluitend op speciaal voorschrift door apotheken verstrekt. Er bestaat echter geen strikt toezicht om het aantal voorschriften dat voor één patiënt wordt afgegeven te beperken. In Denemarken moeten apotheken en magazijnen jaarlijks ontvangen, verzonden en opgeslagen hoeveelheden rapporteren. Het PRAC merkte op dat er voor Roemenië geen gegevens over voorschriften of gebruik beschikbaar zijn. Aangezien aan verkoopgegevens geen voorschrijfgegevens kunnen worden ontleend, kan de naleving van de productinformatie niet worden beoordeeld op basis van verkoopgegevens. Hoewel de resultaten van de observationele onderzoeken niet rechtstreeks kunnen worden geëxtrapoleerd naar Roemenië, kunnen vergelijkbare niveaus van niet-naleving worden verondersteld gezien de maatregelen die in beide lidstaten van kracht zijn. Concluderend kan worden gesteld dat het PRAC bij zijn standpunt bleef dat alle gecombineerde gegevens met betrekking tot niet-naleving van het goedgekeurde gebruik aanleiding geven tot bezorgdheid over de doeltreffendheid van de geldende risicobeperkende maatregelen.

Werkzaamheid

Het PRAC bleef bij zijn standpunt dat de beschikbare onderzoeken die zijn ingediend ter ondersteuning van de werkzaamheid van het middel een gemiddeld verschil van 3,8 % tussen amfepramon en placebo laten zien wat betreft initieel gewichtsverlies na twaalf weken. Hoewel het niet aannemelijk is dat deze onderzoeken in overeenstemming met de huidige normen zijn uitgevoerd, is het belangrijk de opzet en uitvoering ervan onder de loep te nemen om inzicht te krijgen in hun sterke punten en onzekerheden met betrekking tot de werkzaamheidsgegevens. De eerder door het PRAC waargenomen beperkingen van deze onderzoeken blijven gelden, waaronder de kleine steekproefomvang, een slechte omschrijving van de onderzoekspopulaties en therapietrouw en de samenvoeging van resultaten voor heterogene populaties (bijv. in termen van BMI en comorbiditeiten). Er wordt ook opgemerkt dat de AHEG heeft gewezen op het gebrek aan voldoende robuuste gegevens uit gerandomiseerde klinische onderzoeken waarin gewichtsverlies werd vergeleken met kortdurende behandeling met amfepramon ten opzichte van placebo.

Het PRAC merkte op dat, terwijl de na stopzetting van de behandeling waargenomen gewichtstoename niet onverwacht is, er onvoldoende klinisch bewijs is ter ondersteuning van de claims dat er situaties zijn waarin initiële behandeling met een eetlustremmend middel gedurende drie maanden gunstig kan worden geacht voor een patiënt met obesitas, als onderdeel van een uitgebreid programma voor gewichtsverlies of indien de behandeling met een ander middel tegen obesitas moet worden stopgezet wegens intolerantie. Er zijn met name geen gegevens voorhanden om vast te stellen bij welke patiëntengroep(en) dergelijke voordelen zouden kunnen optreden. Er werd ook gewezen op het gebrek aan gegevens over de geclaimde werkzaamheid van amfepramon bij patiënten die last hebben van emotioneel eten, die door amfepramon zouden worden aangemoedigd om een caloriearm dieet te starten en te blijven volgen en gewicht te verliezen door gedragsveranderingen. Dit standpunt werd gedeeld door de AHEG.

Over het geheel genomen blijft de klinische relevantie van kortdurende behandeling met amfepramon twijfelachtig.

Risicobeperkende maatregelen

Het PRAC merkte op dat de mogelijkheid om verdere risicobeperkende maatregelen in te voeren doorgaans per geval wordt beoordeeld. Bij een dergelijke beoordeling wordt rekening gehouden met de aard van de veiligheidsrisico's in het kader van de baten-risicoverhouding van het product, de therapeutische behoefte aan het product, de doelpopulatie en de vereiste klinische maatregelen, alsook met de potentiële werkzaamheid, haalbaarheid en proportionaliteit van de overwogen maatregelen.

Verder nam het PRAC de mate waarin artsen en voorschrijvers zich bewust zijn van de risico's van amfepramon in aanmerking. Hoewel producten die amfepramon bevatten na de nietigverklaring van het besluit van de Commissie van 9 maart 2000 in sommige lidstaten opnieuw in de handel werden gebracht, zijn de algemeen bekende risico's van behandeling met amfepramon in de sindsdien gepubliceerde medische literatuur nooit in mildere termen beschreven. Verder zijn sinds 1996 de belangrijke risico's beschreven in de productinformatie van alle producten die amfepramon bevatten, ongeacht kleine onderlinge verschillen in de productinformatie van deze producten. Elke veronderstelling dat het opnieuw in de handel brengen van deze producten zou worden geacht een weerlegging van de bekende veiligheidsrisico's in te houden is derhalve ongegrond. Bovendien houdt het argument dat het voor artsen moeilijk zou zijn om alle contra-indicaties te onthouden geen stand, aangezien verschillende van deze contra-indicaties betrekking hebben op aandoeningen die verband houden met de overkoepelende bezorgdheid over de pulmonale, cardiovasculaire, cerebrovasculaire en neuropsychiatrische veiligheidsrisico's, die al lang bekend zijn voor deze groep geneesmiddelen. Voorts moeten artsen bij het voorschrijven van geneesmiddelen niet alleen vertrouwen op hun geheugen.

Rekening houdend met het in Denemarken waargenomen niveau van niet-naleving, ondanks de geldende maatregelen, en met de noodzaak van langdurige behandeling voor obesitas, bleef het PRAC bij zijn standpunt dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie en verdere communicatie over de algemeen bekende risico's en de daarmee in verband staande maatregelen via een checklist voor artsen en een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners geen wezenlijk effect zouden hebben op de voorschrijfgewoonten en dus niet zouden leiden tot afdoende risicobeperkende maatregelen.

Het PRAC was het er ook mee eens dat de voorgestelde verkleining van de verpakkingsgrootte niet voldoende zou bijdragen aan het beperken van de behandelduur, aangezien hiermee het voorschrijven van verschillende verpakkingen en het verkrijgen van recepten van meerdere artsen niet zou worden voorkomen, wat een bijzonder punt van zorg is in het licht van het vastgestelde risico op geneesmiddelafhankelijkheid. Het PRAC wees ook op het niveau van niet-naleving dat in Duitsland werd waargenomen, ondanks het feit dat de verpakking met 120 tabletten in dat land niet beschikbaar is.

De mogelijkheid om voorschriften van meerdere artsen te verkrijgen, de noodzaak van langdurige behandeling van obesitas en het potentieel voor afhankelijkheid werden ook geacht de mogelijke effectiviteit van de voorgestelde patiëntenkaart in de weg te staan.

Het PRAC heeft daarnaast de mogelijkheid besproken om een gecontroleerd leveringssysteem in te voeren, maar gezien de bescheiden tijdelijke voordelen van kortdurende behandeling met amfepramon werd dit niet evenredig geacht. Er werden ook bedenkingen geuit met betrekking tot de haalbaarheid van de tenuitvoerlegging van een dergelijk programma.

Over het geheel genomen bleef het PRAC bij zijn standpunt dat er geen haalbare maatregelen konden worden vastgesteld die een voldoende effectieve beperking van de risico's in verband met de behandeling met producten die amfepramon bevatten, met name de risico's op PAH en cardio-/cerebrovasculaire ziekten alsook op afhankelijkheid, misbruik en tolerantie, zouden waarborgen.

In dit verband zouden patiënten bij verdere verificatie van de ondoeltreffendheid van de voorgestelde risicobeperkende maatregelen door middel van aanvullend onderzoek blootgesteld blijven worden aan het risico op ernstige bijwerkingen, wat niet aanvaardbaar werd geacht.

Medische behoefte

Hoewel erkend wordt dat de beschikbaarheid van verschillende behandelopties op elk ziektegebied, waaronder voor gewichtsbeheersing, een voordeel is, merkte het PRAC op dat amfepramon in de

huidige behandelrichtsnoeren voor obesitas niet wordt genoemd en dat er de afgelopen jaren verschillende farmacologische producten voor gewichtsbeheersing beschikbaar zijn gekomen in de EU, met inbegrip van orale formuleringen. Het PRAC was van oordeel dat de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die amfepramon bevatten niet zou leiden tot een on vervulde medische behoefte.

Conclusies over de baten-risicoverhouding na de heronderzoeksprocedure

Aangezien het niet mogelijk is om de risico's die gepaard gaan met behandelingen met producten die amfepramon bevatten voldoende te beperken bleef het PRAC bij zijn conclusie dat de risico's groter zijn dan de bescheiden tijdelijke voordelen – van twijfelachtige klinische relevantie – van amfepramon als aanvullende therapie in combinatie met een dieet voor obesitaspatiënten met een BMI van 30 kg/m² of hoger die niet reageren op een passend gewichtsbeperkend regime als monotherapie.

Het PRAC kon geen voorwaarden aanwijzen die bij naleving een positieve baten-risicoverhouding zouden aantonen voor deze producten in een omschreven patiëntenpopulatie. Het PRAC doet derhalve de aanbeveling tot intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die amfepramon bevatten.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen die amfepramon bevatten in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens beoordeeld met betrekking tot de veiligheidsrisico's van het middel – pulmonale, cardiale, cerebrovasculaire en neuropsychiatrische ziekten, geneesmiddelafhankelijkheid en gebruik tijdens de zwangerschap – en de doeltreffendheid van de geldende risicobeperkende maatregelen in het kader van de werkzaamheid van amfepramon bij patiënten met obesitas. Dit betrof onder meer de door de vergunninghouders schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden, de resultaten van twee observationele onderzoeken die in Duitse en Deense databases voor gezondheidszorg waren uitgevoerd, de standpunten die door een groep onafhankelijke deskundigen naar voren waren gebracht, alsook de redenen voor het heronderzoek die door de vergunninghouders waren ingediend.
- Het PRAC merkte op dat de onderzoeken ter ondersteuning van het gewichtsverlagende effect van amfepramon ernstige beperkingen vertoonden en achtte de klinische relevantie van het bescheiden en tijdelijke gewichtsverlies dat bij amfepramon werd waargenomen twijfelachtig in het kader van de noodzaak om gewichtsverlies op lange termijn te handhaven bij patiënten met obesitas.
- Het PRAC concludeerde dat de momenteel beschikbare gegevens niet leiden tot een wijziging van de risico's die eerder door het CPMP waren vastgesteld, naar aanleiding van de uitkomst van een beoordeling krachtens artikel 12 van Richtlijn 75/319/EEG van de Raad, in verband met behandelingen met amfepramon.
- Het PRAC wees op de resultaten van de observationele onderzoeken en de informatie die afkomstig is van spontane meldingen na het in de handel brengen, die duiden op een onaanvaardbaar niveau van niet-naleving van de huidige maatregelen ter beperking van de risico's van behandelingen met amfepramon bij patiënten met een hoger risico op bijwerkingen, alsook van de risico's waarvan bekend is dat ze toenemen naarmate de

behandeling langer duurt. Het PRAC was van oordeel dat dit aanleiding gaf tot grote bezorgdheid over de volksgezondheid.

- Daarom concludeerde het PRAC dat deze maatregelen de risico's die gepaard gaan met behandelingen met amfepramon niet op een doeltreffende manier afdoende beperken.
- Het PRAC heeft de mogelijkheid besproken om verdere risicobeperkende maatregelen te nemen maar kwam tot de conclusie dat er geen haalbare en evenredige maatregelen konden worden vastgesteld die een doeltreffende beperking van de risico's in verband met de behandeling met producten die amfepramon bevatten, met name de risico's op pulmonale arteriële hypertensie en cardio- en cerebrovasculaire ziekten alsook op afhankelijkheid, misbruik en tolerantie, zouden waarborgen.
- Daarom concludeerde het PRAC dat de risico's groter zijn dan de bescheiden tijdelijke voordelen van amfepramon als aanvullende therapie in combinatie met een dieet voor obesitaspatiënten met een BMI van 30 kg/m² of hoger die niet reageren op een passend gewichtsbeperkend regime als monotherapie.
- Bovendien kon het PRAC geen enkele voorwaarde aanwijzen die bij naleving een positieve baten-risicoverhouding zou aantonen voor geneesmiddelen die amfepramon bevatten in een omschreven patiëntenpopulatie.

Gezien het bovenstaande heeft het PRAC geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die amfepramon bevatten niet langer gunstig is en dat de vergunningen voor het in de handel brengen ervan krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG moeten worden ingetrokken.

Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

De CMD(h) is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die amfepramon bevatten niet gunstig is. De CMD(h) beveelt daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG aan dat de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die amfepramon bevatten worden ingetrokken.