

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR) obejmującym okres od 23.12.2005 r. do 1.06.2020 r. zgłaszano przypadki ciężkich zaburzeń zastawek serca, nadciśnienia płucnego i stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi (stosowania przez dłuższy czas i/lub w dawce wyższej niż zalecana oraz stosowania w okresie ciąży). Z uwagi na znane poważne zagrożenia bezpieczeństwa związane z tą klasą terapeutyczną podmioty wyrażające poważne obawy co do efektywności wdrożonych środków minimalizacji ryzyka wraz z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) uznały, że uzasadnione jest dodatkowe rozpatrzenie wszystkich dostępnych danych dotyczących zarówno bezpieczeństwa stosowania, jak i skuteczności produktów zawierających amfepramon. Wspomniane wyżej poważne zagrożenia bezpieczeństwa, w kontekście wątpliwości co do znaczenia klinicznego niewielkiej skuteczności krótkotrwałego stosowania produktów zawierających amfepramon w leczeniu otyłości, skłoniły rumuńską agencję leków (ANMDMR) do zgłoszenia zastrzeżeń w odniesieniu do stosunku korzyści do ryzyka stosowania tych produktów leczniczych.

W dniu 25 stycznia 2021 r. Rumunia wszczęła procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w oparciu o dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do PRAC z wnioskiem o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających amfepramon oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy unieważnić.

W dniu 27 października 2022 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało zmienione w dniu 7 listopada 2022 r., a następnie rozpatrzone przez CMDh, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Amfepramon należy do grupy farmakoterapeutycznej „Produkty przeciw otyłości o działaniu ośrodkowym (kod ATC A08AA03)”. Jest on środkiem sympatykomimetycznym działającym pośrednio, należącym do grupy leków anoreksygenicznym (hamujących łaknienie). W Unii Europejskiej jest on obecnie dopuszczony do obrotu w Danii, Niemczech i Rumunii w ramach leczenia uzupełniającego dietę, u osób dorosłych i dzieci w wieku od 12 do 15 lat z otyłością i wskaźnikiem masy ciała (BMI) (wskaźnik masy ciała – miara masy ciała w stosunku do wzrostu danej osoby) wynoszącym 30 kg/m² lub więcej, u których nie uzyskano odpowiedzi na stosowany jako jedyny odpowiedni schemat redukcji masy ciała.

Otyłość jest przewlekłą, trwającą przez całe życie chorobą metaboliczną, której leczenie opiera się na zmianach zachowania, diecie oraz aktywności fizycznej, stosowanych w połączeniu z farmakoterapią albo z chirurgią bariatryczną lub bez nich, a ma na celu redukcję wagi i zmniejszenie czynników ryzyka. Głównym celem kontroli masy ciała jest redukcja masy ciała oraz utrzymanie mniejszej masy ciała w celu uzyskania korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, metabolizm i ogólny stan zdrowia.

PRAC rozważył wszystkie dostępne dane dotyczące zagrożeń bezpieczeństwa związanych z zaburzeniami układu oddechowego, kardiologicznymi, naczyniowo-mózgowymi, neuropsychiatrycznymi, uzależnieniem od leku i stosowaniem leku w czasie ciąży, a także dotyczące efektywności wdrożonych środków minimalizacji ryzyka w kontekście skuteczności amfepramonu. Obejmowały one dane niekliniczne, dane kliniczne, dane ze zgłoszeń spontanicznych i z piśmiennictwa oraz wyniki dwóch badań, w których wykorzystano odpowiednio dane zebrane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej z Niemiec (badanie przeprowadzone przez EMA) i Danii (badanie przeprowadzone przez centrum analizy danych duńskiej agencji leków (DAC)). Uwzględniono również opinie grupy niezależnych ekspertów (powołana doraźnie grupa ekspertów (AHEG)).

PRAC zauważył, że dostępne wyniki badań skuteczności wykazały niewielkie, krótkotrwałe zmniejszenie masy ciała (średnia różnica utraty początkowej masy ciała rzędu 3,8%) po 12 tygodniach w przypadku stosowania amfepramonu w porównaniu z placebo. Badania te mają jednak poważne ograniczenia. PRAC, poparty przez AHEG, stwierdził, że brakuje danych z randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ 12-tygodniowego leczenia amfepramonem na zmniejszenie masy ciała w porównaniu z placebo. Zauważono, że dostępne dane nie spełniają aktualnych kryteriów wykazania skuteczności produktów leczniczych stosowanych w celu kontroli masy ciała. Ponadto, chociaż po 12 tygodniach leczenia amfepramonem można uzyskać zmniejszenie masy ciała, ograniczona ilość dostępnych danych wskazuje na powrót do uprzedniej masy ciała po zaprzestaniu leczenia, co sugeruje potencjalny brak jakichkolwiek długoterminowych korzyści klinicznych ze stosowania leku w odniesieniu do masy ciała i w ramach programu zwalczania otyłości. PRAC i AHEG uznali za wątpliwe znaczenie kliniczne znikomej i tymczasowej utraty masy ciała zaobserwowanej w przypadku stosowania amfepramonu z punktu widzenia konieczności długoterminowego utrzymania zmniejszenia masy ciała u pacjentów otyłych. Ponadto zauważyli oni, że w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia otyłości nie ma mowy o amfepramonie.

AHEG przyznała, że istnieje zapotrzebowanie na dodatkowe leki przeciw otyłości u osób dorosłych. W związku z tym niektórzy eksperci uznali, że w pewnych sytuacjach i schorzeniach krótkotrwałe leczenie amfepramonem, w połączeniu z dietą, aktywnością fizyczną i zmianami stylu życia, może zapewnić początkowe zmniejszenie masy ciała, które zmotywuje otyłych pacjentów do kontynuowania tych zmian stylu życia lub innych terapii w celu utrzymania redukcji wagi. AHEG nie mogła jednak określić populacji pacjentów, którzy mogą odnieść szczególną korzyść z takiego leczenia lub u których amfepramon zaspokajałby potrzeby niezaspokojone w inny sposób. Eksperci zauważyli, że po amfepramonie udostępniono kilka innych opcji leczenia na podstawie danych z dobrze zaplanowanych badań klinicznych, wykazujących istotną klinicznie utratę masy ciała i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Niektóre z nich są również odpowiednie dla otyłych pacjentów z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka.

W 1996 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Chronionych Patentem Europejskiej Agencji ds. Oceny Produktów Leczniczych (EMEA CPMP, zastąpiony później przez EMA CHMP) w wyniku oceny zgodnie z art. 12 dyrektywy Rady 75/319/EWG doszedł do wniosku, że w badaniu epidemiologicznym wykazano, iż przyjmowanie leków anoreksygeniczných stanowi czynnik ryzyka rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego i że stosowanie tych leków ma zdecydowany związek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego niepożądanego działania leku. Ponadto stwierdzono, że długotrwałe leczenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia tolerancji farmakologicznej, uzależnienia i zespołu odstawiennego. Z uwagi na te poważne zagrożenia bezpieczeństwa czas trwania leczenia ograniczono do stosowania przez 4-6 tygodni i nie dłużej niż trzy miesiące. Wskazanie również ograniczono do leczenia uzupełniającego dietę u pacjentów z otyłością i wskaźnikiem BMI ≥ 30 kg/m², u których nie uzyskano odpowiedzi na stosowany jako jedyny odpowiedni schemat redukcji masy ciała. Uwzględniono przeciwwskazania do stosowania w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego, ciężkiego nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, zaburzeń psychicznych, w tym jadłowstrętu psychicznego i depresji, skłonności do nadużywania leków, potwierdzonej choroby alkoholowej, a także w skojarzeniu z innym lekiem anoreksygenicznym o działaniu ośrodkowym (również z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia potencjalnie śmiertelnego tętniczego nadciśnienia płucnego).

PRAC zwrócił uwagę na wyniki badania DAC wskazujące na wyższe ryzyko nadciśnienia płucnego, w tym tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP), i chorób serca u pacjentów leczonych amfepramonem w porównaniu z kohortą kontrolną. Ponadto więcej pacjentów leczonych amfepramonem zmarło z powodu chorób serca (główną przyczyną śmierci był zawał mięśnia sercowego) w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej.

Przyznano, że wyniki te uzyskano w grupach niedopasowanych według wartości BMI. Ze względu na to, że otyłość stanowi czynnik ryzyka w przypadku niektórych podtypów nadciśnienia płucnego i w przypadku chorób serca, przeprowadzono analizę w podgrupach z uwzględnieniem kodów ICD uznanych za reprezentatywne dla otyłości. Co ważne, otyłość nie jest jednak znanym czynnikiem ryzyka TNP, jak zauważyli również niezależni eksperci, z którymi konsultowano się w trakcie tej procedury. W tej analizie nie stwierdzono statystycznych różnic między dwiema ocenianymi kohortami dotyczących ryzyka wystąpienia nadciśnienia płucnego, w tym TNP, i choroby serca. Przeprowadzono także analizę w podgrupach w podzbiorze pacjentów z chorobami współistniejącymi, w której wyniki były zróżnicowane, a ilorazy szans zmierzały w różnych kierunkach, nie osiągając jednak istotności statystycznej. PRAC uznał, że analizy te były ograniczone przez małą liczebność próby w podgrupach, ale także z uwagi na fakt, że oceniane podgrupy prawdopodobnie nie były reprezentatywne i mogły podlegać innym zakłóceniom. Przewiduje się, że dane są niekompletne, zwłaszcza w przypadku podgrupy pacjentów z ustalonym w szpitalu rozpoznaniem otyłości lub chorób współistniejących, ponieważ otyłość, hipercholesterolemia albo cukrzyca mogą być potencjalnie rozpoznawane poza szpitalem i oznaczane kodem tylko wtedy, gdy są związane z pobytem w szpitalu. Dlatego PRAC uznał, że należy zachować ostrożność w przypadku ekstrapolacji tych wyników na całą kohortę pacjentów leczonych amfepramonem.

Ponadto kohorty analizowano w podgrupie pacjentów stosujących inne leki powodujące zmniejszenie masy ciała, tj. efedrynę, orlistat, deksfenfluraminę, co potraktowano jako dodatkowy odpowiednik otyłości. Nie przewiduje się, aby w przypadku tej analizy pojawił się ten sam problem związany z kompletnością kodu diagnostycznego i nawet jeśli zbierane były tylko dane dotyczące leków wydawanych na receptę, PRAC uznał je za najbardziej wiarygodny zbiór danych wśród analiz w podgrupach. Analizy te nie mają potwierdzić otyłości jako czynnika silnie zakłócającego.

W świetle zidentyfikowanych ograniczeń i z uwagi na fakt, że nie było to badanie potwierdzające, nie można było oczekiwać, że badanie mogłoby potwierdzić te zagrożenia w sposób statystycznie istotny. Jednak większość estymatorów punktowych przewyższa wartość 1, dlatego PRAC uznał za mało prawdopodobne, aby uzyskane wyniki można było przypisać przypadkowi. Ogólnie rzecz biorąc, w kontekście znanego ryzyka TNP związanego ze stosowaniem leków anoreksygenicznym PRAC uznał, że wyniki te dodatkowo potwierdzają poważny charakter tego zagrożenia w przypadku amfepramonu i wskazują na utrzymywanie się ryzyka pomimo środków wdrożonych w 1996 r.

W badaniu DAC stwierdzono także, że stosowanie amfepramonu przed ciążą lub w czasie ciąży wiąże się z występowaniem kardiomiopatii w chwili narodzin, a w przypadku stosowania przed ciążą, z występowaniem wad wrodzonych w ogóle. Jednak wpływ otyłości jako czynnika zakłócającego w tej analizie nie był oceniany.

Pomimo spodziewanych zbyt rzadkich zgłoszeń, od czasu wdrożenia środków mających na celu minimalizację ryzyka zgłoszono istotną liczbę przypadków, co potwierdza znane zagrożenia bezpieczeństwa związane z zaburzeniami układu oddechowego, kardiologicznymi, naczyniowo-mózgowymi oraz neuropsychiatrycznymi i wskazuje na to, że ryzyko nie zostało dostatecznie obniżone. Ten pogląd podzieliła również grupa AHEG. Dane z piśmiennictwa zebrane od 1996 roku potwierdziły, że ryzyko wystąpienia TNP wzrasta w miarę wydłużania się czasu leczenia, przynajmniej w przypadku fenfluraminy. PRAC doszedł do wniosku, że dane te, wraz z danymi z opisów przypadków, z piśmiennictwa oraz z badania DAC, potwierdzają znaczenie tego działania typowego dla klasy terapeutycznej sympatykomimetyków anoreksygenicznym, w tym amfepramonu.

Wspomniane dwa badania, w których wykorzystano dane dotyczące podstawowej opieki zdrowotnej z Danii i z Niemiec, pomimo niekwestionowanych ograniczeń wykazały niedopuszczalny poziom niestosowania się do wdrożonych środków minimalizacji ryzyka. W obu badaniach zaobserwowano niedopuszczalne przekroczenie limitu czasu stosowania powyżej 3 miesięcy (13,6% i około 12%),

podczas gdy stanowi on decydujący środek minimalizacji ryzyka wystąpienia TNP, a także ryzyka uzależnienia. W spontanicznych zgłoszeniach odnotowano przypadki stosowania w skojarzeniu z innymi lekami anoreksygenicznymi o działaniu ośrodkowym, jak również u pacjentów mających skłonności do nadużywania leków i z potwierdzoną chorobą alkoholową, co także naraża pacjentów odpowiednio na większe ryzyko wystąpienia TNP i uzależnienia. U pacjentów ze stwierdzoną w przeszłości lub obecnie chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz z zaburzeniami psychicznymi występuje większe ryzyko wystąpienia powiązanych zdarzeń niepożądanych. Dlatego niepokojące jest też to, że w badaniu z wykorzystaniem danych z Niemiec zidentyfikowano około 4% przypadków stosowania leku u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub 26-30% przypadków, jeśli uwzględnieni się również stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciężkie nadciśnienie jest przeciwwskazaniem), podczas gdy takie przypadki zgłoszono także u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i psychicznymi. W badaniu z wykorzystaniem danych z Danii stwierdzono również 1,5% przypadków stosowania leku u kobiet w ciąży (z czego, po 1997 roku, 9% w drugim i trzecim trymestrze), pomimo że amfepramonu nie wolno stosować w okresie ciąży, ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla nienarodzonego dziecka.

Ze względu na znaczny stopień nieprzestrzegania wdrożonych środków minimalizacji ryzyka PRAC doszedł do wniosku, że nie dość skutecznie minimalizują one ryzyko związane z leczeniem produktami zawierającymi amfepramon.

Biorąc pod uwagę opinie AHEG, PRAC rozważył możliwość wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych, wprowadzenia materiałów edukacyjnych, takich jak lista kontrolna dla lekarzy ordynujących i karta pacjenta, usunięcia opakowań zawierających tabletki wystarczające do prowadzenia leczenia dłużej niż przez 30 dni, zalecenia niedopuszczenia na szczeblu krajowym możliwości wielokrotnego wypisywania recept oraz wystawiania recept elektronicznych, aby zwiększyć świadomość zagrożeń i związanych z nimi środków minimalizacji ryzyka oraz zapewnić konieczność zgłaszania się pacjentów na regularne wizyty u lekarza w celu ponownej oceny stosowności leczenia amfepramonem. PRAC stwierdził jednak, że zagrożenia związane z leczeniem amfepramonem oraz związane z nimi środki minimalizacji ryzyka są od dawna dobrze znane w środowisku medycznym, co znajduje odzwierciedlenie w piśmiennictwie medycznym i naukowym. W związku z tym PRAC uznał, że dalsze przekazywanie dobrze znanych informacji nie będzie miało istotnego wpływu na przepisywanie leku. Ponadto PRAC zauważył, że chociaż dostępne obecnie opakowania umożliwiają leczenie przez maksymalnie 4 miesiące w przypadku wypisywania kolejnych recept, to wydaje się że ten dodatkowy jeden miesiąc nie przyczynia się do długotrwałego stosowania, biorąc pod uwagę obserwowane schematy użytkowania. Ponadto ograniczenie wielkości opakowania nie przeszkodziłoby pacjentom w uzyskaniu recept od wielu lekarzy, zważywszy zwłaszcza na ryzyko uzależnienia od leku. Innym prawdopodobnym powodem zaobserwowanego schematu stosowania przez czas dłuższy niż zalecany jest przewlekły charakter otyłości wymagający długotrwałego leczenia. W związku z tym pacjenci i lekarze przepisujący lek mogą dążyć do wydłużenia leczenia ponad zatwierdzone 3 miesiące. Możliwość uzależnienia i konieczność długotrwałego leczenia otyłości uznaje się zatem za główne czynniki ograniczające efektywność dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. PRAC omówił również możliwość wdrożenia programu kontrolowanego dostępu jako pewnego rodzaju systemu kontroli wydawania leku, jednak niektóre państwa członkowskie wyraziły obawy co do realnej możliwości wdrożenia takiego programu ze względu na zróżnicowanie pracowników ochrony zdrowia zajmujących się przepisywaniem i wydawaniem amfepramonu. Wreszcie, biorąc pod uwagę niewielką przejściową skuteczność amfepramonu, PRAC uznał, że wprowadzenie takiego programu w odniesieniu do tego leku nie byłoby środkiem proporcjonalnym.

Ogólnie rzecz biorąc, PRAC nie był w stanie określić możliwych do zrealizowania środków, które zapewniłyby skuteczne ograniczenie ryzyka związanego z leczeniem produktami zawierającymi

amfepramon, a w szczególności ryzyka wystąpienia TNP, chorób sercowo-naczyniowych/naczyniowo-mózgowych oraz uzależnienia, nadużywania i tolerancji.

W związku z tym, z uwagi na brak możliwości dostatecznej minimalizacji ryzyka związanego z leczeniem produktami zawierającymi amfepramon, PRAC stwierdził, że ryzyko przewyższa niewielkie, tymczasowe korzyści o wątpliwym znaczeniu klinicznym wynikające ze stosowania amfepramonu jako leczenia uzupełniającego dietę u pacjentów z otyłością i wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym 30 kg/m² lub więcej, u których nie uzyskano odpowiedzi na stosowany jako jedyny odpowiedni schemat redukcji masy ciała.

PRAC zwrócił także uwagę na opinię AHEG, że długoterminowe (z okresu 2 lat) dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane dzięki utworzeniu rejestrów mogłyby być pożyteczne w odniesieniu do zagrożeń bezpieczeństwa dotyczących chorób układu sercowo-naczyniowego i TNP, oraz rozważył, czy dalsze badania mogłyby dostarczyć dodatkowych dowodów pozwalających lepiej scharakteryzować skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amfepramonu. Jednak ze względu na zidentyfikowane zagrożenia bezpieczeństwa, zwłaszcza związane ze stosowaniem przez czas dłuższy niż trzy miesiące, uznano, że nie da się określić warunków pozwalających kontrolować bezpieczeństwo pacjentów w długoterminowym badaniu klinicznym spełniającym aktualne standardy. Tak naprawdę nawet w kontrolowanych warunkach badania klinicznego, w którym pacjentów można ściśle monitorować, możliwość zapobieżenia wystąpieniu działań niepożądanych związanych z amfepramonem, takich jak udar mózgu lub uzależnienie, jest wątpliwa. Natomiast w celu wykluczenia ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) wymagane byłyby szeroko zakrojone badania. Poza tym, ze względu na rzadkie występowanie TNP, jego wykrycie w badaniach klinicznych byłoby mało prawdopodobne. Ponadto nieinterwencyjne badania bezpieczeństwa stosowania nie umożliwiłyby wygenerowania danych niezbędnych do wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka, zwłaszcza z uwagi na ograniczoną dostępność dodatkowych baz danych i rodzaj rejestrowanych danych (np. brak danych dotyczących BMI). W związku z tym PRAC nie był w stanie określić warunków, które – jeśli zostaną spełnione w przyszłości – wykazałyby pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów w określonej populacji pacjentów.

Dlatego też PRAC zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających amfepramon.

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu zalecenia PRAC w czerwcu 2022 r. podmioty odpowiedzialne Artego dan i Temmler Pharma zawnioskowały o ponowne rozpatrzenie zalecenia PRAC sformułowanego w wyniku procedury wyjaśniającej na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wszczętej w oparciu o dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące produktów zawierających amfepramon.

PRAC rozważył szczegółowe uzasadnienie przedstawione przez podmioty odpowiedzialne w ramach tej procedury ponownej oceny oraz dane naukowe stanowiące ich podstawę, które omówiono poniżej:

Bezpieczeństwo

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego/TNP i zaburzeń zastawek serca w piśmiennictwie oraz zgłoszeniach spontanicznych

Jeśli chodzi o dane z piśmiennictwa, PRAC uznał, że do badania SNAP (opublikowane po 1996 r. badanie epidemiologiczne obejmujące pacjentów leczonych amfepramonem, w którym stwierdzono, że ryzyko TNP jest działaniem typowym dla klasy terapeutycznej leków anoreksygenicznym, w tym amfepramonu) nie włączono pacjentów leczonych amfepramonem w liczbie wystarczającej (po 5 lub mniej w każdej grupie) do wykrycia ryzyka wystąpienia TNP, konkretnie w przypadku stosowania tych

produktów (Rich, 2000)³. Ponadto na podstawie badania IPPHS ustalono już wcześniej, że ryzyko wystąpienia TNP jest zwiększone u pacjentów leczonych lekami anoreksygenicznymi przez ponad trzy miesiące. W badaniu SNAP porównywano jedynie leczenie trwające dłużej niż 6 miesięcy z leczeniem krótszym niż 6 miesięcy łącznie i znaleziono dodatkowe dowody na zwiększone ryzyko TNP w przypadku dłuższego stosowania leków anoreksygenicznymi. W związku z tym to nowsze badanie (SNAP) nie daje pewności co do ryzyka wystąpienia TNP w przypadku leczenia amfepramonem w ogóle, ani w odniesieniu do łącznego stosowania przez czas krótszy niż 6 miesięcy. Ponadto uznano, że opublikowany opis przypadku TNP u pacjenta z mutacją BMPR2, ale bez innych czynników ryzyka, potwierdza możliwy addycyjny wpływ amfepramonu na rozwój TNP u pacjentów z takimi mutacjami.

Jeśli chodzi o zgłoszenia spontaniczne, przyznano, że zgłoszono niewielką liczbę przypadków nadciśnienia płucnego i wad zastawkowych serca, jednak nie jest to nieoczekiwane. TNP jest rzadkim schorzeniem, w przypadku którego rozpoznanie jest często opóźnione z powodu nieswoistych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. często błędnie przypisywanych wiekowi lub innym schorzeniom). Poza tym prawdopodobnie długi czas upływający do wystąpienia TNP, w połączeniu z chorobami współistniejącymi i stosowaniem innych leków (w tym leków obniżających masę ciała) w tej populacji pacjentów, może utrudniać ustalenie związku z leczeniem amfepramonem, a zatem brak przypadków ocenionych jako bez wątpienia związane z amfepramonem nie jest zjawiskiem nieoczekiwanym. W tym kontekście zwrócono uwagę na liczbę zidentyfikowanych przypadków dotyczących nadciśnienia płucnego (14) związanego ze stosowaniem amfepramonu, w tym przypadków zgłoszonych od 1996 roku (12). Podobnie wywołane przez leki wady zastawkowe serca są rozpoznawane głównie na podstawie zmian w echokardiografii, a objawy kliniczne występują z opóźnieniem, co z uwagi na wymienione wyżej cechy populacji pacjentów i zalecany czas trwania leczenia może utrudniać identyfikację podejrzewanych leków. Dlatego też, choć udostępnione dotychczas dowody nie pozwalają wykluczyć ani potwierdzić związku przyczynowego między wadą zastawkową serca a stosowaniem amfepramonu, odnotowano liczne zidentyfikowane przypadki dotyczące wad zastawkowych serca (23), z których większość zgłoszono po 2000 r. (18), kiedy ta kwestia była przedmiotem oceny w UE. W związku z tym wady zastawkowe serca nadal stanowią poważne potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa.

Co więcej, z powodu ograniczenia spontanicznie zgłaszanych danych, w tym zbyt rzadkich zgłoszeń, te źródła danych nie są przydatne do oceny częstości występowania działań niepożądanych i nie wystarczają do potwierdzenia braku określonych zagrożeń bezpieczeństwa.

Z mechanistycznego punktu widzenia PRAC powtórzył swoje stanowisko, zgodnie z którym chociaż uważa się, że wpływ etkatynonu na receptor 5-HT_{2B} jest mało prawdopodobny, znaczenie kliniczne tego faktu jest niejasne, ponieważ nadal możliwy jest udział innych szlaków biologicznych, czego dowodzą dane z piśmiennictwa. Zatem mimo że znajomość mechanizmów prowadzących do występowania TNP i wad zastawkowych serca zwiększyła się na przestrzeni lat, przedstawione dane niekliniczne nie wystarczają do wykluczenia związku przyczynowego między amfepramonem a nadciśnieniem płucnym/TNP lub możliwego związku między amfepramonem a wadami zastawkowymi serca.

PRAC zgodził się z tym, że działanie farmakologiczne fenfluraminy i amfepramonu nie jest identyczne i w związku z tym skutki obserwowane głównie w przypadku stosowania fenfluraminy nie mogą być bezpośrednio ekstrapolowane na amfepramon w odniesieniu do określonego mechanizmu farmakologicznego. Jednak biorąc pod uwagę zgromadzone dane dotyczące bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku stosowania amfepramonu, w kontekście zagrożeń związanych z lekiem należącym do tej

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

klasy terapeutycznej, w tym z innymi lekami sympatykomimetycznymi (np. fenylopropanolaminą), pozostają zagrożenia zidentyfikowane w wyniku oceny w 1996 r.

Ryzyko wystąpienia TNP i zaburzeń sercowo-naczyniowych w badaniach z wykorzystaniem niemieckich i duńskich baz danych

PRAC uwzględnił wyniki dwóch badań obserwacyjnych przeprowadzonych z wykorzystaniem niemieckich i duńskich baz danych dotyczących opieki zdrowotnej. Retrospektywne analizy danych z istniejących baz danych, takich jak elektroniczne bazy danych dotyczących opieki zdrowotnej, stanowią ważne narzędzie oceny zagrożeń bezpieczeństwa w warunkach badań obserwacyjnych. Niemniej dla takich analiz istnieje także wiele ograniczeń i wyzwań. Należy podchodzić do nich indywidualnie, zależnie od choroby, dostępnych danych i celu prowadzonego badania.

Wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego z wykorzystaniem niemieckiej bazy danych dotyczących opieki zdrowotnej nie wskazują na większą częstość występowania wybranych incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów rozpoczynających leczenie amfepramonem niż u pacjentów rozpoczynających leczenie orlistatem; było to jednak badanie opisowe, ograniczone do punktów końcowych w postaci zdarzeń bez skutku śmiertelnego. Nawet jeśli pewne zakłócenia wynikające ze wskazań można ograniczyć poprzez porównanie z orlistatem, pozostałe mogą nadal obciążać wyniki ze względu na różne cechy pacjentów, względem których korekta nie była wystarczająca. W istocie wyniki te określane są jako „przybliżona częstość występowania zdarzeń”, natomiast amfepramon jest przeciwwskazany w szeregu schorzeń, w tym w tych związanych z podstawową chorobą układu sercowo-naczyniowego, co nie dotyczy orlistatu, dlatego u pacjentów przyjmujących orlistat ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych mogło być większe. Pacjenci leczeni orlistatem byli starsi od pacjentów leczonych amfepramonem (różnica średnia i mediana różnicy wynosząca około 6 lat), a mogą także istnieć różnice stopnia otyłości lub inne istotne różnice cech pacjentów, względem których nie dokonano korekty. Dlatego wydaje się, że ta analiza ma istotne ograniczenia. Uzyskane wyniki nie pozwalają zaprzeczyć istnieniu ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (lub TNP) związanego z amfepramonem.

W badaniu kliniczno-kontrolnym analizującym informacje o stosowaniu amfepramonu z duńskiej bazy danych dotyczących opieki zdrowotnej zaobserwowano wyższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia płucnego, w tym TNP, a także chorób serca, w kohorcie pacjentów leczonych amfepramonem w porównaniu z kontrolną kohortą pacjentów, którym nigdy nie przepisano tego leku. Aby dowiedzieć się, jakie są możliwe zakłócenia wynikające z BMI, czynnika ryzyka wystąpienia niektórych podtypów nadciśnienia płucnego i chorób serca, ale nie potwierdzonego czynnika ryzyka TNP, przeprowadzono analizy w podgrupach z uwzględnieniem dostępnych zmiennych uznanych za odpowiednik BMI. Obejmowały one ustalone w czasie hospitalizacji rozpoznanie otyłości, niektóre choroby współistniejące oraz stosowanie innych leków powodujących zmniejszenie masy ciała. Chociaż w analizach w podgrupach dotyczących stosowania innych leków powodujących zmniejszenie masy ciała stwierdzono wartość OR >1 w grupie otrzymującej amfepramon wskazującą na zwiększone ryzyko nadciśnienia płucnego, w tym TNP, mimo że nie osiągnięto istotności statystycznej, to w innych analizach w podgrupach nie wykazano zwiększonego ryzyka nadciśnienia płucnego, w tym TNP, ani chorób serca. Podkreślono jednak ograniczenia tych analiz w podgrupach, w tym niewielką liczebność próby i możliwą tendencyjność doboru podgrup osób z rozpoznaną otyłością lub towarzyszącymi chorobami współistniejącymi, których ciężkości ani czasu trwania również nie wzięto pod uwagę. Kwestią sporną jest to, czy wszystkie zmienne uwzględnione w analizach w podgrupach są (równorzędnymi) odpowiednikami BMI, a zatem stanowią właściwy wybór możliwych czynników zakłócających. Zauważono dodatkowo, że do tego badania włączono tylko pacjentów, którzy w okresie obserwacji kontrolnej byli żywi. To prawdopodobnie wprowadziło statystyczny błąd „nieśmiertelności”, co jest istotne dla interpretacji analiz porównawczych. W tym przypadku skutkiem mogłoby być

niedoszacowanie ryzyka związanego z amfepramonem. Dodatkowe ograniczenie w odniesieniu do wyników dotyczących wszelkich chorób serca polega na użytych kodach diagnostycznych, które nieważone i stosowane łącznie mogły mieć zbyt obszerne znaczenie, aby dać wiarygodne wyniki.

Nie zaobserwowano istotnej różnicy przy porównaniu ryzyka wystąpienia tych zdarzeń w związku z leczeniem amfepramonem przez czas krótszy lub dłuższy niż 90 dni, z wyjątkiem ryzyka choroby serca w przypadku rozpatrywania pełnego okresu. Porównanie to należy jednak interpretować ostrożnie, biorąc pod uwagę potencjalne czynniki zakłócające oraz konserwatywną definicję okresu leczenia, która prawdopodobnie spowodowała niedoszacowanie długotrwałego stosowania i w ten sposób mogła wpłynąć na wyniki. Poza tym nie wzięto pod uwagę łącznego czasu stosowania.

W świetle zidentyfikowanych ograniczeń i z uwagi na fakt, że nie było to badanie potwierdzające, nie można było oczekiwać, że badanie mogłoby potwierdzić te zagrożenia w sposób statystycznie istotny. Z tych samych powodów nie jest możliwe odrzucenie tych zagrożeń na podstawie tych danych. Powszechnie wiadomo, że brak istotności statystycznej w odniesieniu do badanego powiązania nie stanowi dowodu na brak takiego powiązania. Jest to szczególnie ważne w przypadku punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Dlatego nie potwierdzono tezy, że zniknięcie istotnego powiązania po stratyfikacji powinno skutkować odrzuceniem podejrzenia związku przyczynowego. PRAC podtrzymał swoje zdanie, że większość estymatorów punktowych dotyczących nadciśnienia płucnego, w tym TNP, przewyższa wartość 1 i mało prawdopodobne jest, aby uzyskane wyniki można było przypisać przypadkowi. Nadal stwierdzono, że ogólnie rzecz biorąc, w kontekście znanego ryzyka TNP związanego ze stosowaniem leków anoreksygenicznym wspomniane wyniki dodatkowo potwierdzają poważny charakter tego zagrożenia w przypadku amfepramonu i wskazują na utrzymywanie się ryzyka pomimo środków wdrożonych w 1996 r.

Nieprzestrzeganie zaleceń określonych w drukach informacyjnych

PRAC zgodził się z opinią, że na podstawie spontanicznych zgłoszeń zidentyfikowano przypadki ukazujące potencjalnie szkodliwe stosowanie amfepramonu poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Badanie obserwacyjne przeprowadzone z uwzględnieniem informacji z niemieckiej bazy danych dotyczących opieki zdrowotnej wskazuje na dalsze stosowanie leku niezgodnie zaleceniami określonymi w drukach informacyjnych, wahające się w ciągu ostatnich lat w granicach 12%. Czas trwania leczenia określano na podstawie przepisanej dawki dobowej lub liczby tabletek w opakowaniu dla określonej postaci użytkowej oraz liczby przepisanych opakowań, jeśli takie informacje były dostępne. Przyznano, że w tej analizie u większości pacjentów brakowało dobowej liczby tabletek i tym pacjentom przypisano medianę liczby tabletek (1 tabletkę na dobę). Chociaż około jedna trzecia użytkowych postaci amfepramonu sprzedawanych w Niemczech od 1998 r. to tabletki po 25 mg przyjmowane trzy razy na dobę, w tym badaniu stanowiły one mniej niż 3% wypisanych na receptę preparatów, dlatego ryzyko przeszacowania czasu trwania leczenia było niewielkie w przypadku takiej metody przypisania brakujących danych. Przeprowadzono pewne analizy czułości, w których uwzględniono maksymalną dobową liczbę tabletek zarejestrowaną w zbiorze danych, podczas gdy dane te nie wskazują, aby mogła to być powszechnie stosowana dawka, i w związku z tym czas trwania leczenia jest w dużej mierze niedoszacowany. Analiza „nieprzerwanego czasu trwania leczenia” umożliwiła uznanie maksymalnej przerwy między receptami wynoszącej 365 dni za część tego samego okresu. Dlatego też wyniki te dostarczyły raczej PRAC informacji o nieregularnym stosowaniu leku przez dłuższe okresy; w szczególności 39,5% pacjentów stosowało amfepramon okresowo przez kilka lat. Ogólnie rzecz biorąc, PRAC podtrzymał swoją opinię, że chociaż uznano ograniczenia, nie uważa się, aby miały one istotny wpływ na dane, które zachowują ważność w odniesieniu do obserwowanej populacji, z zaznaczeniem zastrzeżeń.

W badaniu tym bezwzględna liczba leczonych amfepramonem pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie zwiększyła się w ocenianym okresie. Wreszcie ograniczenia techniczne dotyczące obserwacji pacjentów w bazie danych mogły prowadzić do niedoszacowania czasu trwania leczenia lub występowania wybranych zdarzeń w wywiadzie.

W badaniu DAC zgłoszono również, że po wdrożeniu środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka z 1996 r. 13,6% pacjentów było leczonych amfepramonem dłużej niż przez maksymalny czas stosowania, w przeciwieństwie do 14,9% w trakcie całego badania. W tym badaniu dwie wykupione recepty liczono jako część tego samego okresu leczenia z marginesem jednego tygodnia między ostatnią tabletką z danej recepty a następną z właśnie wykupywanej, co uznano za nietypowo konserwatywną metodę, prowadzącą prawdopodobnie do dowolnego rozdzielania powiązanych odcinków okresu leczenia i dlatego uznano, że te liczby prawdopodobnie oznaczają niedoszacowanie stopnia nieprzestrzegania maksymalnego zalecanego czasu leczenia. Interpretację kolejnych okresów leczenia z krótkimi przerwami między nimi należy również rozważyć z punktu widzenia bezpieczeństwa. Przykładem są osoby, u których często przeprowadzano więcej niż jedną kurację (średnia liczba kuracji na osobę: 4,6; mediana: 2), a mediana czasu między wszystkimi okresami leczenia wynosiła 39 dni.

W tym badaniu zgłoszono także przypadki stosowania w ciąży (1,5%, z czego po 1997 roku 9% w drugim i trzecim trymestrze), chociaż tych produktów nie wolno stosować w czasie ciąży, ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla nienarodzonego dziecka.

Zwrócono uwagę na fakt, że analiza była oparta na liczbie wykupionych recept i nie uwzględniała tego, czy wykupione tabletki zostały przyjęte. Jest to częsta niewiadoma w tego rodzaju analizach. Jednak z uwagi na inne aspekty planu badania, takie jak zastosowana konserwatywna definicja okresu leczenia, uznano że ma to ograniczony wpływ i PRAC podtrzymał swoje stanowisko, że stopień nieprzestrzegania zalecenia dotyczącego nieprzekraczania zalecanego czasu leczenia jest, jeśli już, niedoszacowany.

PRAC zgodził się z opinią, że zakres stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi należy zawsze rozpatrywać w kontekście zagrożeń, które mogą się z tym wiązać. PRAC zauważył, że w tych dwóch badaniach obserwacyjnych nie można było ocenić ryzyka sercowo-naczyniowego ani ryzyka wystąpienia nadciśnienia płucnego/TNP wynikającego ze stosowania leku niezgodnie z zaleceniami określonymi w drukach informacyjnych, częściowo ze względu na istotne dane dotyczące charakterystyki pacjentów. Dane te nie mogą zatem dodatkowo potwierdzić ani wykluczyć tego ryzyka wynikającego ze stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi. Jednak ryzyko to zostało już wcześniej ustalone i nadal rejestrowane są zgłoszenia takich przypadków, w tym od pacjentów, którzy stosowali amfepramon dłużej niż przez zatwierdzony czas leczenia.

W badaniach tych nie oceniano częstości występowania uzależnienia, niemniej jednak ryzyko to także zostało już wcześniej ustalone, a stosowanie dłużej niż przez zalecany czas może również świadczyć o zagrożeniu uzależnieniem od amfepramonu. Z uwagi na znane poważne zagrożenia bezpieczeństwa związane z zaburzeniami układu oddechowego, sercowo-naczyniowymi, naczyniowo-mózgowymi, neuropsychiatrycznymi i uzależnieniem, PRAC podtrzymał swoją opinię, że wyniki tych badań wraz z informacjami pochodzącymi ze zgłoszeń spontanicznych (tj. dotyczących pacjentów stosujących produkt niezgodnie ze środkami minimalizacji ryzyka wprowadzonymi w drukach informacyjnych w 1996 r.) wskazują na niedopuszczalny poziom nieprzestrzegania zaleceń określonych w drukach informacyjnych w odniesieniu do czasu trwania leczenia oraz stanów medycznych, w których stosowanie amfepramonu jest przeciwwskazane.

W Rumunii, podobnie jak w Danii, amfepramon jest ujęty w wykazie leków narkotycznych. W Rumunii substancje te są wydawane w aptekach wyłącznie na specjalną receptę, ale nie wprowadzono ścisłego nadzoru, aby ograniczyć liczbę recept wypisywanych jednemu pacjentowi. W Danii apteki i hurtownie muszą co roku zgłaszać ilości otrzymane, wysłane i magazynowane. PRAC zauważył, że w przypadku Rumunii nie są dostępne żadne dane dotyczące przepisywania lub wykorzystania leku. Dane dotyczące

sprzedaży nie dostarczają szczegółowych informacji o przepisywaniu leku, dlatego nie da się na podstawie tych danych ocenić przestrzegania zaleceń określonych w drukach informacyjnych. Chociaż niemożliwa jest bezpośrednia ekstrapolacja wyników badań obserwacyjnych na sytuację w Rumunii, można założyć porównywalny poziom nieprzestrzegania zaleceń, biorąc pod uwagę środki wprowadzone w obydwu państwach członkowskich. Podsumowując, PRAC podtrzymał swoją opinię, że zebrane razem wszystkie dane dotyczące nieprzestrzegania zaleceń w sprawie stosowania leku zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, budzą obawy co do skuteczności wdrożonych środków minimalizacji ryzyka.

Skuteczność

PRAC potwierdził i podtrzymał swoją opinię, że dostępne badania przedstawione na potwierdzenie skuteczności wykazują średnią różnicę wynoszącą 3,8% między amfepramonem a placebo w odniesieniu do zmniejszenia początkowej masy ciała po 12 tygodniach. Chociaż nie oczekuje się, aby badania te mogły zostać przeprowadzone zgodnie z obecnymi standardami, istotne znaczenie ma ocena planu i sposobu prowadzenia tych badań w celu poznania ich mocnych stron i niejasności związanych z danymi dotyczącymi skuteczności. Wciąż aktualne są ograniczenia tych badań stwierdzone wcześniej przez PRAC, w tym mała liczebność próby, słaby opis populacji badanych i stosowania się do zaleceń terapeutycznych, łączenie wyników dla niejednorodnej populacji pacjentów (np. pod względem wskaźnika BMI i chorób współistniejących). Należy także odnotować, że AHEG zwróciła uwagę na brak wystarczająco wiarygodnych danych z randomizowanych badań klinicznych porównujących zmniejszenie masy ciała w przypadku krótkotrwałego leczenia amfepramonem lub placebo.

PRAC zauważył, że chociaż powrót do uprzedniej masy ciała obserwowany po zaprzestaniu leczenia nie jest zjawiskiem nieoczekiwanym, nie ma wystarczających dowodów klinicznych potwierdzających założenie, że w pewnych sytuacjach początkowe leczenie lekiem hamującym łaknienie w okresie 3 miesięcy można uznać za korzystne dla pacjenta z otyłością w ramach kompleksowego programu redukcji masy ciała lub gdy leczenie innym produktem przeciwko otyłości musi zostać przerwane z powodu nietolerancji, a zwłaszcza nie ma danych pozwalających zidentyfikować grupy pacjentów, którzy mogliby odnieść takie korzyści. Zwrócono również uwagę na brak danych dotyczących deklarowanej skuteczności amfepramonu u pacjentów z zaburzeniami odżywiania w postaci jedzenia pod wpływem emocji, których amfepramon mógłby zachęcić do rozpoczęcia i kontynuowania diety niskokalorycznej oraz do redukcji wagi w wyniku zmian zachowania. Ten pogląd podzieliła grupa AHEG.

Ogólnie rzecz biorąc, znaczenie kliniczne krótkotrwałego leczenia amfepramonem pozostaje wątpliwe.

Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka

PRAC zauważył, że możliwość wprowadzenia dodatkowych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka jest zasadniczo oceniana indywidualnie w każdym przypadku. W takiej ocenie bierze się pod uwagę charakter zagrożeń bezpieczeństwa w kontekście stosunku korzyści do ryzyka stosowania danego produktu, zapotrzebowanie na leczenie tym produktem, populację docelową oraz wymagane działania kliniczne, a także potencjalną skuteczność, możliwość realizacji i proporcjonalność rozpatrywanych środków.

PRAC rozważył dodatkowo poziom świadomości zagrożeń związanych ze stosowaniem amfepramonu wśród lekarzy i lekarzy ordynujących. Chociaż produkty zawierające amfepramon zostały ponownie wprowadzone do obrotu w niektórych państwach członkowskich po uchyleniu decyzji Komisji z dnia 9 marca 2000 r., w piśmiennictwie medycznym opublikowanym od tego czasu nigdy nie złagodzone dobrze znanych zagrożeń związanych z leczeniem amfepramonem. Dodatkowo od 1996 roku, niezależnie od drobnych rozbieżności w poszczególnych drukach informacyjnych tych produktów, te

istotne zagrożenia zostały opisane w drukach informacyjnych wszystkich produktów zawierających amfepramon. W związku z tym bezpodstawne jest jakiekolwiek założenie, że ponowne wprowadzenie na rynek byłoby postrzegane jako odrzucenie potwierdzonych zagrożeń bezpieczeństwa. Ponadto nie podtrzymano tezy, że wszystkie przeciwwskazania byłyby trudne do zapamiętania dla lekarzy, ponieważ kilka z nich opisuje stany związane z najistotniejszymi zagrożeniami bezpieczeństwa dotyczącymi zaburzeń układu oddechowego, sercowo-naczyniowych, naczyniowo-mózgowych i neuropsychiatrycznych, które od dawna są znane w przypadku tej klasy produktów. Co więcej, nie oczekuje się, aby przepisując leki lekarze ordynujący polegali wyłącznie na swojej pamięci.

Biorąc pod uwagę stopień nieprzestrzegania zaleceń obserwowany w Danii pomimo wdrożonych środków oraz konieczność długoterminowego leczenia otyłości, PRAC podtrzymał opinię, że proponowane zmiany w drukach informacyjnych oraz dalsze przekazywanie informacji o dobrze znanych zagrożeniach i związanych z nimi środkach poprzez dystrybucję listy kontrolnej dla lekarzy i pisma do pracowników opieki zdrowotnej w celu poinformowania ich o zalecanych środkach służących zminimalizowaniu ryzyka nie wpłyną istotnie na praktyki związane z wypisywaniem recept, a zatem nie spowodują dostatecznej minimalizacji ryzyka.

PRAC przyznał także, że proponowane zmniejszenie wielkości opakowań nie przyczyniłoby się w wystarczającym stopniu do ograniczenia czasu trwania leczenia, ponieważ nie uniemożliwiłoby przepisania kilku opakowań ani uzyskania recept od wielu lekarzy, co stanowi szczególny problem z uwagi na ustalone ryzyko uzależnienia od leku. PRAC zwrócił również uwagę na stopień nieprzestrzegania zaleceń obserwowany w Niemczech pomimo niedostępności opakowań zawierających po 120 tabletek.

Uznano także, że możliwość uzyskania recept od wielu lekarzy w powiązaniu z koniecznością długoterminowego leczenia otyłości i potencjałem uzależniającym ograniczają ewentualną skuteczność zaproponowanej karty pacjenta.

PRAC omówił również możliwość wdrożenia pewnego rodzaju systemu kontroli wydawania leku, jednak z uwagi na niewielkie, tymczasowe korzyści z krótkoterminowego leczenia amfepramonem środka tego nie uznano za proporcjonalny. Zgłoszono również obawy dotyczące realnej możliwości wdrożenia takiego programu.

Ogólnie rzecz biorąc, PRAC podtrzymał opinię, że nie da się określić możliwych do zrealizowania środków, które zapewniłyby wystarczająco skuteczne zminimalizowanie ryzyka związanego z leczeniem produktami zawierającymi amfepramon, a w szczególności ryzyka wystąpienia TNP, chorób sercowo-naczyniowych/naczyniowo-mózgowych oraz uzależnienia, nadużywania i tolerancji.

W tym kontekście pozwolenie na dalsze sprawdzanie braku skuteczności proponowanych środków służących zminimalizowaniu ryzyka w dodatkowych badaniach w dalszym ciągu narażałoby pacjentów na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, co uznano za niedopuszczalne.

Potrzeby medyczne

Chociaż przyznano, że dostępność różnych możliwości leczenia jest zaletą w każdym obszarze terapeutycznym, w tym także w przypadku kontroli masy ciała, PRAC zauważył, że w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia otyłości nie wspomina się o amfepramonie i że w ostatnich latach w UE udostępniono kilka leków stosowanych w celu kontroli masy ciała, w tym preparaty doustne. PRAC uważa, że unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających amfepramon nie skutkowałoby niezaspokojeniem potrzeb medycznych.

Wnioski z oceny stosunku korzyści do ryzyka po procedurze ponownej oceny

Z uwagi na brak możliwości dostatecznej minimalizacji ryzyka związanego z leczeniem produktami zawierającymi amfepramon, PRAC podtrzymał swoją opinię, że ryzyko przewyższa niewielkie, tymczasowe korzyści o wątpliwym znaczeniu klinicznym wynikające ze stosowania amfepramonu jako leczenia uzupełniającego dietę u pacjentów z otyłością i wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym 30 kg/m² lub więcej, u których nie uzyskano odpowiedzi na stosowany jako jedyny odpowiedni schemat redukcji masy ciała.

PRAC nie był w stanie określić warunków, które – jeśli zostaną spełnione w przyszłości – wykazałyby pozytywny stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów w określonej populacji pacjentów. Dlatego też PRAC zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających amfepramon.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę na mocy z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktów leczniczych zawierających amfepramon.
- PRAC ocenił wszystkie dostępne dane dotyczące zagrożeń bezpieczeństwa związanych z zaburzeniami układu oddechowego, kardiologicznymi, naczyniowo-mózgowymi, neuropsychiatrycznymi, uzależnieniem od leku i stosowaniem leku w czasie ciąży, a także efektywności wdrożonych środków minimalizacji ryzyka w kontekście skuteczności amfepramonu u pacjentów z otyłością. Obejmowały one odpowiedzi przedstawione przez podmioty odpowiedzialne w formie pisemnej oraz w trakcie wyjaśnień ustnych, wyniki dwóch badań obserwacyjnych przeprowadzonych z uwzględnieniem niemieckich i duńskich baz danych dotyczących opieki zdrowotnej, opinie wyrażone przez grupę niezależnych ekspertów, jak również podstawy do ponownej oceny przedłożone przez podmioty odpowiedzialne.
- PRAC zauważył, że badania potwierdzające działanie amfepramonu zmniejszające masę ciała mają poważne ograniczenia i uznał za wątpliwe znaczenie kliniczne niewielkiej i tymczasowej utraty masy ciała zaobserwowanej w przypadku stosowania amfepramonu z punktu widzenia konieczności długoterminowego utrzymania zmniejszenia masy ciała u pacjentów z otyłością.
- PRAC stwierdził, że obecnie dostępne dane nie zmieniają ryzyka uznanego wcześniej przez CPMP w wyniku oceny przeprowadzonej na mocy art. 12 dyrektywy Rady 75/319/EWG za związane z leczeniem amfepramonem.
- PRAC odnotował wyniki badań obserwacyjnych i informacje ze spontanicznych zgłoszeń zarejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazujące na niedopuszczalny poziom nieprzestrzegania obowiązujących środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka związanego z leczeniem amfepramonem u pacjentów z wyższym ryzykiem wystąpienia niepożądanych działań leku, a także ryzyka zwiększającego się w miarę wydłużania czasu trwania leczenia. PRAC uznał, że budzi to istotne obawy dotyczące zdrowia publicznego.
- W związku z tym PRAC doszedł do wniosku, że środki te nie były skuteczne w odniesieniu do dostatecznej minimalizacji ryzyka związanego z leczeniem amfepramonem.
- PRAC omówił możliwość wdrożenia dodatkowych środków minimalizacji ryzyka i stwierdził, że żadne możliwe do zrealizowania i proporcjonalne środki nie mogłyby zapewnić skutecznego zminimalizowanie ryzyka związanego z leczeniem produktami zawierającymi amfepramon, a

zwłaszcza ryzyka wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, chorób sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych oraz uzależnienia, nadużywania i tolerancji.

- Dlatego PRAC uznał, że ryzyko przewyższa niewielkie, tymczasowe korzyści ze stosowania amfepramonu jako leczenia uzupełniającego dietę u pacjentów z otyłością i wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym 30 kg/m² lub więcej, u których nie uzyskano odpowiedzi na stosowany jako jedyny odpowiedni schemat redukcji masy ciała.
- Ponadto PRAC nie był w stanie określić żadnych warunków, których spełnienie umożliwiłoby wykazanie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających amfepramon w określonej populacji pacjentów.

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających amfepramon nie jest już korzystny i, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, należy je wycofać.

Opinia CMDh

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Wniosek ogólny

W związku z tym CMDh uważa, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających amfepramon nie jest korzystny. Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CMDh zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających amfepramon.