

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	DCI/Substância ativa + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	Temmler Pharma Gmbh	Regenon	Amfepramone Hydrochloride 25mg Capsule	Cápsula mole	Via oral
Alemanha	Artegodan Gmbh	Tenuate Retard	Amfepramone Hydrochloride 75mg Tablet	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	Temmler Pharma Gmbh	Regenon ¹	Amfepramone Hydrochloride 25mg Capsule	Cápsula mole	Via oral
Alemanha	Temmler Pharma Gmbh	Regenon Retard ²	Amfepramone Hydrochloride 60mg Capsule	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Roménia	Temmler Pharma Gmbh	Regenon	Amfepramone Hydrochloride 25mg Capsule	Cápsula mole	Via oral

1 Alteração do nome do medicamento para «Amfepramon-Hormosan 25 mg Weichkapseln» em 21 de outubro de 2021

2 Alteração do nome do medicamento para «Amfepramon-Hormosan 60 mg Retardkapseln» em 21 de outubro de 2021

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Durante o relatório periódico de segurança (RPS) que abrange o período de 23.12.2005 a 01.06.2020, foram notificados casos de afeções graves das válvulas cardíacas, hipertensão pulmonar e utilização *off-label* (duração mais longa e/ou dose mais elevada do que a recomendada e utilização durante a gravidez). Tendo em conta as preocupações de segurança graves conhecidas associadas a esta classe terapêutica, estas suscitaram sérias preocupações quanto à eficácia das medidas de minimização dos riscos em vigor e o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) considerou que se justificava uma investigação adicional de todos os dados disponíveis para os medicamentos que contêm anfepramona relacionados tanto com a segurança como com a eficácia. As sérias preocupações de segurança acima referidas, no contexto de incertezas quanto à relevância clínica da eficácia modesta do tratamento de curta duração com medicamentos que contêm anfepramona no tratamento da obesidade, levaram a agência romena de medicamentos (ANMMR) a manifestar preocupações sobre a relação benefício-risco destes medicamentos.

Em 25 de janeiro de 2021, a Roménia iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm anfepramona e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 27 de outubro de 2022 que foi revista em 7 de novembro de 2022 e em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A anfepramona pertence ao grupo farmacoterapêutico «Medicamentos antiobesidade de ação central (código ATC A08AA03)». É um agente simpaticomimético com ação indireta, pertencente ao grupo dos anorexígenos. Na União Europeia, encontra-se atualmente autorizada na Dinamarca, na Alemanha e na Roménia, como terapêutica adjuvante à dieta, em adultos e crianças a partir dos 12 ou 15 anos de idade com obesidade e um IMC (índice de massa corporal — uma medida do peso de uma pessoa em relação à sua altura) de 30 kg/m² ou superior, que não tenham respondido a um regime adequado de redução de peso sozinho.

A obesidade é uma doença metabólica crónica ao longo da vida, cujo tratamento se baseia em alterações comportamentais, dieta e exercício físico, com ou sem farmacoterapia ou cirurgia bariátrica, com o objetivo de perder peso e diminuir os fatores de risco. Os principais objetivos da gestão do peso são a redução do peso corporal e a manutenção de um peso corporal mais baixo de modo a obter benefícios cardiovasculares (CV), metabólicos e para a saúde geral.

O PRAC considerou todos os dados disponíveis relativamente às preocupações em matéria de segurança pulmonar, cardíaca, cerebrovascular, neuropsiquiátrica, dependência de medicamentos e uso na gravidez, bem como relativamente à eficácia das medidas de minimização dos riscos em vigor no contexto da eficácia da anfepramona. Isto incluiu dados não clínicos, dados clínicos, dados de notificações espontâneas e da literatura, bem como resultados de dois estudos que utilizaram, respetivamente, dados de cuidados primários da Alemanha (realizados pela EMA) e da Dinamarca (realizados pelo centro analítico de dados da agência dinamarquesa de medicamentos (DAC)). As opiniões de um grupo de peritos independentes foram também tidas em consideração (grupo de peritos *ad hoc* (AHEG)).

O PRAC observou que os estudos de eficácia disponíveis mostram uma modesta redução do peso a curto prazo (diferença média na perda de peso inicial de 3,8 %) com a anfepramona em comparação com o placebo, após 12 semanas. No entanto, estes estudos apresentam limitações graves. O PRAC,

apoiado pelo AHEG, considerou que faltavam dados de ensaios clínicos aleatorizados de avaliação do efeito de um tratamento de 12 semanas com anfepramona na perda de peso em comparação com o placebo. Observou-se que os dados disponíveis não cumpriam os critérios atuais para a demonstração da eficácia dos medicamentos utilizados na gestão do peso. Além disso, embora a perda de peso possa ser alcançada após um tratamento de 12 semanas com anfepramona, os dados limitados disponíveis mostram a recuperação do peso após a cessação do tratamento e, por conseguinte, sugerem que o tratamento pode não ter qualquer benefício clínico a longo prazo sobre o peso corporal e no âmbito de um programa de combate à obesidade. O PRAC e o AHEG consideraram questionável a relevância clínica da perda de peso marginal e temporária observada com a anfepramona no contexto da necessidade de manutenção da perda de peso a longo prazo para os doentes obesos. Além disso, observaram que as atuais diretrizes de tratamento da obesidade não mencionam a anfepramona.

O AHEG reconheceu a necessidade de tratamentos adicionais para a obesidade em adultos. Isto levou alguns especialistas a considerar que podem existir algumas situações e condições em que o tratamento de curta duração com anfepramona, além de dieta, atividade física e alterações do estilo de vida, pode proporcionar efeitos iniciais de perda de peso para motivar os doentes obesos a continuarem com estas alterações do estilo de vida ou outros tratamentos para manter o peso reduzido. No entanto, o AHEG não conseguiu definir uma população de doentes que possa beneficiar especialmente desse tratamento ou para a qual a anfepramona satisfaria uma necessidade que, de outro modo, não seria satisfeita. Os peritos observaram que, após a anfepramona, ficaram disponíveis várias outras opções de tratamento, com base em dados de ensaios clínicos bem concebidos que demonstraram uma perda de peso significativa e clinicamente relevante e um perfil de segurança aceitável. Alguns desses tratamentos, também adequados para doentes obesos com fatores de risco CV.

Em 1996, o Comité das Especialidades Farmacêuticas da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (CPMP da EMEA, posteriormente substituído pelo CHMP da EMA) concluiu, na sequência de uma revisão realizada nos termos do artigo 12.º da Diretiva 75/319/CEE do Conselho, que um estudo epidemiológico demonstrou que a toma de anorexígenos é um fator de risco envolvido no desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar e que o uso de anorexígenos está fortemente associado a um aumento do risco desta reação adversa medicamentosa. Concluiu-se ainda que o tratamento prolongado está associado a um risco de tolerância farmacológica, dependência e síndrome de abstinência. Tendo em conta essas sérias preocupações de segurança, a duração do tratamento foi limitada a 4-6 semanas e não superior a três meses. Também se restringiu a indicação à terapêutica adjuvante à dieta, em doentes com obesidade e IMC ≥ 30 kg/m² que não responderam a um regime adequado de redução de peso sozinho. Foram incluídas contra-indicações em caso de hipertensão arterial pulmonar, hipertensão arterial grave, doença CV ou cerebrovascular, perturbações do foro psiquiátrico, incluindo anorexia nervosa e depressão, propensão ao abuso de medicamentos, alcoolismo conhecido, bem como em associação com outro agente anorexígeno de ação central (também devido ao aumento do risco de hipertensão arterial pulmonar potencialmente fatal).

O PRAC tomou nota dos resultados do estudo DAC que sugerem um risco mais elevado de hipertensão pulmonar (HP), incluindo hipertensão arterial pulmonar (HAP), e de doenças cardíacas em doentes tratados com anfepramona, em comparação com a coorte de controlo. Além disso, mais doentes tratados com anfepramona morreram devido a doenças cardíacas (o enfarte do miocárdio é a principal causa de morte) em comparação com os indivíduos do grupo de controlo.

Foi reconhecido que esses resultados foram obtidos em grupos que não correspondem ao IMC. Considerando que a obesidade é um fator de risco para alguns subtipos de hipertensão pulmonar e para doenças cardíacas, foi realizada uma análise de subgrupo utilizando os códigos CID considerados representativos da obesidade. Importa notar que, como também observado pelos peritos independentes consultados durante o procedimento, a obesidade não é, no entanto, um fator de risco

conhecido para a HAP. Nesta análise, não foi encontrada uma diferença estatística nos riscos de HP, incluindo HAP, e de doença cardíaca entre as duas coortes. Foi também realizada uma análise de subgrupo num subconjunto de doentes com comorbidades, em que os resultados variaram, com os rácios ímpares a tenderem em direções diferentes, mas sem atingirem uma significância estatística. O PRAC considerou que estas análises foram limitadas pelo pequeno tamanho da amostra dos subgrupos, mas também pelo facto de os subgrupos provavelmente não serem representativos e poderem ter sido confundidos de outro modo. Em particular, prevê-se que os dados relativos ao subgrupo de doentes com um diagnóstico hospitalar de obesidade ou comorbidades estejam incompletos, uma vez que é provável que a obesidade, a hipercolesterolemia ou a diabetes sejam diagnosticadas fora do hospital e codificadas apenas se relevantes para o internamento hospitalar. Por conseguinte, o PRAC considerou que deve ser tomada precaução ao extrapolar estes resultados para toda a coorte de doentes tratados com anfepramona.

Além disso, as coortes foram analisadas num subgrupo de doentes que utilizou outros medicamentos para a perda de peso, ou seja, efedrina, orlistato, dexfenfluramina, como um indicador indireto da obesidade. Não se prevê que esta análise sofra do mesmo problema no que respeita à exaustividade do código de diagnóstico e, mesmo que apenas tenham sido recolhidos dados sobre os medicamentos prescritos, o PRAC considerou-a o conjunto de dados mais fiável entre as análises de subgrupos. Estas análises não corroboram a obesidade como um fator de confundimento importante.

Tendo em conta as limitações identificadas e considerando que este não era um ensaio confirmatório, não se podia esperar que o estudo pudesse confirmar estatisticamente os riscos. No entanto, a maioria das estimativas pontuais é superior a 1, pelo que o PRAC considerou improvável que os resultados fossem atribuíveis ao acaso. Globalmente, no contexto do risco conhecido de HAP com anorexígenos, o PRAC considerou que os resultados corroboraram ainda mais a gravidade desta preocupação com a anfepramona e apontaram para uma persistência do risco apesar das medidas implementadas em 1996.

No estudo DAC, também se verificou que a utilização de anfepramona antes ou durante a gravidez estava associada a cardiomiopatia no nascimento e, quando utilizada antes da gravidez, a malformações congénitas em geral. No entanto, o efeito da obesidade como fator de confundimento nesta análise não foi avaliado.

Apesar da subnotificação prevista, foi notificado um número relevante de casos desde a implementação das medidas de minimização dos riscos, confirmando as preocupações conhecidas em matéria de segurança associadas a doenças pulmonares, cardíacas, cerebrovasculares e neuropsiquiátricas e sublinhando a ideia de que os riscos não foram adequadamente mitigados. Esta opinião foi também partilhada pelo AHEG. Os dados obtidos a partir de 1996 na literatura confirmaram que o risco de HAP aumenta com o aumento da duração do tratamento, pelo menos para a fenfluramina. O PRAC concluiu que estes dados, considerados em conjunto com dados de notificações de casos, da literatura e do estudo DAC, confirmaram a relevância deste efeito de classe para o anorexígeno simpaticomimético, incluindo a anfepramona.

Os dois estudos que utilizaram dados dos cuidados primários da Dinamarca e da Alemanha demonstraram, apesar das limitações reconhecidas, um nível inaceitável de incumprimento das medidas de minimização dos riscos em vigor. Foi observado um nível inaceitável de utilização superior a 3 meses em ambos os estudos (13,6 % e cerca de 12 %), sendo esta uma medida crítica para minimizar o risco de HAP, bem como o risco de dependência. Nas notificações espontâneas, foi identificado o uso em associação com outros agentes anorexígenos de ação central, bem como em doentes com propensão para o abuso de medicamentos, alcoolismo conhecido, que também colocava, respetivamente, os doentes num maior risco de HAP e dependência. Os doentes com historial ou doença CV atual ou hipertensão arterial grave e perturbações do foro psiquiátrico correm um maior

risco de desenvolver acontecimentos adversos relacionados. Por conseguinte, é também preocupante que o estudo que utilizou dados da Alemanha tenha identificado uma utilização de cerca de 4 % em doentes com doenças CV, ou de 26-30 % quando se considerou também a utilização em doentes com hipertensão (a hipertensão grave é uma contraindicação), enquanto foram também notificados casos em doentes com doenças CV e psiquiátricas. O estudo que utilizou dados da Dinamarca também encontrou 1,5 % de utilização em mulheres grávidas (das quais, após 1997, 9 % no segundo e terceiro trimestres) e foram notificados casos em doentes grávidas, apesar do facto de a anfepramona não poder ser utilizada durante a gravidez, uma vez que não se pode excluir o risco para o feto.

Tendo em conta o nível significativo de incumprimento das medidas de minimização dos riscos em vigor, o PRAC concluiu que estas não foram eficazes na minimização adequada dos riscos associados ao tratamento com medicamentos que contêm anfepramona.

Tendo em consideração as opiniões do AHEG, o PRAC considerou a possibilidade de modificar a informação do medicamento, introduzindo material educativo, tal como uma lista de verificação do prescriptor e um cartão do doente, de retirar as embalagens com comprimidos para um tratamento superior a 30 dias, de recomendar que seja evitada a possibilidade de prescrições repetidas e de prescrição eletrónica a nível nacional, a fim de melhorar a sensibilização para os riscos e as medidas de minimização associadas e de assegurar consultas regulares para que o médico reavalie a adequação do tratamento com anfepramona para os seus doentes. No entanto, o PRAC considerou que os riscos associados ao tratamento com anfepramona, bem como as medidas de minimização dos riscos associadas, são de longa data e bem conhecidos na comunidade médica, conforme refletido na literatura médica e científica. Por conseguinte, o PRAC considerou que a comunicação adicional de informações bem conhecidas não teria um impacto significativo na prescrição. Além disso, o PRAC observou que, embora as embalagens atualmente disponíveis permitam uma duração máxima de tratamento de 4 meses com as prescrições subsequentes, o excesso de um mês não pareceu ser a força motriz do uso a longo prazo, tendo em conta os padrões de utilização observados. Além disso, uma restrição relativa ao tamanho da embalagem também não impediria os doentes de obter prescrições de vários médicos, em particular tendo em conta o risco de dependência do medicamento. Outro motivo provável para o padrão de utilização observado durante mais tempo do que o recomendado é a natureza crónica da obesidade, que exige terapia a longo prazo. Por conseguinte, os doentes e os prescritores poderão procurar prolongar o tratamento por períodos mais longos do que os 3 meses autorizados. O potencial de dependência e a necessidade de um tratamento a longo prazo da obesidade são, por conseguinte, ambos considerados fatores limitantes importantes para a eficácia de medidas adicionais de minimização dos riscos. O PRAC também discutiu a possibilidade de implementar um programa de acesso controlado, como uma forma de sistema de abastecimento controlado. No entanto, alguns Estados-Membros manifestaram preocupações quanto à viabilidade de implementar esse programa, tendo em conta a diversidade de profissionais de saúde envolvidos na prescrição e na administração de anfepramona. Por último, tendo em conta a eficácia temporária modesta da anfepramona, o PRAC considerou que a imposição de um programa desse tipo não seria proporcional para este tratamento.

Globalmente, o PRAC não conseguiu identificar medidas viáveis que assegurassem uma minimização eficaz dos riscos associados ao tratamento com medicamentos que contêm anfepramona, em particular os riscos de HAP, doença cardiovascular/cerebrovascular e de dependência, abuso e tolerância.

Por conseguinte, dada a impossibilidade de minimizar suficientemente os riscos associados ao tratamento com medicamentos que contêm anfepramona, o PRAC concluiu que os riscos são superiores aos benefícios temporários modestos de relevância clínica questionável da anfepramona como terapêutica adjuvante à dieta, em doentes com obesidade e um IMC de 30 kg/m² ou superior, que não responderam a um regime adequado de redução de peso sozinho.

O PRAC também tomou nota dos pontos de vista do AHEG de que os dados de segurança a longo prazo (2 anos) através da criação de registos seriam benéficos para abordar as preocupações de segurança relativas a CV e HAP, e considerou se a realização de estudos adicionais poderia fornecer evidências adicionais para caracterizar melhor a eficácia e a segurança da anfepramona. No entanto, tendo em conta as preocupações de segurança identificadas, em particular associadas à utilização por um período superior a três meses, não foi considerado viável determinar condições para controlar a segurança dos doentes num ensaio clínico a longo prazo que satisfizesse as normas atuais. De facto, mesmo sob os parâmetros controlados de um ensaio clínico, em que os doentes podem ser cuidadosamente monitorizados, é questionável que as RAM associadas à anfepramona, como o AVC ou a dependência, possam ser evitadas. Considerando que, para excluir o risco de acontecimentos CV major (MACE), seriam necessários ensaios de grandes dimensões. Além disso, dada a sua raridade, seria improvável que a HAP fosse detetada em ensaios clínicos. Além disso, os estudos de segurança não intervencionais não permitiriam gerar os dados necessários para demonstrar uma relação de benefício-risco positiva, especialmente tendo em conta a disponibilidade limitada de mais bases de dados e o tipo de dados registados (por exemplo, falta de dados sobre o IMC). Por conseguinte, o PRAC não conseguiu identificar condições que, se cumpridas no futuro, demonstrariam uma relação de benefício-risco positiva para estes medicamentos numa população de doentes definida.

Consequentemente, o PRAC recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm anfepramona.

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção da recomendação do PRAC em junho de 2022, os titulares das AIM Artegodan e Temmler Pharma solicitaram um reexame da recomendação do PRAC relativamente à consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância dos medicamentos que contêm anfepramona.

O PRAC teve em conta os fundamentos detalhados submetidos pelos titulares das AIM no âmbito deste procedimento de reexame e os dados científicos subjacentes a estes fundamentos, que são discutidos abaixo:

Segurança

Riscos de hipertensão pulmonar/HAP e doenças das válvulas cardíacas na literatura e em notificações espontâneas

Relativamente aos dados da literatura, o PRAC considerou que o estudo SNAP (o estudo epidemiológico que incluiu doentes tratados com anfepramona, publicado após 1996, quando se constatou que o risco de HAP era um efeito de classe com anorexígenos, incluindo anfepramona), não incluiu um número suficiente de doentes tratados com anfepramona (5 ou menos em cada grupo) para detetar um risco de HAP especificamente com esses medicamentos (Rich, 2000)³. Além disso, foi previamente estabelecido, com base no estudo IPPHS, que o risco de HAP aumentou em doentes tratados com medicamentos anoréxicos durante mais de três meses. O estudo SNAP comparou apenas durações de tratamento de mais de 6 meses com durações de tratamento inferiores a 6 meses, cumulativamente, e encontrou mais evidências do risco crescente de HAP com durações de tratamento anorexígenos mais longas. Por conseguinte, este estudo mais recente (SNAP) não fornece garantias relativamente ao risco de HAP com anfepramona em geral, nem em relação à utilização cumulativa inferior a 6 meses. Além disso, foi considerado o relatório de caso publicado sobre a HAP num doente com uma mutação no

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

gene *BMPR2*, mas não foram considerados outros fatores de risco para sustentar um possível efeito aditivo da anfepramona no desenvolvimento de HAP em doentes que apresentavam essas mutações.

Relativamente às notificações espontâneas, reconhece-se que foi notificado um pequeno número de casos de HP e DVC, embora tal não seja inesperado. De facto, a HAP é uma doença rara para a qual o diagnóstico é frequentemente adiado devido a sintomas e sinais não específicos (p. ex., frequentemente atribuídos incorretamente à idade ou a outras doenças). Além disso, o tempo possivelmente longo até ao início da HAP, considerado em conjunto com as comorbilidades e outros medicamentos (incluindo para a perda de peso) nessa população de doentes, pode dificultar o estabelecimento de uma ligação ao tratamento com anfepramona, pelo que a ausência de casos avaliados como certamente relacionados com a anfepramona não é inesperada. Neste contexto, é observado o número de casos identificados relacionados com a hipertensão pulmonar (14) que envolvem a anfepramona, incluindo os notificados desde 1996 (12). Do mesmo modo, a DVC induzida pelo medicamento é diagnosticada principalmente por alterações ecocardiográficas, sendo que os sintomas clínicos são retardados, o que, considerando as características supracitadas da população de doentes, e a duração do tratamento recomendada, pode dificultar a identificação de medicamentos suspeitos. Por conseguinte, embora as evidências disponíveis até ao momento não permitam excluir ou confirmar uma ligação causal entre a DVC e a anfepramona, é observado o número de casos identificados relacionados com a DVC (23), a maioria notificados após 2000 (18), quando esta questão foi objeto de uma revisão da UE. Por conseguinte, a DVC continua a ser uma potencial preocupação de segurança grave.

Além disso, devido à limitação dos dados notificados espontaneamente, incluindo a subnotificação, estas fontes de dados não são úteis para avaliar as incidências de reações adversas e não são adequadas para confirmar a ausência de determinadas preocupações de segurança.

Do ponto de vista mecanicista, o PRAC reiterou a sua posição de que, embora se considere improvável que a etcatinona exerça uma atividade no recetor 5-HT_{2B}, a relevância clínica desta conclusão não é clara, uma vez que o envolvimento de outras vias biológicas continua a ser uma possibilidade, o que está a ser evidenciado na literatura. Assim, embora o conhecimento dos mecanismos que levam à ocorrência de HAP e DVC tenha aumentado ao longo dos anos, os dados não clínicos apresentados são insuficientes para excluir uma associação causal entre a anfepramona e a HP/HAP, ou uma possível associação entre a anfepramona e a DVC.

O PRAC concordou que a ação farmacológica da fenfluramina e da anfepramona não é idêntica e, por conseguinte, os efeitos observados principalmente com a utilização de fenfluramina não podem ser diretamente extrapolados para a anfepramona em termos de um mecanismo farmacológico específico. No entanto, tendo em conta os dados de segurança acumulados especificamente para a anfepramona no contexto das preocupações associadas a esta classe de medicamentos, incluindo a outro(s) agente(s) simpaticomimético(s) (p. ex., fenilpropanolamina), as preocupações identificadas como um resultado da revisão de 1996 permanecem.

Riscos de HAP e doenças cardiovasculares nos estudos realizados em bases de dados alemãs e dinamarquesas

O PRAC teve em conta os resultados de dois estudos observacionais realizados nas bases de dados de cuidados de saúde alemãs e dinamarquesas. As análises retrospectivas de dados provenientes de bases de dados existentes, tais como bases de dados eletrónicas de cuidados de saúde, são ferramentas importantes na avaliação das preocupações de segurança num contexto observacional. No entanto, existe também uma série de limitações e desafios para essas análises. Estes devem ser abordados caso a caso, dependendo do contexto da doença, dos dados disponíveis e do objetivo do estudo realizado.

Os resultados do estudo observacional realizado na base de dados de cuidados de saúde alemã não indicaram que os doentes que iniciaram a anfepramona apresentavam uma maior incidência dos acontecimentos CV selecionados em comparação com os doentes que iniciaram o orlistato, no entanto, este foi um estudo descritivo, limitado a resultados não fatais. Mesmo que alguns fatores de confundimento por indicação possam ser reduzidos comparando-se com o orlistato, os fatores de confundimento residuais podem ainda enviesar os resultados devido às diferentes características dos doentes, que não foram suficientemente ajustadas para o efeito. De facto, estes resultados são referidos como taxas brutas de acontecimentos, enquanto a anfepramona é contraindicada em várias doenças, incluindo as relacionadas com a doença CV subjacente, o que não é o caso do orlistato e, por conseguinte, os doentes em tratamento com orlistato podem ter estado em maior risco de acontecimentos CV. Os doentes tratados com orlistato eram mais velhos do que os tratados com anfepramona (diferença média e mediana de cerca de 6 anos), podendo existir um nível de obesidade ou outras diferenças importantes nas características dos doentes, que não foram ajustadas. Por conseguinte, esta análise parece ter limitações importantes. Os resultados não permitem refutar os riscos CV (ou HAP) associados à anfepramona.

No estudo de caso-controlo que analisou a utilização de anfepramona na base de dados de cuidados de saúde dinamarquesa, foi observado um risco mais elevado de HP, incluindo HAP, e de doenças cardíacas na coorte de doentes tratados com anfepramona, em comparação com a coorte de controlo, que nunca recebeu esse medicamento. A fim de informar sobre possíveis fatores de confundimento pelo IMC, um fator de risco para alguns subtipos de HP e para doenças cardíacas, mas não um fator de risco conhecido para a HAP, foram realizadas análises de subgrupos utilizando as variáveis disponíveis consideradas como representativas para o IMC. Estes incluíram o diagnóstico de hospitalização por obesidade, certas comorbidades e outros medicamentos para a perda de peso. Embora tenha sido encontrada uma OR > 1 no grupo da anfepramona que aponta para um aumento do risco de HP, incluindo HAP, nas análises de subgrupo com outros medicamentos para perda de peso, embora não tenha sido alcançada significância estatística, não foram encontrados riscos aumentados de HP, incluindo HAP e de doença cardíaca nas outras análises de subgrupo. No entanto, foram destacadas limitações a estas análises de subgrupos, incluindo um pequeno tamanho da amostra e uma possível distorção na seleção dos subgrupos diagnosticados com obesidade ou com comorbidades associadas, cuja gravidade ou duração também não foi contabilizada. É questionável que todas as variáveis utilizadas para as análises de subgrupos sejam (iguais) representantes para o IMC e, por conseguinte, constituam uma seleção adequada de possíveis fatores de confundimento. Além disso, observou-se que apenas os doentes vivos durante o período de seguimento foram incluídos neste estudo. Tal provavelmente introduziu um viés de anti-mortalidade, que é preocupante para a interpretação de análises comparativas. Neste caso, pode subestimar os riscos associados à anfepramona. Uma limitação adicional no que diz respeito aos resultados para qualquer doença cardíaca reside nos códigos de diagnóstico utilizados, que não sendo ponderados e utilizados em conjunto, podem ter sido demasiado amplos para se obterem resultados fiáveis.

Não foi observada nenhuma diferença significativa quando se comparou o risco dos acontecimentos associados ao tratamento com anfepramona durante menos ou mais de 90 dias, exceto para o risco de doença cardíaca quando se considera o período completo. No entanto, esta comparação deve ser interpretada com precaução, tendo em consideração potenciais fatores de confundimento e a definição conservadora do período de tratamento, que provavelmente subestimou a utilização a longo prazo e pode, por conseguinte, ter influenciado os resultados. Além disso, a duração cumulativa da utilização não foi considerada.

Tendo em conta as limitações identificadas e considerando que este não era um ensaio confirmatório, não se podia esperar que o estudo fosse capaz de confirmar estatisticamente os riscos. Pelos mesmos motivos, não é possível rejeitar estes riscos com base nestes dados. É do conhecimento comum que a

ausência de significância estatística em relação a uma associação testada não constitui evidência de ausência de uma associação. Tal é especialmente importante para os parâmetros de avaliação final de segurança. Por conseguinte, não é aceite a alegação de que o desaparecimento de uma associação significativa após a estratificação deveria resultar na rejeição da suspeita de causalidade. O PRAC manteve a sua opinião de que era pouco provável que os resultados das estimativas da maioria dos pontos para a HP, incluindo a HAP superior a 1, fossem atribuíveis ao acaso. Manteve-se a conclusão de que, no geral, no contexto do risco conhecido de HAP com anorexígenos, os resultados corroboraram ainda mais a gravidade desta preocupação com a anfepramona e apontaram para uma persistência do risco apesar das medidas implementadas em 1996.

Incumprimento da informação do medicamento

O PRAC concordou com a opinião de que foram identificados casos a partir de notificações espontâneas que demonstravam um autilização *off label* potencialmente prejudicial da anfepramona.

O estudo observacional realizado na base de dados de cuidados de saúde alemã sugere uma utilização persistente no incumprimento da informação do medicamento, oscilando nos últimos anos em cerca de 12 %. A duração do tratamento foi estimada a partir da dose diária prescrita ou, quando disponível, do número de comprimidos na embalagem para a formulação específica e do número de embalagens prescritas. Reconhece-se que, nesta análise, o número diário de comprimidos estava em falta na maioria dos doentes e, para estes, foi imputada a mediana do número de comprimidos (1 comprimido diário). Embora aproximadamente um terço das formulações de anfepramona vendidas na Alemanha desde 1998 sejam comprimidos de 25 mg, a serem tomados três vezes por dia, no estudo, isto correspondeu a menos de 3 % das prescrições, pelo que o risco de sobrestimação da duração do tratamento com esta imputação foi baixo. Foram realizadas algumas análises de sensibilidade com o número máximo diário de comprimidos registados no conjunto de dados, enquanto os dados não indicam que esta possa ser uma dose habitualmente utilizada e, por conseguinte, subestimam largamente a duração do tratamento. Uma análise da «duração contínua do tratamento» permitiu um intervalo máximo de 365 dias entre as prescrições, para que fossem consideradas parte do mesmo período. Por conseguinte, esses resultados informaram o PRAC sobre o uso intermitente ao longo de períodos mais longos; em particular, 39,5 % dos doentes utilizaram a anfepramona de forma intermitente durante vários anos. No geral, o PRAC manteve a sua opinião de que, embora se reconheçam limitações, não se considera que estas tenham um impacto significativo nos dados, que permanecem válidos para a população observada, com a ressalva em destaque.

Neste estudo, os números absolutos de doentes com antecedentes de doenças CV tratados com anfepramona aumentaram ao longo do período examinado. Por último, as limitações técnicas ao seguimento dos doentes na base de dados podem ter levado a uma subestimação da duração do tratamento ou à presença de antecedentes dos acontecimentos selecionados.

O estudo DAC também refere que, após a implementação das medidas de minimização dos riscos de 1996, 13,6 % dos doentes foram tratados com anfepramona durante mais tempo do que a duração máxima de utilização, em oposição a 14,9 % durante todo o estudo. Neste estudo, duas prescrições aviadas foram contabilizadas como parte do mesmo período de tratamento, com uma margem de uma semana entre o último comprimido de uma prescrição e a próxima a ser aviada, o que foi considerado uma abordagem conservadora e pouco convencional, suscetível de conduzir a uma separação arbitrária de episódios de tratamento associados e, por conseguinte, esses valores foram considerados suscetíveis de subestimar o incumprimento da duração máxima recomendada do tratamento. A interpretação de períodos de tratamento repetidos interrompidos por curtos períodos de tempo também deve ser considerada do ponto de vista da segurança. Tal é ilustrado pelo facto de os indivíduos terem frequentemente mais do que um episódio de tratamento (número médio de

tratamentos por pessoa: 4,6, mediana: 2), sendo o tempo mediano entre todos os períodos de tratamento foi de 39 dias.

Neste estudo, foi também notificada a utilização durante a gravidez (1,5 %, dos quais, após 1997, 9 % no segundo e terceiro trimestres), sendo que esses medicamentos não devem ser utilizados durante a gravidez, uma vez que não é possível excluir o risco para o feto.

Observou-se que a análise se baseou no número de prescrições aviadas e não teve em consideração se os comprimidos aviados foram tomados. Trata-se de uma incerteza comum neste tipo de análises. No entanto, tendo em conta outros aspetos da conceção do estudo, como a definição do período de tratamento conservador utilizada, este é considerado de impacto limitado e o PRAC manteve a sua posição de que o grau de utilização para além da duração do tratamento recomendada é, quando muito, subestimado.

O PRAC concordou com a opinião de que a extensão da utilização *off label* deve ser sempre considerada no contexto dos riscos a que pode estar associada. O PRAC observou que não foi possível uma avaliação dos riscos CV e de HP/HAP devido ao uso em incumprimento da informação do medicamento nestes dois estudos observacionais, em parte devido a dados importantes das características dos doentes. Assim, estes dados não podem confirmar nem refutar adicionalmente estes riscos devido à utilização *off label*. No entanto, estes riscos foram previamente estabelecidos e continuaram a ser notificados casos, incluindo de doentes que utilizaram anfepramona durante períodos de tratamento superiores ao autorizado.

A incidência de dependência não foi investigada nesses estudos, no entanto, este risco também foi previamente estabelecido, e o uso por períodos mais longos do que o recomendado pode também refletir o risco de dependência da anfetamina. No geral, considerando as sérias preocupações de segurança conhecidas de distúrbios pulmonares, cardiovasculares/cerebrovasculares, neuropsiquiátricos e de dependência, o PRAC manteve o seu parecer de que os resultados destes estudos, juntamente com a informação de notificações espontâneas (ou seja, doentes que utilizam o medicamento sem cumprir as medidas de minimização dos riscos introduzidas na informação do medicamento em 1996), indicam um nível inaceitável de incumprimento da informação do medicamento em termos da duração do tratamento e das doenças para as quais a anfepramona está contraindicada.

Na Roménia, tal como na Dinamarca, a anfepramona está incluída na lista de narcóticos. Na Roménia, essas substâncias são aviadas nas farmácias apenas mediante prescrição especial; no entanto, não existe uma supervisão rigorosa em vigor que limite o número de prescrições aviadas para um doente. Na Dinamarca, as farmácias e os armazéns devem comunicar as quantidades recebidas, enviadas e em armazém, anualmente. O PRAC observou que não estão disponíveis dados de prescrição ou de utilização para a Roménia. Uma vez que os dados de vendas não podem informar sobre os detalhes da prescrição, a adesão à informação do medicamento não pode ser avaliada com base nos dados de vendas. Embora os resultados dos estudos observacionais não possam ser diretamente extrapolados para a Roménia, podem presumir-se níveis comparáveis de incumprimento, tendo em conta as medidas em vigor em ambos os Estados-Membros. Em conclusão, o PRAC manteve a sua opinião de que todos os dados, tomados em conjunto no que respeita ao incumprimento do uso autorizado, levantam preocupações sobre a eficácia das medidas de minimização dos riscos em vigor.

Eficácia

O PRAC confirmou e manteve a sua opinião de que os estudos disponíveis apresentados em apoio da eficácia mostram uma diferença média de 3,8 % entre a anfepramona e o placebo em termos de perda de peso inicial após 12 semanas. Embora não se espere que esses estudos tenham sido realizados de

acordo com as normas atuais, é importante analisar a conceção e a realização desses estudos, a fim de compreender as dosagens e incertezas em relação aos dados de eficácia. As limitações anteriormente observadas pelo PRAC em relação a esses ensaios continuam a ser válidas, incluindo o pequeno tamanho da amostra, a má descrição das populações dos ensaios e da conformidade do tratamento, bem como o agrupamento dos resultados para a população heterogénica (por exemplo, em termos de IMC e comorbidades). É também de salientar que o AHEG destacou a falta de dados suficientemente robustos de ensaios clínicos aleatorizados que comparassem a perda de peso com o tratamento de curta duração com anfepramona em comparação com o placebo.

O PRAC observou que, embora a recuperação de peso observada após a cessação do tratamento não seja inesperada, não existem provas clínicas suficientes para sustentar as alegações de que existem situações em que o tratamento inicial com um inibidor de apetite durante 3 meses possa ser considerado benéfico para um doente com obesidade, como parte de um programa abrangente de perda de peso, ou se o tratamento com outro medicamento para a obesidade tiver de ser descontinuado devido à intolerância, e, em particular, não existem dados para identificar o(s) grupo(s) de doentes que possam obter esses benefícios. Foi também observada a falta de dados relativos à alegada eficácia da anfepramona em doentes com alimentação emocional, que seriam incentivados pela anfepramona a iniciar e a continuar uma dieta de baixo teor calórico e a perder peso devido a alterações comportamentais. Esta opinião foi partilhada pelo AHEG.

Em geral, a relevância clínica do tratamento de curta duração com anfepramona continua a ser questionável.

Medidas de minimização dos riscos

O PRAC observou que a possibilidade de introduzir medidas adicionais de minimização dos riscos é geralmente avaliada caso a caso. Nessa avaliação, é tida em consideração a natureza das preocupações de segurança no contexto da relação de risco-benefício do medicamento, a necessidade terapêutica do medicamento, a população-alvo e as ações clínicas necessárias, bem como a potencial eficácia, viabilidade e proporcionalidade das medidas consideradas.

O PRAC refletiu ainda sobre o nível de conhecimento dos médicos e dos prescritores relativamente aos riscos da anfepramona. Embora os medicamentos que contêm anfepramona tenham sido reintroduzidos no mercado em alguns Estados-Membros após a anulação da decisão da Comissão de 09.03.2000, a literatura médica publicada desde então nunca atenuou os riscos bem conhecidos do tratamento com anfepramona. Além disso, desde 1996, independentemente de pequenas discrepâncias na informação do medicamento para estes medicamentos, os riscos importantes foram descritos na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm anfepramona. Por conseguinte, qualquer pressuposto de que a reintrodução no mercado teria sido percebida como uma refutação das preocupações de segurança conhecidas é infundado. Além disso, qualquer argumento de que todas as contraindicações seriam difíceis de memorizar para os médicos não é sustentado, uma vez que várias delas descrevem doenças relacionadas com as preocupações globais em matéria de segurança pulmonar, cardiovascular, cerebrovascular e neuropsiquiátrica, que são há muito conhecidas para esta classe de medicamentos. Adicionalmente, não se espera que os prescritores dependam exclusivamente da memória ao prescreverem medicamentos.

Tendo em conta o nível de incumprimento observado na Dinamarca, apesar das medidas em vigor, e da necessidade de tratamento a longo prazo para a obesidade, o PRAC manteve a sua opinião de que as alterações propostas à IM e a comunicação adicional dos riscos conhecidos e das medidas associadas através de uma lista de verificação para médicos e de uma DHPC não teriam um impacto significativo nos hábitos de prescrição, resultando, assim, numa minimização dos riscos suficiente.

O PRAC também concordou que a redução do tamanho das embalagens proposta não contribuiria suficientemente para limitar a duração do tratamento, uma vez que não impediria a prescrição de várias embalagens, nem a obtenção de prescrições de vários médicos, o que constitui uma preocupação particular dado o risco estabelecido de dependência do medicamento. O PRAC também observou o nível de incumprimento verificado na Alemanha, apesar da não disponibilidade da embalagem de 120 comprimidos.

Considerou-se também que a possibilidade de obter prescrições de vários médicos, juntamente com a necessidade de tratamento a longo prazo da obesidade e o potencial de dependência, dificultam a possível eficácia do cartão do doente proposto.

O PRAC também tinha discutido a possibilidade de implementar uma forma de sistema de abastecimento controlado, no entanto, tendo em conta os benefícios temporários modestos do tratamento de curta duração com anfepramona, este não foi considerado proporcional. Foram também levantadas preocupações relativamente à viabilidade da implementação de um programa desse tipo.

Globalmente, o PRAC manteve a sua opinião de que não foi possível identificar medidas viáveis que assegurassem uma minimização suficientemente eficaz dos riscos associados ao tratamento com medicamentos que contêm anfepramona, em particular os riscos de HAP, doença cardiovascular/cerebrovascular e de dependência, abuso e tolerância.

Neste contexto, permitir a verificação adicional da não eficácia das medidas de minimização dos riscos propostas através de estudos adicionais continuaria a colocar os doentes em risco de reações adversas graves, o que não foi considerado aceitável.

Necessidade médica

Embora se reconheça que a disponibilidade de diferentes opções de tratamento é uma vantagem em qualquer área da doença, incluindo para a gestão do peso, o PRAC observou que as atuais diretrizes de tratamento para a obesidade não mencionam a anfepramona, e que, nos últimos anos, foram disponibilizados na UE vários medicamentos para a gestão do peso, incluindo formulações orais. O PRAC considerou que a revogação das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm anfepramona não resultaria numa necessidade médica não satisfeita.

Conclusões sobre a relação benefício-risco após o procedimento de reexame

Tendo em conta a impossibilidade de minimizar suficientemente os riscos associados ao tratamento com medicamentos que contêm anfepramona, o PRAC manteve a sua conclusão de que os riscos são superiores aos benefícios temporários modestos de relevância clínica questionável da anfepramona como terapêutica adjuvante da dieta, em doentes com obesidade e um IMC de 30 kg/m² ou superior, que não responderam a um regime adequado de redução do peso em monoterapia.

O PRAC não conseguiu identificar condições que, se cumpridas no futuro, demonstrariam uma relação benefício-risco positiva para estes medicamentos numa população de doentes definida. Consequentemente, o PRAC recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm anfepramona.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos que contêm anfepramona.

- O PRAC reviu todos os dados disponíveis relativamente às preocupações de segurança das doenças pulmonares, cardíacas, cerebrovasculares, neuropsiquiátricas, dependência de medicamentos e uso na gravidez, bem como a eficácia das medidas de minimização dos riscos em vigor no contexto da eficácia da anfepramona em doentes com obesidade. Tal incluiu as respostas apresentadas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM) por escrito e durante as explicações orais, os resultados de dois estudos observacionais realizados em bases de dados de cuidados de saúde alemãs e dinamarquesas, as opiniões expressas por um grupo de peritos independentes, bem como os fundamentos para o reexame submetidos pelos titulares das AIM.
- O PRAC observou que os estudos que sustentam o efeito de redução do peso da anfepramona sofriam de limitações graves e considerou questionável a relevância clínica da perda de peso modesta e temporária observada com a anfepramona no contexto da necessidade de manutenção da perda de peso a longo prazo para os doentes com obesidade.
- O PRAC concluiu que os dados atualmente disponíveis não alteram os riscos anteriormente estabelecidos pelo CPMP, na sequência de uma revisão nos termos do artigo 12.º da Diretiva 75/319/CEE do Conselho, de serem associados ao tratamento com anfepramona.
- O PRAC tomou nota dos resultados dos estudos observacionais e as informações de notificações espontâneas pós-comercialização que demonstraram um nível inaceitável de incumprimento das medidas atuais destinadas a minimizar os riscos do tratamento com anfepramona em doentes com um maior risco de desenvolver reações adversas medicamentosas e os riscos conhecidos por aumentarem com a duração do tratamento. O PRAC considerou que isto suscitou preocupações importantes em matéria de saúde pública.
- Por conseguinte, o PRAC concluiu que essas medidas não foram eficazes na minimização adequada dos riscos do tratamento com anfepramona.
- O PRAC discutiu a possibilidade de implementar medidas adicionais de minimização dos riscos e concluiu que nenhuma medida viável e proporcionada poderia garantir a minimização eficaz dos riscos associados ao tratamento com medicamentos que contêm anfepramona, em particular no que diz respeito aos riscos de hipertensão arterial pulmonar, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e de dependência, abuso e tolerância.
- Por conseguinte, o PRAC concluiu que os riscos são superiores aos benefícios temporários modestos da anfepramona como terapêutica adjuvante à dieta, em doentes com obesidade e um IMC de 30 kg/m² ou superior, que não responderam a um regime adequado de redução do peso em monoterapia.
- Além disso, o PRAC não conseguiu identificar nenhuma condição cujo cumprimento demonstraria uma relação benefício-risco positiva para os medicamentos que contêm anfepramona numa população de doentes definida.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm anfepramona já não é favorável e, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, deve ser revogada.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm anfepramona não é favorável. Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm anfepramona.