

**Anhang I**  
**Liste der Arzneimittel und Darreichungsformen**

<b>Mitgliedstaat (EWR)</b>	<b>Zulassungsinhaber</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>INN/Wirkstoff + Stärke</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Art der Anwendung</b>
Dänemark	Temmler Pharma Gmbh	Regenon	Amfepramone Hydrochloride 25mg Capsule	Weichkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Artegodan Gmbh	Tenuate Retard	Amfepramone Hydrochloride 75mg Tablet	Retardtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	Temmler Pharma Gmbh	Regenon <sup>1</sup>	Amfepramone Hydrochloride 25mg Capsule	Weichkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	Temmler Pharma Gmbh	Regenon Retard <sup>2</sup>	Amfepramone Hydrochloride 60mg Capsule	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Rumänien	Temmler Pharma Gmbh	Regenon	Amfepramone Hydrochloride 25mg Capsule	Weichkapsel	Zum Einnehmen

---

1 Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels zu „Amfepramon-Hormosan 25 mg Weichkapseln“ am 21. Oktober 2021

2 Änderung der Bezeichnung des Arzneimittels zu „Amfepramon-Hormosan 60 mg Retardkapseln“ am 21. Oktober 2021

**Anhang II**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Im Rahmen des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (PSUR), der den Zeitraum vom 23.12.2005 bis zum 1.6.2020 abdeckt, wurden Fälle von schwerwiegenden Herzklappenerkrankungen, pulmonaler Hypertonie und Off-Label-Anwendung (längere Dauer und/oder höhere Dosis als empfohlen und Anwendung während der Schwangerschaft) berichtet. Angesichts der bekannten schwerwiegenden Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dieser therapeutischen Klasse warf dies ernsthafte Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit der bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung auf, und der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) war der Auffassung, dass eine weitere Untersuchung aller verfügbaren Daten zu amfepramonhaltigen Arzneimitteln sowohl im Hinblick auf die Sicherheit als auch auf die Wirksamkeit gerechtfertigt sei. Die vorstehend genannten schwerwiegenden Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz der mäßigen Wirksamkeit einer Kurzzeitbehandlung mit amfepramonhaltigen Arzneimitteln bei der Behandlung von Adipositas veranlassten die rumänische Arzneimittelbehörde (ANMDDMR), Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Arzneimittel vorzubringen.

Daher leitete Rumänien am 25. Januar 2021 ein Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und beantragte beim PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis amfepramonhaltiger Arzneimittel zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC verabschiedete am 27. Oktober 2022 eine Empfehlung, die am 7. November 2022 überarbeitet und anschließend von der CMDh gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Amfepramon gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe „Zentral wirkende Antiadiposita (ATC-Code A08AA03)“. Es handelt sich um ein Sympathomimetikum mit indirekter Wirkung aus der Gruppe der anorexigenen Wirkstoffe. In der Europäischen Union ist es derzeit in Dänemark, Deutschland und Rumänien als unterstützende Behandlung zu Ernährungsmaßnahmen bei Erwachsenen und Kindern ab 12 oder 15 Jahren mit Übergewicht und einem BMI (Body-Mass-Index – ein Maß für das Gewicht einer Person im Verhältnis zu ihrer Körpergröße) von 30 kg/m<sup>2</sup> oder höher zugelassen, die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben.

Bei der Adipositas handelt es sich um eine chronische, lebenslange Stoffwechselerkrankung, deren Behandlung auf Verhaltensänderungen, Ernährungsmaßnahmen und Bewegung mit oder ohne Pharmakotherapie oder bariatrische Operation beruht, mit dem Ziel, Gewicht zu reduzieren und Risikofaktoren zu verringern. Die Hauptziele des Gewichtsmanagements sind die Reduzierung des Körpergewichts und die Beibehaltung eines niedrigeren Körpergewichts, um einen Nutzen für das Herz-Kreislauf-System, den Stoffwechsel und die allgemeine Gesundheit zu erzielen.

Der PRAC berücksichtigte alle verfügbaren Daten in Bezug auf pulmonale, kardiale, zerebrovaskuläre und neuropsychiatrische Sicherheitsbedenken, Sicherheitsbedenken hinsichtlich einer Arzneimittelabhängigkeit und der Anwendung in der Schwangerschaft sowie in Bezug auf die Effektivität der bestehenden Risikominimierungsmaßnahmen, im Kontext der Wirksamkeit von Amfepramon. Darin eingeschlossen waren nicht-klinische Daten, klinische Daten, Daten aus Spontanmeldungen und aus der Literatur, sowie Ergebnisse aus zwei Studien unter Verwendung von Daten aus der primären Gesundheitsversorgung jeweils aus Deutschland (durchgeführt von der EMA) und aus Dänemark (durchgeführt vom Datenanalysezentrum der dänischen Arzneimittelbehörde (Danish Medicines Agency, DAC)). Außerdem wurden die Stellungnahmen einer Gruppe unabhängiger Experten berücksichtigt (Ad-hoc-Expertengruppe (AHEG)).

Der PRAC stellte fest, dass die verfügbaren Wirksamkeitsstudien eine moderate kurzfristige Gewichtsreduktion (mittlerer Unterschied bei der Gewichtsabnahme von 3,8 %) nach 12 Wochen unter Amfepramon im Vergleich zu Placebo zeigten. Diese Studien weisen jedoch gravierende Einschränkungen auf. Nach Ansicht des PRAC und der AHEG fehlten Daten aus randomisierten klinischen Studien, in denen die Wirkung einer 12-wöchigen Behandlung mit Amfepramon auf die Gewichtsreduktion im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Es wurde festgestellt, dass die verfügbaren Daten die aktuellen Kriterien für den Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln, die zur Gewichtskontrolle eingesetzt werden, nicht erfüllten. Zwar kann nach 12-wöchiger Behandlung mit Amfepramon eine Gewichtsreduktion erzielt werden, aber die begrenzten verfügbaren Daten zeigen, dass es nach Absetzen der Behandlung wieder zu einer Gewichtszunahme kommt. Dies legt nahe, dass möglicherweise kein langfristiger klinischer Nutzen im Hinblick auf das Körpergewicht und im Rahmen eines Programms zur Bekämpfung von Übergewicht besteht. Nach Auffassung des PRAC und der AHEG ist die klinische Relevanz der bei Anwendung von Amfepramon beobachteten geringfügigen und vorübergehenden Gewichtsreduktion im Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer langfristigen Aufrechterhaltung der Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten zweifelhaft. Ferner fände Amfepramon in den aktuellen Behandlungsleitlinien für Adipositas keine Erwähnung.

Die AHEG erkannte die Notwendigkeit zusätzlicher Adipositas-Behandlungen bei Erwachsenen an, was einige Experten dazu veranlasste einzuräumen, dass eine Kurzzeitbehandlung mit Amfepramon zusätzlich zu Ernährungsmaßnahmen, körperlicher Aktivität und Veränderungen der Lebensweise in bestimmten Situationen und unter bestimmten Umständen zunächst eine Gewichtsreduktion bewirken könnte, um adipöse Patienten dazu zu motivieren, diese Veränderungen der Lebensweise oder andere Behandlungen zur Erhaltung eines reduzierten Gewichts fortzusetzen. Die AHEG konnte jedoch keine Patientenpopulation definieren, die einen besonderen Nutzen aus einer solchen Behandlung ziehen könnte oder bei denen Amfepramon einen anderweitig nicht erfüllbaren Bedarf decken würde. Die Experten stellten fest, dass nach Amfepramon mehrere andere Behandlungsoptionen verfügbar geworden waren, die basierend auf Daten aus gut konzipierten klinischen Studien eine signifikante klinisch relevante Gewichtsreduktion und ein akzeptables Sicherheitsprofil zeigen. Einige davon eignen sich auch für adipöse Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren.

Im Jahr 1996 gelangte der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA CPMP, später ersetzt durch den EMA CHMP) im Rahmen einer Überprüfung gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates zu dem Schluss, dass die Einnahme von Anorektika einer epidemiologischen Studie zufolge ein Risikofaktor sei, der an der Entwicklung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie beteiligt ist, und die Anwendung von Anorektika stark mit einem erhöhten Risiko für diese Nebenwirkung verbunden sei. Es wurde ferner der Schluss gezogen, dass eine verlängerte Behandlung mit einem Risiko für ein pharmakologisches Gewöhnungs-, Abhängigkeits- und Entzugssyndrom verbunden ist. In Anbetracht dieser schwerwiegenden Sicherheitsbedenken wurde die Behandlungsdauer auf 4 bis 6 Wochen und maximal drei Monate begrenzt. Das Anwendungsgebiet war außerdem auf die unterstützende Behandlung zu Ernährungsmaßnahmen bei Patienten mit Adipositas und einem BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  beschränkt, die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben. Es wurden Gegenanzeigen bei pulmonaler arterieller Hypertonie, schwerer arterieller Hypertonie, kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung, psychiatrischen Störungen einschließlich Anorexia nervosa und Depression, Neigung zu Arzneimittelmissbrauch, bekanntem Alkoholismus sowie in Kombination mit anderen zentral wirkenden Anorektika (auch aufgrund des erhöhten Risikos einer potenziell tödlichen pulmonalen arteriellen Hypertonie) aufgenommen.

Der PRAC nahm die Ergebnisse der DAC-Studie zur Kenntnis, die auf ein höheres Risiko für pulmonale Hypertonie (PH), einschließlich pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH), und für Herzerkrankungen bei mit Amfepramon behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollkohorte schließen lassen. Darüber

hinaus starben mehr mit Amfepramon behandelte Patienten an Herzerkrankungen (mit Myokardinfarkt als Haupttodesursache) als Patienten in der Kontrollgruppe.

Es wurde eingeräumt, dass diese Ergebnisse in Gruppen erzielt wurden, die hinsichtlich des BMI nicht gematcht wurden. In Anbetracht der Tatsache, dass Adipositas ein Risikofaktor für einige Unterformen von pulmonaler Hypertonie und für Herzerkrankungen ist, wurde eine Teilgruppenanalyse unter Verwendung von ICD-Codes durchgeführt, die als repräsentativ für Adipositas betrachtet werden. Wie auch von den im Rahmen des Verfahrens konsultierten unabhängigen Experten angemerkt wurde, ist Adipositas jedoch kein bekannter Risikofaktor für PAH. In dieser Analyse wurde zwischen den beiden Kohorten kein statistischer Unterschied im Hinblick auf die Risiken für PH, insbesondere PAH, und Herzerkrankungen festgestellt. Eine Teilgruppenanalyse wurde auch bei einer Teilgruppe von Patienten mit Begleiterkrankungen durchgeführt, bei denen die Ergebnisse variierten, wobei die Chancenverhältnisse (Odds Ratios) in verschiedene Richtungen tendierten, jedoch keine statistische Signifikanz erreichten. Nach Ansicht des PRAC waren diese Analysen durch die geringe Stichprobengröße der Teilgruppen begrenzt, aber auch aufgrund der Tatsache, dass Teilgruppen wahrscheinlich nicht repräsentativ waren und daher anderweitige Verzerrungen vorgelegen haben könnten. Insbesondere bei der Teilgruppe der Patienten mit stationärer Diagnose einer Adipositas oder Begleiterkrankungen ist von einer unvollständigen Datenlage auszugehen, da Adipositas, Hypercholesterinämie oder Diabetes wahrscheinlich außerhalb des Krankenhauses diagnostiziert und nur dann mit einem diagnostischen Code vermerkt werden, wenn dies für die stationäre Behandlung relevant ist. Daher war der PRAC der Auffassung, dass bei der Extrapolation dieser Ergebnisse auf die gesamte Kohorte der mit Amfepramon behandelten Patienten Vorsicht geboten ist.

Darüber hinaus wurden Kohorten aus einer Teilgruppe von Patienten untersucht, die andere Arzneimittel zur Gewichtsreduktion anwendeten, d. h. Ephedrin, Orlistat, Dexfenfluramin, was als weiterer Indikator für Adipositas gewertet wurde. Nach Ansicht des PRAC sei anzunehmen, dass diese Analyse nicht unter demselben Problem hinsichtlich der Vollständigkeit des Diagnosecodes leide und daher den zuverlässigsten Datensatz in den Teilgruppenanalysen darstelle, auch wenn nur Daten zu verschriebenen Arzneimitteln erhoben wurden. Diese Analysen sprechen gegen Adipositas als wichtige Störvariable.

Angesichts der festgestellten Einschränkungen und in Anbetracht der Tatsache, dass es sich nicht um eine Bestätigungsstudie handelte, könne nicht erwartet werden, dass die Studie dafür geeignet sei, die Risiken statistisch zu bestätigen. Die meisten Punktschätzungen sind jedoch höher als 1, daher war der PRAC der Auffassung, dass diese Ergebnisse wahrscheinlich nicht nur zufällig bedingt sind. Insgesamt war der PRAC, vor dem Hintergrund des bekannten Risikos für PAH im Zusammenhang mit Anorektika, der Auffassung, dass die Ergebnisse die Schwere dieser Bedenken in Bezug auf Amfepramon weiter unterstrichen und für ein anhaltendes Bestehen des Risikos trotz der 1996 umgesetzten Maßnahmen sprachen.

In der DAC-Studie wurde auch festgestellt, dass die Anwendung von Amfepramon vor oder während der Schwangerschaft mit Kardiomyopathie bei der Geburt und im Falle einer Anwendung vor der Schwangerschaft mit Geburtsfehlern im Allgemeinen im Zusammenhang steht. Die Rolle von Adipositas als Störvariable in dieser Analyse wurde jedoch nicht untersucht.

Trotz der zu erwartenden Dunkelziffer wurde seit der Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung eine relevante Anzahl von Fällen gemeldet, die die bekannten Sicherheitsbedenken in Bezug auf pulmonale, kardiale, zerebrovaskuläre und neuropsychiatrische Erkrankungen sowie die Annahme bestätigen, dass die Risiken nicht angemessen gemindert wurden. Diese Ansicht wurde auch von der AHEG geteilt. Daten aus der Literatur seit 1996 haben bestätigt, dass das Risiko für PAH mit zunehmender Behandlungsdauer steigt, zumindest bei Fenfluramin. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass diese Daten zusammen mit Daten aus Fallberichten, der Literatur und der DAC-Studie

die Relevanz dieses Klasseneffekts für sympathomimetische Anorektika, einschließlich Amfepramon, bestätigten.

Die beiden Studien zeigten anhand von Daten aus der primären Gesundheitsversorgung aus Dänemark und aus Deutschland, dass trotz der anerkannten Einschränkungen ein inakzeptables Maß an Nichtbefolgung der bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung vorliegt. In beiden Studien wurde eine nicht akzeptable Häufigkeit von Anwendungen über einen Zeitraum von 3 Monaten hinaus beobachtet (13,6 % bzw. etwa 12 %), obwohl dies eine wichtige Maßnahme zur Minimierung des Risikos für PAH sowie des Risikos einer Abhängigkeit darstellt. Bei Spontanmeldungen wurde die Anwendung in Kombination mit anderen zentral wirkenden Anorektika sowie bei Patienten mit einer Neigung zu Arzneimittelmisbrauch, bekanntem Alkoholismus, festgestellt, wodurch die Patienten auch einem höheren Risiko für PAH bzw. Abhängigkeit ausgesetzt sind. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter oder aktueller kardiovaskulärer Erkrankung oder schwerer arterieller Hypertonie sowie bei psychiatrischen Erkrankungen besteht ein höheres Risiko für das Auftreten entsprechender unerwünschter Ereignisse. Es ist daher außerdem bedenklich, dass in der Studie mit Daten aus Deutschland eine Anwendung von etwa 4 % bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung bzw. von 26–30 % bei Berücksichtigung auch der Patienten mit Hypertonie (schwere Hypertonie ist eine Gegenanzeige) festgestellt wurde. Zudem wurden Fälle bei Patienten mit kardiovaskulären und psychiatrischen Erkrankungen gemeldet. Die Studie mit Daten aus Dänemark ergab auch eine Anwendung von 1,5 % bei Schwangeren (von denen, nach 1997, 9 % im zweiten und dritten Trimester erfolgten). Außerdem wurden Fälle einer Anwendung bei schwangeren Patientinnen gemeldet, obwohl Amfepramon während der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf, da ein Risiko für das ungeborene Kind nicht ausgeschlossen werden kann.

Angesichts der erheblichen Nichtbefolgung der bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass diese zur angemessenen Minimierung der Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit amfepramonhaltigen Arzneimitteln nicht wirksam sind.

Unter Berücksichtigung der Ansichten der AHEG prüfte der PRAC die Möglichkeit von Änderungen an der Produktinformation, die Einführung von Schulungsmaterial, wie etwa einer Checkliste für verschreibende Ärztinnen und Ärzte sowie einer Patientenkarte, den Rückruf von Packungen mit Tabletten zur Behandlung über einen Zeitraum von mehr als 30 Tagen hinaus, die Empfehlung, dass die Möglichkeit wiederholter Verschreibungen und elektronischer Verschreibungen auf nationaler Ebene verhindert werden sollte, um das Bewusstsein für die Risiken und die damit verbundenen Minimierungsmaßnahmen zu verbessern und regelmäßige Arztbesuche sicherzustellen, um eine Neubeurteilung der Patienten hinsichtlich der Eignung der Behandlung mit Amfepramon durchführen zu können. Der PRAC war jedoch der Auffassung, dass die Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit Amfepramon sowie die damit verbundenen Maßnahmen zur Risikominimierung in der medizinischen Fachwelt seit langem bekannt sind und sich in der medizinischen und wissenschaftlichen Literatur widerspiegeln, weshalb eine erneute Kommunikation bekannter Informationen die Verschreibung nicht wesentlich beeinflussen würde. Des Weiteren stellte der PRAC fest, dass die derzeit erhältlichen Packungen zwar eine maximale Behandlungsdauer von 4 Monaten mit Folgeverschreibungen erlauben, die Langzeitanwendung angesichts der beobachteten Anwendungsmuster jedoch nicht auf den zusätzlichen Zeitraum von 1 Monat zurückzuführen ist. Darüber hinaus würde eine Beschränkung der Packungsgröße Patienten nicht daran hindern, sich Rezepte von mehreren Ärzten zu holen, insbesondere angesichts des Risikos einer Arzneimittelabhängigkeit. Ein weiterer wahrscheinlicher Grund für das beobachtete Muster einer länger als empfohlenen Anwendung ist der chronische Charakter der Adipositas, die eine Langzeittherapie erfordert. Daher versuchen Patienten und verschreibende Ärzte eventuell, die Behandlung über die zugelassenen 3 Monate hinaus zu verlängern. Sowohl die potenzielle Abhängigkeit als auch die Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung von Adipositas werden daher als wichtige limitierende

Faktoren für die Wirksamkeit zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung angesehen. Der PRAC erörterte auch die Möglichkeit der Umsetzung eines Programms für kontrollierten Zugang als Form eines kontrollierten Abgabesystems, wobei jedoch einige Mitgliedstaaten angesichts der Vielfalt der an der Verschreibung und Anwendung von Amfepramon beteiligten Angehörigen der Gesundheitsberufe Zweifel hinsichtlich der Durchführbarkeit eines solchen Programms äußerten. Schließlich war der PRAC angesichts der mäßigen vorübergehenden Wirksamkeit von Amfepramon der Auffassung, dass die Auferlegung eines solchen Programms für diese Behandlung nicht verhältnismäßig sei.

Insgesamt konnte der PRAC keine umsetzbaren Maßnahmen ermitteln, die eine wirksame Minimierung der Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit amfepramonhaltigen Arzneimitteln gewährleisten würden, insbesondere der Risiken einer PAH, einer kardio-/zerebrovaskulären Erkrankung sowie von Abhängigkeit, Missbrauch und Gewöhnung.

In Anbetracht der Unmöglichkeit, die Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit amfepramonhaltigen Arzneimitteln ausreichend zu minimieren, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Risiken gegenüber dem mäßigen vorübergehenden Nutzen einer zweifelhaften klinischen Relevanz von Amfepramon als unterstützende Behandlung zur Ernährung bei Patienten mit Adipositas und einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> oder höher, die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben, überwiegen.

Der PRAC nahm auch die Ansicht der AHEG zur Kenntnis, dass langfristige (über 2 Jahre erhobene) Sicherheitsdaten durch die Einrichtung von Registern sinnvoll wären, um Sicherheitsbedenken bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und PAH zu adressieren, und prüfte, ob weitere Studien zusätzliche Evidenz liefern könnten, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Amfepramon eingehender zu beschreiben. Angesichts der vorhandenen Sicherheitsbedenken, insbesondere im Zusammenhang mit einer Anwendung von mehr als drei Monaten, wurde es jedoch als nicht machbar erachtet, Bedingungen zur Kontrolle der Sicherheit der Patienten in einer klinischen Langzeitstudie festzulegen, die den aktuellen Standards entspräche. Selbst unter den kontrollierten Bedingungen einer klinischen Studie, in der Patienten engmaschig überwacht werden können, ist es in der Tat fraglich, ob mit Amfepramon verbundene unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Schlaganfall oder Abhängigkeit verhindert werden könnten. Um das Risiko eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (MACE) auszuschließen, wären hingegen große Studien erforderlich. Dennoch wäre es angesichts der Seltenheit einer PAH unwahrscheinlich, dass diese in klinischen Studien erkannt wird. Darüber hinaus wären nicht-interventionelle Sicherheitsstudien nicht in der Lage, die notwendigen Daten zum Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu generieren, insbesondere angesichts der begrenzten Verfügbarkeit weiterer Datenbanken und der Art der erfassten Daten (z. B. fehlende Daten zum BMI). Daher konnte der PRAC keine Bedingungen ermitteln, die, wenn sie in Zukunft erfüllt würden, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel in einer definierten Patientenpopulation belegen würden.

Daher empfiehlt der PRAC den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von amfepramonhaltigen Arzneimitteln.

### **Verfahren zur erneuten Überprüfung**

Nach der Annahme der Empfehlung des PRAC im Juni 2022 beantragten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Artogodan und Temmler Pharma eine erneute Überprüfung der Empfehlung des PRAC zum Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für amfepramonhaltige Arzneimittel.

Der PRAC berücksichtigte die detaillierten Begründungen, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Rahmen dieses Verfahrens zur erneuten Überprüfung eingereicht wurden,



sowie die diesen Begründungen zugrundeliegenden wissenschaftlichen Daten, die im Folgenden erörtert werden:

### **Sicherheit**

#### Risiken für pulmonale Hypertonie/PAH und Herzklappeninsuffizienz in der Literatur und aus Spontanmeldungen

In Bezug auf die Daten aus der Literatur war der PRAC der Auffassung, dass die SNAP-Studie (die epidemiologische Studie mit Patienten unter Behandlung mit Amfepramon, die nach 1996 veröffentlicht wurde, als das Risiko für PAH als Klasseneffekt von Anorektika, einschließlich Amfepramon, festgestellt wurde) nicht genügend Patienten umfasste, die mit Amfepramon behandelt wurden (5 oder weniger in jeder Gruppe), um ein Risiko für PAH speziell bei diesen Arzneimitteln zu erkennen (Rich, 2000)<sup>3</sup>. Darüber hinaus war bereits auf der Grundlage der IPPHS-Studie bekannt, dass das Risiko für PAH bei Patienten, die länger als drei Monate mit anorektischen Arzneimitteln behandelt wurden, erhöht ist. In der SNAP-Studie wurde eine Behandlungsdauer von mehr als 6 Monaten nur kumulativ mit einer Behandlungsdauer von weniger als 6 Monaten verglichen, und es wurde weitere Evidenz für das zunehmende Risiko einer PAH mit längerer Dauer einer Behandlung mit Anorektika gefunden. Daher liefert diese aktuellere Studie (SNAP) weder eine Gewissheit hinsichtlich des Risikos einer PAH im Zusammenhang mit Amfepramon im Allgemeinen noch in Bezug auf eine kumulative Anwendung unter 6 Monaten. Darüber hinaus wurde der veröffentlichte Fallbericht einer PAH bei einem Patienten mit einer BMPR2-Mutation, jedoch ohne andere Risikofaktoren, in Betracht gezogen, um eine mögliche additive Wirkung von Amfepramon bei der Entwicklung von PAH bei Patienten mit solchen Mutationen zu unterstützen.

In Bezug auf Spontanmeldungen wird eingeräumt, dass eine geringe Anzahl von Fällen von PH und Herzklappenerkrankungen berichtet wurde, was jedoch nicht unerwartet ist. Tatsächlich ist PAH eine seltene Erkrankung, deren Diagnose häufig aufgrund unspezifischer Symptome und Anzeichen verzögert stattfindet (z. B. oft fälschlicherweise dem Alter oder anderen Erkrankungen zugeschrieben wird). Darüber hinaus kann die möglicherweise lange Zeit bis zum Auftreten der PAH in Kombination mit den Begleiterkrankungen und anderen Arzneimitteln (einschließlich solcher zur Gewichtsreduktion) in dieser Patientenpopulation die Herstellung eines Zusammenhangs mit der Behandlung mit Amfepramon behindern, und daher ist das Fehlen von Fällen, die als sicher mit Amfepramon im Zusammenhang stehend beurteilt werden, nicht unerwartet. In diesem Kontext wird die Anzahl der identifizierten Fälle mit pulmonaler Hypertonie (14) in Verbindung mit Amfepramon, einschließlich der seit 1996 gemeldeten Fälle (12), festgestellt. Entsprechend wird eine arzneimittelinduzierte Herzklappenerkrankung hauptsächlich durch echokardiografische Veränderungen diagnostiziert, da die klinischen Symptome erst später auftreten, was unter Berücksichtigung der oben genannten Merkmale der Patientenpopulation und der empfohlenen Behandlungsdauer die Identifizierung der mutmaßlich damit im Zusammenhang stehenden Arzneimittel behindern kann. Obwohl die bisher verfügbaren Daten es nicht erlauben, einen kausalen Zusammenhang zwischen Herzklappenerkrankungen und Amfepramon auszuschließen oder zu bestätigen, wird die Anzahl der identifizierten Fälle im Zusammenhang mit Herzklappenerkrankungen (23), die größtenteils nach 2000 (18) gemeldet wurden, als diese Angelegenheit Gegenstand einer EU-Überprüfung war, zur Kenntnis genommen. Daher bestehen nach wie vor gravierende potenzielle Sicherheitsbedenken im Hinblick auf eine Herzklappenerkrankungen.

---

<sup>3</sup> 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.

Darüber hinaus sind diese Datenquellen aufgrund der Limitationen spontan gemeldeter Daten, einschließlich der Dunkelziffer, bei der Beurteilung der Inzidenz von Nebenwirkungen nicht hilfreich und auch nicht ausreichend, um das Fehlen bestimmter Sicherheitsbedenken zu bestätigen.

Der PRAC betonte erneut seine Auffassung, es sei aus mechanistischer Sicht als unwahrscheinlich anzusehen, dass Ethcathinon eine Aktivität auf den 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor ausübt, die klinische Relevanz dieser Feststellung jedoch unklar sei, da die Möglichkeit einer Beteiligung anderer biologischer Wege nach wie vor gegeben ist und in der Literatur belegt ist. Während also das Wissen über die Mechanismen, die zum Auftreten von PAH und Herzklappeninsuffizienz führen, im Laufe der Jahre zugenommen hat, reichen die vorgelegten präklinischen Daten nicht aus, um einen Kausalzusammenhang zwischen Amfepramon und PH/PAH bzw. einen möglichen Zusammenhang zwischen Amfepramon und Herzklappenerkrankungen auszuschließen.

Der PRAC stimmte zu, dass die pharmakologische Wirkung von Fenfluramin und Amfepramon nicht identisch ist und daher die hauptsächlich bei der Anwendung von Fenfluramin beobachteten Effekte im Hinblick auf einen spezifischen pharmakologischen Mechanismus nicht direkt auf Amfepramon extrapoliert werden können. In Anbetracht der gesammelten Sicherheitsdaten speziell für Amfepramon und im Zusammenhang mit den Bedenken, die mit dieser Arzneimittelklasse, einschließlich anderer Sympathomimetika (z. B. Phenylpropanolamin), erhoben wurden, bleiben die Bedenken, die bei der Überprüfung im Jahr 1996 festgestellt wurden, jedoch weiter bestehen.

#### Risiken von PAH und kardiovaskulären Erkrankungen in den Studien in deutschen und dänischen Datenbanken

Der PRAC berücksichtigte die Ergebnisse von zwei Beobachtungsstudien mit Daten aus deutschen und dänischen Gesundheitsdatenbanken. Retrospektive Analysen von Daten aus bestehenden Datenbanken, wie z. B. elektronischen Gesundheitsdatenbanken, sind wichtige Instrumente bei der Prüfung von Sicherheitsbedenken in einer Beobachtungsstudie. Dennoch gibt es auch bei solchen Analysen eine Reihe von Einschränkungen und Herausforderungen, die je nach den durch die jeweilige Erkrankung bedingten Umständen, den verfügbaren Daten und dem Ziel der durchgeführten Studie von Fall zu Fall zu behandeln sind.

Die Ergebnisse der mit Daten aus der deutschen Gesundheitsdatenbank durchgeführten Beobachtungsstudie ergaben keine Hinweise darauf, dass die Inzidenz der ausgewählten kardiovaskulären Ereignisse bei Patienten, die Amfepramon einnahmen, höher war als bei Patienten, die Orlistat einnahmen. Es handelte sich jedoch um eine deskriptive Studie, die auf nicht-tödliche Ergebnisse beschränkt war. Die Verzerrung der Ergebnisse durch die Indikation kann zwar teilweise durch einen Vergleich mit Orlistat reduziert werden, bleibt aber aufgrund unterschiedlicher Patientenmerkmale, für die keine ausreichende Anpassung vorgenommen wurde, dennoch bestehen. Diese Ergebnisse werden in der Tat als unadjustierte Ereignisraten bezeichnet, während Amfepramon bei einer Reihe von Erkrankungen kontraindiziert ist, einschließlich jener im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankung, was bei Orlistat nicht der Fall ist. Deshalb bestand bei Patienten, die Orlistat einnahmen, möglicherweise ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die mit Orlistat behandelten Patienten waren älter als die mit Amfepramon behandelten Patienten (mittlerer und medianer Unterschied von etwa 6 Jahren), und es kann sein, dass hinsichtlich des Grades der Adipositas oder anderer wichtiger Faktoren Unterschiede bei den Merkmalen der Patienten bestanden, die nicht berichtet wurden. Daher scheint diese Analyse erheblichen Einschränkungen zu unterliegen. Die Ergebnisse erlauben es nicht, die mit Amfepramon verbundenen kardiovaskulären Risiken (oder PAH-Risiken) zu widerlegen.

In der Fallkontrollstudie, in der die Anwendung von Amfepramon in der dänischen Gesundheitsdatenbank analysiert wurde, wurde in der Kohorte der mit Amfepramon behandelten

Patienten im Vergleich zu der Kontrollkohorte, der dieses Arzneimittel nie verschrieben wurde, ein höheres Risiko für PH, einschließlich PAH, und für Herzerkrankungen festgestellt. Um Informationen über den BMI (einem Risikofaktor für einige Unterformen von PH und für Herzerkrankungen, aber keinem bekannten Risikofaktor für PAH) als mögliche Störvariable zu erhalten, wurden Teilgruppenanalysen unter Verwendung verfügbarer Variablen durchgeführt, die als Ersatzindikator für den BMI betrachtet wurden. Dazu gehörten die stationäre Diagnose einer Adipositas, bestimmte Begleiterkrankungen und andere Medikamente zur Gewichtsreduktion. Während in den Analysen der Teilgruppen mit anderen Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion eine OR > 1 in der Amfepramon-Gruppe gefunden wurde, die auf ein erhöhtes Risiko für PH, insbesondere PAH, hinweist (jedoch ohne statistische Signifikanz), wurde in den anderen Teilgruppenanalysen kein erhöhtes Risiko für PH, insbesondere für PAH und Herzerkrankung, festgestellt. Es wurde jedoch auf Einschränkungen bei diesen Teilgruppenanalysen hingewiesen, insbesondere auf eine kleine Fallzahl und möglicher Selektionsverzerrungen der mit Adipositas oder assoziierten Begleiterkrankungen diagnostizierten Teilgruppen, deren Schwere oder Dauer ebenfalls nicht berücksichtigt wurde. Es ist fraglich, ob alle Variablen, die für die Teilgruppenanalysen verwendet werden, (gleichwertige) Ersatzindikatoren für den BMI sind und daher eine angemessene Auswahl möglicher Störfaktoren darstellen. Ferner wird darauf hingewiesen, dass in diese Studie nur Patienten aufgenommen wurden, die in der Nachbeobachtungsphase am Leben waren. Dies habe wahrscheinlich zu einem Immortalitäts-Bias geführt, was bei der Interpretation vergleichender Analysen bedenklich sei. In diesem Fall könne es zu einer Unterschätzung der mit Amfepramon verbundenen Risiken führen. Eine weitere Einschränkung in Bezug auf die Ergebnisse für Herzerkrankungen liege bei den verwendeten Diagnosecodes, die nicht gewichtet und gemeinsam verwendet wurden und daher möglicherweise zu weit gefasst waren, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten.

Beim Vergleich des Risikos der Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung mit Amfepramon über einen Zeitraum von weniger oder mehr als 90 Tagen wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet, mit Ausnahme des Risikos einer Herzerkrankung bei Berücksichtigung des gesamten Zeitraums. Dieser Vergleich sollte jedoch unter sorgfältiger Berücksichtigung potenzieller Störfaktoren und der konservativen Definition des Behandlungszeitraums interpretiert werden, wodurch die langfristige Anwendung wahrscheinlich zu niedrig eingeschätzt wurde, was somit die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Darüber hinaus sei die kumulative Dauer der Anwendung nicht berücksichtigt worden.

Angesichts der festgestellten Einschränkungen und in Anbetracht der Tatsache, dass es sich nicht um eine Bestätigungsstudie handelte, könne nicht erwartet werden, dass die Studie dafür geeignet sei, die Risiken statistisch zu bestätigen. Aus den gleichen Gründen sei es nicht möglich, diese Risiken auf der Grundlage dieser Daten auszuschließen. Es sei allgemein bekannt, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz in Bezug auf einen untersuchten Zusammenhang keinen Beweis für das Fehlen eines Zusammenhangs darstelle. Dies sei insbesondere für Sicherheitsendpunkte von Bedeutung. Daher stimme man der Behauptung, dass das Verschwinden eines signifikanten Zusammenhangs nach der Stratifizierung zur Zurückweisung des Verdachts auf Kausalität führen sollte, nicht zu. Der PRAC hielt an seiner Auffassung fest, dass bei den meisten Punktschätzungen für PH, einschließlich PAH, die höher als 1 sind, die Ergebnisse wahrscheinlich nicht auf einen Zufall zurückzuführen seien. Er war nach wie vor der Ansicht, dass die Ergebnisse vor dem Hintergrund des bekannten Risikos einer PAH mit Anorektika, insgesamt die Schwere dieser Bedenken für Amfepramon weiter stützten und auf eine Persistenz des Risikos trotz der 1996 umgesetzten Maßnahmen hinwiesen.

#### Nichtbeachtung der Produktinformation

Der PRAC stimmte der Ansicht zu, dass Fälle aus Spontanmeldungen identifiziert wurden, die eine potenziell schädliche Off-Label-Anwendung von Amfepramon zeigen.

Die mit Daten aus der deutschen Gesundheitsdatenbank durchgeführte Beobachtungsstudie deutet auf eine anhaltende Nichtbeachtung der Produktinformation hinsichtlich der Anwendung des Arzneimittels hin, die in den letzten Jahren bei etwa 12 % lag. Die Behandlungsdauer wurde anhand der verschriebenen Tagesdosis oder, sofern verfügbar, der Anzahl der Tabletten in der Packung für die spezifische Formulierung und der Anzahl der verschriebenen Packungen geschätzt. Es wird eingeräumt, dass in dieser Analyse die tägliche Anzahl der Tabletten bei den meisten Patienten fehlte und stattdessen eine mediane Anzahl der Tabletten (1 Tablette pro Tag) imputiert wurde. Während es sich bei etwa einem Drittel der seit 1998 in Deutschland verkauften Amfepramon-Formulierungen um 25-mg-Tabletten handelt, die dreimal täglich eingenommen werden, entsprach dies in der Studie weniger als 3 % der Verschreibungen, weshalb das Risiko einer Überschätzung der Behandlungsdauer bei dieser Imputation gering war. Es wurden einige Sensitivitätsanalysen mit der maximalen täglichen Anzahl der im Datensatz erfassten Tabletten durchgeführt, aber die Daten wiesen nicht darauf hin, dass es sich dabei um eine häufig angewendete Dosis handeln könnte, sodass die Behandlungsdauer weitgehend unterschätzt wurde. Eine Analyse der „kontinuierlichen Behandlungsdauer“ ließ einen maximalen Abstand von 365 Tagen zwischen den Verschreibungen zu, um diese als Teil desselben Behandlungszeitraums zu betrachten. Daher gaben diese Ergebnisse dem PRAC eher Aufschluss über die intermittierende Anwendung über längere Zeiträume; insbesondere wendeten 39,5 % der Patienten Amfepramon intermittierend über mehrere Jahre an. Insgesamt blieb der PRAC bei seiner Auffassung, dass Einschränkungen zwar eingeräumt werden, diese aber keinen signifikanten Einfluss auf die Daten haben, die für die beobachtete Population weiterhin gültig sind, mit dem angeführten Vorbehalt.

In dieser Studie stieg die absolute Zahl der mit Amfepramon behandelten Patienten mit Vorerkrankungen in der Anamnese in dem untersuchten Zeitraum an. Schließlich könnten die technischen Einschränkungen der Nachverfolgung der Patienten in der Datenbank zu einer Unterschätzung der Behandlungsdauer oder des Vorliegens der ausgewählten Ereignisse in der Vorgeschichte geführt haben.

In der DAC-Studie wurde auch berichtet, dass nach der Umsetzung der Maßnahmen zur Risikominimierung von 1996 13,6 % der Patienten über die maximale Anwendungsdauer hinaus mit Amfepramon behandelt wurden, im Gegensatz zu 14,9 % während der gesamten Studie. In dieser Studie wurden zwei eingelöste Rezepte derselben Behandlungsdauer mit einem Puffer von einer Woche zwischen der letzten Tablette des einen Rezepts und dem nächsten eingelösten Rezept zugeordnet. Dies wurde als unkonventionell konservativer Ansatz betrachtet, der wahrscheinlich zu einer willkürlichen Trennung von verbundenen Behandlungsepisoden führte, und deshalb war man davon ausgegangen, dass diese Zahlen wahrscheinlich die Nichteinhaltung der empfohlenen maximalen Behandlungsdauer unterschätzen. Die Auslegung wiederholter Behandlungszeiträume mit kurzzeitigen Unterbrechungen ist auch unter dem Aspekt der Sicherheit zu betrachten. Dies zeigt sich daran, dass im Allgemeinen mehr als eine Behandlungsepisode stattfindet (mittlere Anzahl an Behandlungen pro Person: 4,6, Median: 2), wobei die mediane Zeit zwischen allen Behandlungszeiträumen 39 Tage beträgt.

In dieser Studie wurde auch über die Anwendung während der Schwangerschaft berichtet (1,5 %, davon 9 % nach 1997 im zweiten und dritten Trimester), obwohl diese Arzneimittel während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden dürfen, da ein Risiko für das ungeborene Kind nicht ausgeschlossen werden kann.

Es wurde festgestellt, dass die Analyse auf der Anzahl der eingelösten Rezepte beruhte und nicht berücksichtigt wurde, ob die Tabletten tatsächlich eingenommen wurden. Dies ist eine übliche Unsicherheit bei dieser Art von Analysen, die aber in Anbetracht anderer Aspekte des Studiendesigns, wie z. B. der verwendeten konservativen Definition des Behandlungszeitraums, als von begrenzter Auswirkung betrachtet wird. Der PRAC blieb demnach bei seiner Auffassung, dass der Grad der

Anwendung über die empfohlene Behandlungsdauer hinaus, wenn überhaupt, zu niedrig geschätzt wird.

Der PRAC stimmte zu, dass das Ausmaß der Off-Label-Anwendung immer im Zusammenhang mit den Risiken, mit denen die Off-Label-Anwendung verbunden sein kann, berücksichtigt werden sollte. Der PRAC stellte fest, dass eine Bewertung der kardiovaskulären Risiken und der PH/PAH-Risiken aufgrund der Nichtbeachtung der Produktinformation in diesen beiden Beobachtungsstudien nicht möglich war, teilweise aufgrund wichtiger Daten zu den Merkmalen der Patienten. Daher können diese Daten die Risiken einer Off-Label-Anwendung weder weiter bestätigen noch widerlegen. Diese Risiken wurden jedoch bereits in der Vergangenheit festgestellt, und es wurden weiterhin Fälle berichtet, auch von Patienten, die Amfepramon über längere Behandlungszeiträume als zugelassen angewendet haben.

Die Inzidenz der Abhängigkeit wurde in diesen Studien nicht untersucht. Jedoch wurde dieses Risiko bereits zuvor festgestellt, und die Anwendung über einen längeren Zeitraum als empfohlen kann auch das Risiko einer Abhängigkeit von Amfepramon widerspiegeln. Insgesamt blieb der PRAC unter Berücksichtigung der bekannten schwerwiegenden Sicherheitsbedenken in Bezug auf pulmonale, kardio-/zerebrovaskuläre, neuropsychiatrische Erkrankungen und Abhängigkeit bei seiner Auffassung, dass die Ergebnisse dieser Studien zusammen mit Informationen aus Spontanmeldungen (d. h. Patienten, die das Arzneimittel unter Nichtbeachtung der in der Produktinformation 1996 eingeführten Maßnahmen zur Risikominimierung anwenden) auf ein unannehmbares Maß an Nichtbeachtung der Produktinformation hinsichtlich der Behandlungsdauer und der Erkrankungen, bei denen Amfepramon kontraindiziert ist, hinweisen.

In Rumänien ist Amfepramon wie in Dänemark als Betäubungsmittel gelistet. In Rumänien werden diese Stoffe in Apotheken nur auf spezielles Rezept abgegeben, es gibt jedoch keine strenge Überwachung, um die Anzahl der für einen Patienten freigegebenen Rezepte zu begrenzen. In Dänemark müssen Apotheken und Arzneimittellager melden, welche jährlichen Mengen sie erhalten, verschicken und auf Lager halten. Der PRAC stellte fest, dass für Rumänien keine Verschreibungs- oder Anwendungsdaten verfügbar sind. Da Abgabedaten keinen näheren Aufschluss über die Verschreibung liefern können, lässt sich die Einhaltung der Produktinformation auf der Grundlage der Abgabedaten nicht beurteilen. Obwohl die Ergebnisse der Beobachtungsstudien nicht direkt auf Rumänien extrapoliert werden können, kann unter Berücksichtigung der in beiden Mitgliedstaaten bestehenden Maßnahmen von vergleichbarer Nichtbeachtung ausgegangen werden. Schlussfolgernd blieb der PRAC bei seiner Auffassung, dass alle Daten in Bezug auf die Nichtbeachtung gegenüber der zugelassenen Anwendung Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit der bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung aufwerfen.

### **Wirksamkeit**

Der PRAC stimmte der Auffassung zu, dass die zur Unterstützung der Wirksamkeit eingereichten verfügbaren Studien einen mittleren Unterschied von 3,8 % zwischen Amfepramon und Placebo in Bezug auf die Reduktion des Anfangsgewichts nach 12 Wochen zeigen. Zwar werden hinsichtlich der Durchführung dieser Studien keine aktuellen Standards angelegt, aber dennoch ist es wichtig, das Design und die Durchführung dieser Studien zu untersuchen, um die Stärken und Unsicherheiten in Bezug auf die Wirksamkeitsdaten zu verstehen. Die zuvor vom PRAC festgestellten Einschränkungen in Bezug auf diese Studien haben nach wie vor Bestand, einschließlich einer geringen Fallzahl, einer unzureichenden Beschreibung der Studienpopulationen und der Therapietreue, der Zusammenfassung von Ergebnissen für heterogene Populationen (z. B. in Bezug auf den BMI und Komorbiditäten). Es wird auch darauf hingewiesen, dass die AHEG den Mangel an hinreichend robusten Daten aus randomisierten klinischen Studien, in denen die Gewichtsreduktion mit einer Kurzzeitbehandlung mit Amfepramon im Vergleich zu Placebo verglichen wurde, hervorhob.

Der PRAC stellte fest, dass die nach Absetzen der Behandlung beobachtete Gewichtszunahme zwar nicht unerwartet sei, jedoch keine ausreichenden klinischen Daten vorlägen, um die Behauptung zu stützen, dass es Situationen gibt, in denen eine Anfangsbehandlung mit einem Appetitzügler über einen Zeitraum von 3 Monaten als nützlich für einen Patienten mit Adipositas im Rahmen eines umfassenden Programms zur Gewichtsreduktion angesehen werden kann oder wenn die Behandlung mit einem anderen Adipositas-Arzneimittel aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen werden muss. Insbesondere lägen keine Daten vor, um (eine) Patientengruppe(n) zu identifizieren, bei der bzw. denen ein solcher Nutzen bestehen könnte. Es wurde auch auf den Mangel an Daten in Bezug auf die behauptete Wirksamkeit von Amfepramon bei Patienten mit emotionalem Essverhalten hingewiesen, die durch Amfepramon ermutigt würden, eine kalorienarme Ernährung zu beginnen und fortzusetzen und durch Verhaltensänderungen ihr Gewicht zu reduzieren. Diese Ansicht wurde von der AHEG geteilt. Insgesamt bleibt die klinische Relevanz einer Kurzzeitbehandlung mit Amfepramon fraglich.

### ***Maßnahmen zur Risikominimierung***

Der PRAC stellte fest, dass die Möglichkeit der Einführung weiterer Maßnahmen zur Risikominimierung im Allgemeinen von Fall zu Fall beurteilt wird. Bei dieser Beurteilung werden die Art der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, der therapeutische Bedarf für das Arzneimittel, die Zielpopulation und die erforderlichen klinischen Maßnahmen sowie die potenzielle Wirksamkeit, Durchführbarkeit und Verhältnismäßigkeit der in Betracht gezogenen Maßnahmen berücksichtigt.

Der PRAC prüfte ferner den Grad der Bekanntheit der Risiken von Amfepramon bei Ärztinnen und Ärzten. Obwohl Amfepramon-haltige Arzneimittel nach der Aufhebung der Entscheidung der Kommission vom 9.3.2000 in einigen Mitgliedstaaten wieder in den Verkehr gebracht wurden, wurden die bekannten Risiken einer Behandlung mit Amfepramon in der seither veröffentlichten medizinischen Literatur nie abgeschwächt. Darüber hinaus wurden seit 1996 die wichtigen Risiken in der Produktinformation aller amfepramonhaltigen Arzneimittel beschrieben, unabhängig von geringfügigen Abweichungen zwischen der jeweiligen Produktinformation. Daher ist jegliche Annahme, dass das erneute Inverkehrbringen als Widerlegung der bekannten Sicherheitsbedenken wahrgenommen worden wäre, unbegründet. Darüber hinaus lässt sich das Argument, dass es für Ärzte schwierig sei, sich alle Gegenanzeigen zu merken, nicht aufrechterhalten, da mehrere davon Umstände in Verbindung mit den übergeordneten pulmonalen, kardiovaskulären, zerebrovaskulären und neuropsychiatrischen Sicherheitsbedenken beschreiben, die seit langem für diese Arzneimittelklasse bekannt sind. Darüber hinaus ist nicht davon auszugehen, dass sich Ärztinnen und Ärzte bei der Verschreibung von Arzneimitteln ausschließlich auf das Gedächtnis verlassen.

Unter Berücksichtigung des Ausmaßes der in Dänemark beobachteten Nichtbeachtung trotz der bestehenden Maßnahmen und der Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung von Adipositas blieb der PRAC bei seiner Auffassung, dass die vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen und die weitere Kommunikation der bekannten Risiken und der zugehörigen Maßnahmen über eine Checkliste für Ärzte und einen Rote-Hand-Brief keine wesentlichen Auswirkungen auf die Verschreibungsgewohnheiten hätten und somit zu keiner ausreichenden Risikominimierung führen würden.

Der PRAC stimmte auch zu, dass die vorgeschlagene Reduzierung der Packungsgröße nicht ausreichend zur Begrenzung der Behandlungsdauer beitragen würde, da sie weder die Verschreibung mehrerer Packungen noch die Einholung von Rezepten von mehreren Ärzten verhindern würde, was angesichts des festgestellten Risikos einer Arzneimittelabhängigkeit ein besonderes Problem darstellt. Der PRAC stellte auch den Grad der Nichtbeachtung in Deutschland trotz der Nichtverfügbarkeit der Packung mit 120 Tabletten fest.

Die Möglichkeit, Rezepte von mehreren Ärzten zu erhalten, sowie die Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung von Adipositas und das Potenzial für eine Abhängigkeit wurden ebenfalls als Hindernis für die mögliche Effektivität der vorgeschlagenen Patientenkarte angesehen.

Der PRAC hatte auch die Möglichkeit der Einführung einer Form eines kontrollierten Abgabesystems erörtert; angesichts des mäßigen vorübergehenden Nutzens einer kurzfristigen Amfepramon-Behandlung wurde dies jedoch als nicht verhältnismäßig erachtet. Es wurden auch Bedenken hinsichtlich der Umsetzbarkeit eines solchen Programms geäußert.

Insgesamt blieb der PRAC bei seiner Auffassung, dass keine machbaren Maßnahmen identifiziert werden könnten, die eine hinreichend wirksame Minimierung der Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit amfepramonhaltigen Arzneimitteln gewährleisten würden, insbesondere der Risiken einer PAH, einer kardio-/zerebrovaskulären Erkrankung sowie von Abhängigkeit, Missbrauch und Gewöhnung.

In diesem Zusammenhang würde die Ermöglichung einer weiteren Überprüfung der Nichtwirksamkeit der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung durch zusätzliche Studien die Patienten weiterhin dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen aussetzen, was als nicht hinnehmbar erachtet wurde.

### ***Medizinische Notwendigkeit***

Es wird anerkannt, dass die Verfügbarkeit verschiedener Behandlungsoptionen ein Vorteil in jedem Erkrankungsgebiet, einschließlich der Gewichtskontrolle, ist. Jedoch stellte der PRAC fest, dass in den aktuellen Behandlungsleitlinien für Adipositas Amfepramon nicht erwähnt wird und in den letzten Jahren mehrere pharmakologische Arzneimittel zur Gewichtskontrolle in der EU, einschließlich oraler Formulierungen, verfügbar geworden sind, weshalb er die Auffassung vertrat, dass der Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von amfepramonhaltigen Arzneimitteln nicht zu einem ungedeckten medizinischen Bedarf führen würde.

### **Schlussfolgerung bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nach der erneuten Überprüfung**

In Anbetracht der Unmöglichkeit, die Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit amfepramonhaltigen Arzneimitteln ausreichend zu minimieren, gelangte der PRAC erneut zu dem Schluss, dass die Risiken gegenüber dem mäßigen vorübergehenden Nutzen einer zweifelhaften klinischen Relevanz von Amfepramon als unterstützende Therapie zur Ernährung bei Patienten mit Adipositas und einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> oder höher, die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen allein nicht angesprochen haben, überwiegen.

Der PRAC konnte keine Bedingungen identifizieren, die, wenn sie in Zukunft erfüllt würden, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel bei einer definierten Patientenpopulation ergeben würden. Daher empfiehlt der PRAC den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von amfepramonhaltigen Arzneimitteln.

### **Begründung der Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für amfepramonhaltige Arzneimittel.
- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten in Bezug auf Sicherheitsbedenken hinsichtlich pulmonaler, kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer, neuropsychiatrischer Erkrankungen, der Arzneimittelabhängigkeit und der Anwendung in der Schwangerschaft sowie der Wirksamkeit der bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung im Zusammenhang mit der Wirksamkeit

von Amfepramon bei Patienten mit Adipositas. Dazu gehörten die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und im Rahmen von mündlichen Anhörungen vorgelegten Antworten, die Ergebnisse von zwei Beobachtungsstudien, die mit Daten aus deutschen und dänischen Gesundheitsdatenbanken durchgeführt wurden, die von einer Gruppe unabhängiger Experten geäußerten Stellungnahmen sowie die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Begründungen für die erneute Überprüfung.

- Der PRAC stellte fest, dass die Studien, die die Wirkung von Amfepramon auf die Gewichtsreduktion stützten, gravierenden Einschränkungen unterlagen, und war der Auffassung, dass die klinische Relevanz der im Zusammenhang mit Amfepramon beobachteten moderaten und vorübergehenden Gewichtsreduktion im Hinblick auf die Notwendigkeit einer langfristigen Aufrechterhaltung der Gewichtsreduktion bei Patienten mit Adipositas fraglich ist.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die derzeit verfügbaren Daten die zuvor vom CPMP als Ergebnis einer Überprüfung gemäß Artikel 12 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates festgestellten Risiken, die mit der Behandlung mit Amfepramon verbunden sind, nicht ändern.
- Der PRAC nahm die Ergebnisse der Beobachtungsstudien und Informationen aus Spontanmeldungen nach der Markteinführung zur Kenntnis. Diese zeigen ein unannehmbares Maß an Nichteinhaltung der aktuellen Maßnahmen zur Minimierung der Risiken einer Behandlung mit Amfepramon bei Patienten mit einem höheren Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen und der Risiken, von denen bekannt ist, dass sie mit der Behandlungsdauer zunehmen. Nach Auffassung des PRAC warf dies wichtige Bedenken im Hinblick auf die öffentliche Gesundheit auf.
- Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass diese Maßnahmen zur angemessenen Minimierung der Risiken einer Behandlung mit Amfepramon nicht wirksam waren.
- Der PRAC erörterte die Möglichkeit der Umsetzung weiterer Maßnahmen zur Risikominimierung und gelangte zu dem Schluss, dass es keine machbaren und verhältnismäßigen Maßnahmen gibt, die eine wirksame Minimierung der Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit amfepramonhaltigen Arzneimitteln gewährleisten könnten, insbesondere im Hinblick auf die Risiken einer pulmonalen arteriellen Hypertonie, einer kardio- und zerebrovaskulären Erkrankung sowie von Abhängigkeit, Missbrauch und Gewöhnung.
- Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Risiken bei Patienten mit Adipositas und einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup> oder höher, die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben, gegenüber dem mäßigen vorübergehenden Nutzen von Amfepramon als unterstützende Therapie zu Ernährungsmaßnahmen überwiegen.
- Darüber hinaus konnte der PRAC keine Bedingungen identifizieren, dessen Erfüllung dazu führen würde, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für amfepramonhaltige Arzneimittel in einer definierten Patientenpopulation aufzuzeigen.

In Anbetracht dessen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von amfepramonhaltigen Arzneimitteln nicht mehr positiv ist und die Zulassung dieser Arzneimittel gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG widerrufen werden sollte.

### **Stellungnahme der CMDh**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.



### ***Allgemeine Schlussfolgerung***

Daher stuft die CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis von amfepramonhaltigen Arzneimitteln als nicht günstig ein. Gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG empfiehlt die CMDh den Widerruf der Zulassungen für amfepramonhaltige Arzneimittel.