



# Cronaca di un ritiro annunciato?

**R**imonabant, principio attivo entrato in commercio in Italia nel maggio del 2008 ma lanciato in altri Paesi europei già dal 2006, era stato autorizzato per il trattamento dell'obesità, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in soggetti obesi o in sovrappeso, in presenza di fattori di rischio quali diabete di tipo 2 o dislipidemia (1). Sospeso nell'ottobre del 2008 dall'Ema, rimonabant è stato ritirato in via definitiva a fine gennaio 2009, a causa dell'aumento del rischio di gravi eventi avversi psichiatrici rilevati sia nel postmarketing, sia durante la sperimentazione clinica ancora in corso (2, 3).

#### UN NUOVO MECCANISMO DI AZIONE

Rimonabant era il primo esponente degli antagonisti dei recettori dei cannabinoidi, selettivo per la isoforma CB1 (4). Il sistema endogeno degli endocannabinoidi è diffuso in diverse aree del cervello, comprese quelle deputate alla memoria, alla funzionalità motoria e al comportamento. Inoltre, il sistema degli endocannabinoidi controlla l'assunzione di cibo a livello sia centrale sia periferico, oltre a essere presente in diversi altri distretti corporei.

Gli endocannabinoidi sono importanti modulatori della risposta fisiologica a condizioni di stress e influenzano la funzionalità di aree cerebrali quali quelle deputate alla memoria, al movimento e al comportamento (4).

#### GLI STUDI A SUPPORTO DELL'AUTORIZZAZIONE

A supporto del trattamento dell'obesità, la sperimentazione clinica su rimonabant consisteva dei quattro studi RIO (RIO North America, RIO Europe, RIO Diabetes, RIO Lipids), globalmente indicati come Progetto RIO (5-8). Il progetto ha coinvolto più di 6.600 pazienti randomizzati a rimonabant 5 mg o 20 mg o a placebo, per 1 o 2 anni (5-8). Tra i due intervalli di dosaggio, quello da 5 mg non è stato ritenuto sufficientemente efficace in termini di riduzione del peso corporeo, quindi è stata commercializzata solo la dose da 20 mg.

## Autorizzato per il trattamento dell'obesità, rimonabant è stato sospeso dall'Ema nell'ottobre 2008 e ritirato in via definitiva a fine gennaio 2009, a causa dell'aumento del rischio di gravi eventi avversi psichiatrici

DI MARIA ROSA LUPPINO

DIPARTIMENTO CLINICO E SPERIMENTALE DI MEDICINA E FARMACOLOGIA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA; SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Durante gli studi inclusi nel Progetto RIO (5-8) è stato rilevato un tasso di abbandono per eventi avversi di circa il doppio tra i pazienti trattati con rimonabant 20 mg rispetto a quelli randomizzati a placebo (13,8 per cento vs 7,2 per cento), soprattutto di tipo psichiatrico (9).

Per quanto riguarda le reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico evidenziate durante i quattro studi RIO, tra i pazienti trattati con rimonabant rispetto a placebo (9) è stata rilevata una maggiore incidenza di ansia (5,6 per cento vs 2,4 per cento), insonnia (5,4 per cento vs 3,2 per cento), disturbi dell'umore con sintomi depressivi (4,8 per cento vs 3,1 per cento), disordini depressivi (3,2 per cento vs 1,6 per cento), irritabilità (1,9 per cento vs 0,6 per cento).

#### LE CONTROINDICAZIONI DELL'EMEA

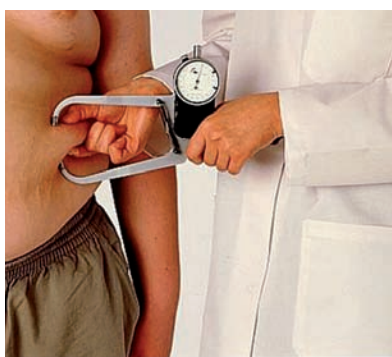
A un anno dalla commercializzazione del farmaco in Europa, nel luglio del 2007, l'Ema ha pubblicato un comunicato stampa con il quale controindicava l'impiego di rimonabant nei soggetti affetti da depressione maggiore o in trattamento con antidepressivi (10). Nel frattempo, l'Agenzia regolatoria britannica pubblicava un report preliminare (11) sulle reazioni avverse da rimonabant relative all'intervallo temporale compreso tra il periodo di prima commercializzazione del farmaco - prima metà del 2006 - fino al gennaio 2008. Il Regno Unito, insieme a

Germania e Francia, era tra i Paesi europei in cui si registrava il maggiore consumo del farmaco.

Nel periodo di riferimento, le segnalazioni di sospette reazioni avverse pervenute nel Regno Unito erano complessivamente 673, per un totale di 1.971 eventi. Sul totale delle segnalazioni, quelle gravi erano 423, tra cui 4 eventi fatali (un caso di suicidio, due di infarto del miocardio e due morti improvvise la cui causa non è stata identificata). Le reazioni psichiatriche riportate sono state il 44 per cento del totale (876 eventi), tra cui le più comuni erano depressione e relativa sintomatologia correlata a disturbi dell'umore (211 case report). Per 52 reazioni si trattava di pensieri o comportamenti volti al suicidio, tra cui 42 report di ideazione suicidaria (11).

Il tempo di latenza per le reazioni psichiatriche è stato stimato per 137 case report (65 per cento del totale): in un terzo dei casi gli eventi avversi si manifestavano entro la prima settimana di trattamento con rimonabant mentre, in quasi la metà, la latenza era di due settimane.

Sul totale dei 211 casi di eventi strettamente correlati alla sintomatologia depressiva, venti pazienti erano in trattamento concomitante con antidepressivi e solo 36 avevano una storia di depressione e di comportamenti volti al suicidio (11). Queste ultime due condizioni facevano già parte delle



controindicazioni d'uso del farmaco, e rivelavano quindi, un uso inappropriato di rimonabant.

Altre reazioni avverse riportate nel Regno Unito, ma con una frequenza inferiore rispetto agli eventi psichiatrici, erano paranoia (n=15), rash cutanei, tremore (n=14) e cefalea (n=40).

#### ULTERIORI RACCOMANDAZIONI

Un anno dopo il comunicato del 2007, l'Emea, nel luglio 2008, ha pubblicato un secondo aggiornamento sulla sicurezza di rimonabant (12) nel quale veniva precisato che le reazioni psichiatriche

che potevano verificarsi anche in pazienti privi di fattori di rischio per la depressione. L'Agenzia europea raccomandava, quindi, uno stretto monitoraggio dei pazienti soprattutto all'inizio della terapia: sulla base delle segnalazioni postmarketing, nell'80 per cento dei casi tali eventi avversi si verificavano entro tre mesi dall'inizio della somministrazione di rimonabant (12).

La sospensione del farmaco a livello europeo (1), come detto, arriva nell'ottobre del 2008.

L'aumento della frequenza di gravi eventi avversi psichiatrici (tra cui de-

pressione, ansia e aggressività) è stato confermato dall'Emea che, inoltre, ha evidenziato cinque casi di suicidi compiuti verificatisi tra i trattati con rimonabant durante la sperimentazione clinica ancora in corso (36.000 pazienti), rispetto a un solo caso con placebo (1).

Nella pratica clinica, infine, come dichiarato dall'Agenzia europea stessa, i dati di efficacia hanno dimostrato un abbandono precoce della terapia e nessun effetto benefico su esiti di tipo cardiovascolare (1).

#### CONCLUSIONI

In Italia, la permanenza di rimonabant, farmaco antiobesità con un nuovo meccanismo di azione, è stata molto breve (da maggio a ottobre 2008). Lo stesso non può essere affermato per altri Paesi dell'Unione Europea, come il Regno Unito, nei quali, la maggiore permanenza sul mercato ha consentito di implementare le attività di farmacovigilanza passiva (segnalazioni spontanee) che hanno delineato meglio il profilo di sicurezza del farmaco. Le reazioni avverse segnalate durante il postmarketing, infatti, hanno confermato quanto già evidenziato durante le sperimentazioni cliniche su rimonabant. Negli Stati Uniti, nel 2007, il farmaco non ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della *Food and drug administration* (Fda) anche in funzione del meccanismo di azione di rimonabant: l'Fda, infatti, ha definito "biologicamente plausibile" l'emergere di sintomi psichiatrici correlabili all'impiego di un antagonista/agonista inverso del recettore dei cannabinoidi, quale era rimonabant.

L'aumento del rischio di reazioni avverse psichiatriche era stato chiaramente messo in evidenza dalla revisione delle evidenze cliniche effettuata dall'Agenzia Usa (3) che, a differenza di quanto è avvenuto in Europa, non ha ritenuto favorevole il rapporto beneficio/rischio di rimonabant, sia per i problemi di sicurezza a esso correlati (eventi avversi psichiatrici gravi) sia per la mancanza di dati più a lungo termine (13).

## Bibliografia

1. EMEA, Press release 23 October 2008 ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)).
2. Acomplia®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. EMEA, Public statement on Acomplia®, 30 January 2009 ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)).
4. FDA Briefing Document, NDA 21-888 Zimulti® (rimonabant), Advisory Committee - June 13, 2007 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).
5. Van Gaal LF et al., *Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study*. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
6. Pi-Sunyer FX et al., *Effect of Rimonabant, a Cannabinoid-1 Receptor Blocker, on Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight or Obese Patients*. *Jama* 2006; 295: 761-775.
7. Després JP et al., *Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia*. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-34.
8. Scheen A et al., *Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study*. *Lancet* 2006; 368: 1660-72.
9. Rimonabant. *Dialogo sui Farmaci* 2008; 3: 136-37.
10. EMEA, Press release 19 July 2007 ([www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)).
11. Drug safety update 2008; 10: 2-4.
12. AIFA, Nota Informativa Importante, 14 luglio 2008 ([www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)).
13. FDA, *Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting on June 13, 2007*. ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).