

Rimonabant. Il perché della sospensione

Riassunto

Sin dal momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Acomplia® (rimonabant), nei Paesi in cui il farmaco è stato commercializzato, si sono verificati problemi di sicurezza relativi a disturbi psichiatrici. Le informazioni sul prodotto (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) sono state pertanto continuamente aggiornate e potenziate da parte dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA) con controindicazioni e avvertenze per gestire i rischi associati all'uso del rimonabant.

Nell'ottobre del 2008 un'analisi accurata dei dati disponibili sul profilo di sicurezza del farmaco ha condotto l'EMA alla decisione di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio di Acomplia® nell'Unione Europea.

La ragione dell'attuale disposizione dell'EMA è stata dettata da un aumento del rischio di effetti psichiatrici e da alcuni casi di suicidio in soggetti in trattamento con Acomplia®. Infatti, la valutazione complessiva effettuata dal Comitato scientifico per i medicinali per uso umano (CHMP) e il parere del gruppo di esperti in diabetologia, malattie cardiovascolari e psichiatria, hanno portato alla luce cinque casi di suicidio in pazienti in trattamento con rimonabant rispetto ad un unico caso in pazienti trattati con placebo su un totale di circa 36.000 pazienti.

Abstract

There have been concerns over the psychiatric safety of Acomplia® (rimonabant) in the countries where the drug is marketed since it was first approved.

Therefore, the European Medicines Agency (EMA) continuously updated and upgraded the product information (the Summary of Product Characteristics – SPC – and the Patient Information Leaflet -PIL) to manage the psychiatric risks associated with rimonabant.

On 23th October 2008, after a careful assessment of the available data on the safety profile of rimonabant, the EMA decided to suspend the marketing authorisation of Acomplia® in the European Union.

The reason for the decision is due to an increase of psychiatric risks and to some cases of suicide in patients

treated with Acomplia®.

The overall assessment, carried out by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), and the opinion of the group of experts in diabetes, cardiovascular diseases and psychiatry threw light on five cases of suicide in treated patients, compared to one case in patients under placebo, in a population of about 36.000 patients.

Il rimonabant (Acomplia®) è un antagonista dei recettori dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1), coinvolti nella modulazione dell'appetito e localizzati maggiormente a livello cerebrale oltre che in vari distretti periferici.

Nell'aprile del 2006 il Comitato scientifico per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea dei medicinali ha espresso parere favorevole per l'autorizzazione alla immissione in commercio (AIC) di Acomplia® indicato come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti obesi (indice di massa corporea – BMI \geq 30kg/m²) o in pazienti in sovrappeso (BMI \geq 27kg/m²) in presenza di fattori di rischio, quali diabete di tipo 2 o dislipidemia.

In Italia il farmaco è stato commercializzato a partire dal maggio 2008, dispensato dietro presentazione di ricetta medica non ripetibile (classe C).

Durante la procedura di approvazione il principale problema di sicurezza identificato era relativo ai disturbi psichiatrici, in particolare la depressione. Pertanto il rilascio dell'AIC è stato vincolato alla pianificazione, da parte dell'azienda titolare, di un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*) e all'inclusione di avvertenze specifiche sul rischio di effetti avversi psichiatrici nelle informazioni sul prodotto.

Nel luglio del 2007, in seguito ad una revisione dei dati di sicurezza disponibili, l'EMA ha ritenuto il profilo beneficio/rischio del rimonabant sfavorevole in pazienti affetti da depressione maggiore o in trattamento con farmaci antidepressivi ed ha, quindi, deciso di controindicare il farmaco in questi pazienti. In linea con quanto stabilito, sono state apportate le relative modifiche alle informazioni sul prodotto al fine di rafforzare gli aspetti relativi alla sicurezza psichiatrica.

Successivamente, nel maggio 2008, nel contesto di un continuo programma di monitoraggio condotto a livello europeo, è stata effettuata un'analisi sulle segnalazioni spontanee di tipo psichiatrico, quali i disturbi depressivi, compresi gli eventi correlabili al rischio suicidario e all'aggressività. Il risultato di tale valutazione ha comportato un'ulteriore raccomandazione in merito alla necessità di monitorare attivamente e costantemente i pazienti per segni e sintomi di disturbi psichiatrici e di sospendere il trattamento nel caso di diagnosi di depressione.

A seguito della disponibilità di nuovi dati sulla sicurezza di Acomplia®, il CHMP, nel giugno 2008, ha deciso di richiedere una rivalutazione del farmaco ad un gruppo di esperti in diabetologia, malattie cardiovascolari e psichiatria. Gli esperti hanno concluso che, rispetto a quanto osservato al momento del rilascio dell'AIC, i benefici risultavano inferiori ai rischi.

La Commissione Europea (CE) ha quindi avanzato una richiesta formale ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento (CE) 726/2004 che regola la procedura di arbitrato. Tale procedura viene intrapresa quando si verificano problemi di salute pubblica con specialità medicinali autorizzate mediante procedura centralizzata. Sostanzialmente, con l'avvio di tale procedura, la CE ha chiesto al CHMP di esprimere un parere sulla necessità di sospendere l'AIC di Acomplia®.

Da questo riesame è emerso che nel periodo tra giu-

È emerso che nel periodo tra giugno ed agosto 2008 si sono verificati cinque casi di suicidio in pazienti in trattamento con rimonabant e un solo caso in pazienti trattati con placebo.

gno ed agosto 2008 si sono verificati cinque casi di suicidio in pazienti in trattamento e un solo caso in pazienti trattati con placebo su un totale di circa 36.000 pazienti. Inoltre, nonostante la controindicazione specifica per l'associazione rimonabant-antidepressivi, una percentuale di pazienti compresa tra il 6 e il 15%, è risultata in trattamento con entrambi.

L'efficacia nella pratica clinica di Acomplia® è risultata più limitata di quanto atteso sulla base degli studi clinici in quanto i dati disponibili indicano che i pazienti in genere assumono il farmaco solo per un breve periodo.

Considerando poi che il rischio di disturbi psichiatrici è approssimativamente raddoppiato nei pazienti in trattamento con Acomplia® rispetto ai pazienti non trattati con il farmaco, è stata esclusa la possibilità di gestire il rischio con ulteriori misure di minimizzazione oltre a quelle già predisposte dall'azienda o con l'introduzione di aggiuntive restrizioni sull'uso del farmaco.

Il 23 ottobre 2008 l'attenta analisi dei dati a disposizione ha condotto pertanto il CHMP ad esprimere un parere favorevole sulla sospensione dell'AIC del farmaco nell'Unione Europea. L'opinione del Comitato è stata inviata alla CE per l'adozione della decisione da attuare.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, preso atto di quanto stabilito a livello europeo, ha disposto il divieto di vendita del medicinale Acomplia® su tutto il territorio nazionale e le attività di sviluppo clinico di rimonabant sono state interrotte. **bif**

Bibliografia di riferimento

- Curioni C, Andrè C. Rimonabant for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4 Art.No.: CD006162. DOI:10.1002/14651858.CD006162.pub2.
- Hollander P. Endocannabinoid blockade for Improving glycaemic control and lipids in patients with type 2 diabetes. 1st International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome; April 13-16, 2005; Berlin, Germany.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weightreduction and cardiovascular risk factor in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study.
- Depres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factor in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med 2005; 353: 2121-34.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effects of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. JAMA 2006; 295: 761-75.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Quels sont les risques liés à la prise de rimonabant? Aprile 2007.
- European Agency for the evaluation of Medicinal Products. Press Release for Acomplia 2008. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53777708en.pdf (accesso verificato il 19/11/2008).
- European Agency for the evaluation of Medicinal Products. Rimonabant: summary of products characteristics. www.emea.europa.eu/ (accesso verificato il 19/11/2008).
- Determinazione di divieto di vendita per la specialità medicinale Acomplia 23/10/2008 G.U. n° 263 del 10/11/2008.