

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

Nº 140 · 2008

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo:

RIMONABANT

Nombre Comercial y presentaciones:

ACOMPLIA® (Sanofi-Aventis)

28 comprimidos recubiertos 20 mg (109,28 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

Lactosa (contiene 115 mg)

Condiciones de dispensación:

Fecha de evaluación:

Fecha de comercialización:

Procedimiento de autorización:

Con receta médica (No financiable por Sistema Nacional de Salud)

Abi

Marzo 2007

Centralizado

Calificación:

**NO SUPONE UN AVANCE
TERAPÉUTICO**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de **RIMONABANT** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Rimonabant se une a las alternativas farmacológicas para el tratamiento de la obesidad ya existentes, sin suponer un avance terapéutico y sin haber demostrado su utilidad en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Rimonabant es un nuevo fármaco comercializado para el tratamiento adyuvante de la obesidad junto con la dieta y el ejercicio. Es un antagonista selectivo del receptor cannabinoido-1. En los ensayos clínicos realizados en pacientes obesos (1-2 años de duración) se ha observado una pérdida de peso superior a placebo de 4,7 kg. Una vez abandonado el tratamiento, los pacientes recuperaron el peso durante el segundo año. También se obtuvieron mejoras significativas en otros parámetros metabólicos como perímetro de cintura, colesterol HDL, triglicéridos y HbA_{1c} en pacientes diabéticos. Por el contrario no se observaron mejoras significativas en los niveles de colesterol total, colesterol LDL ni en la presión arterial.

Las reacciones adversas más frecuentes que ocasionaron la suspensión de tratamiento fueron: náuseas, alteraciones del humor con síntomas depresivos, trastornos depresivos, ansiedad y mareo. Los trastornos psiquiátricos fueron más frecuentes con rimonabant (26%) que con placebo (14%): trastornos depresivos (3,2% vs 1,6%), cambios de humor con síntomas depresivos (4,8% vs 3,1%), ansiedad (5,6% vs 2,4%), irritabilidad (1,9% vs 0,6%), nerviosismo (1,2% vs 0,2%). Esto ha llevado a que la FDA no haya autorizado el medicamento en EEUU y la EMEA lo haya contraindicado en pacientes con depresión y/o tratamiento con antidepresivos.

La dosis recomendada es de un comprimido de 20 mg al día, tomado por la mañana antes del desayuno.

Todavía no se dispone de datos de eficacia de morbimortalidad cardiovascular. En el año 2010 finalizará el estudio CRESCENDO con 17.000 pacientes y se resolverán estas dudas. Por el momento, parece mejor realizar dieta y ejercicio en el tratamiento de la obesidad que exponerse a los efectos adversos psiquiátricos de rimonabant por conseguir una pérdida de 4,7 kg adicionales.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: *

Importante mejora terapéutica: ***

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: **

No valorable: información insuficiente ¿?

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaiot, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^ª Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento adyuvante de la dieta y el ejercicio, de pacientes adultos:

- obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), o
- con sobrepeso ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) con factores de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 o dislipemia.

Está **contraindicado** en pacientes con depresión mayor y/o tratamiento con antidepresivos.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Rimonabant es un antagonista selectivo del receptor cannabinoido-1 (CB1) que inhibe los efectos farmacológicos de los agonistas cannabinoides *in vitro* e *in vivo*.

El sistema endocannabinoide es un sistema fisiológico presente en el cerebro y tejidos periféricos (incluyendo adipocitos) que afecta al equilibrio energético, al metabolismo de la glucosa y lipídico y al peso corporal, y en las neuronas del sistema mesolímbico modula la ingesta de alimentos muy apetecibles, como dulces y grasos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Adultos: la dosis recomendada es de un comprimido de 20 mg al día, tomado por la mañana antes del desayuno. El tratamiento debe acompañarse de una dieta baja en calorías.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de rimonabant ha sido valorada en cinco ensayos clínicos.

Ensayos RIO⁴⁻⁸ Estos 4 ensayos (1-2 años de duración) fueron realizados para demostrar la eficacia y seguridad de rimonabant 20 mg (R20) y rimonabant 5 mg frente a placebo en aproximadamente 6.600 pacientes obesos o con sobrepeso con factores de riesgo asociados. Se observó una pérdida de peso superior a placebo de 4,7 kg. Una vez abandonado el tratamiento, los pacientes recuperaron el peso durante el segundo año. También se obtuvieron mejoras significativas en otros parámetros metabólicos como perímetro de cintura, colesterol HDL, triglicéridos y HbA_{1c} en pacientes diabéticos. Por el contrario no se observaron mejoras significativas en los niveles de colesterol LDL ni en la presión arterial.

Ensayo STRADIVARIUS⁹ (18 meses de duración) participaron 839 pacientes con obesidad abdominal y criterios definidos como síndrome metabólico o ser fumadores, y presentaban obstrucción coronaria para la que se requería la realización de una angiografía coronaria. No se mostraron diferencias significativas entre los grupos en la variable principal, la variación en el volumen de la placa de ateroma respecto al valor basal (aumento de 0,25% con R20 y de 0,51% con placebo; $p=0,22$).

SEGURIDAD

En estudios controlados con placebo, el porcentaje de abandono de tratamiento por reacciones adversas fue del 15,7% en pacientes que recibieron rimonabant y de 7,2% con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que ocasionaron la suspensión fueron: náuseas, alteraciones del humor con síntomas depresivos, trastornos depresivos, ansiedad y mareo¹.

Un metaanálisis de los cuatro estudios RIO muestra que rimonabant aumenta el riesgo de los efectos adversos psiquiátricos¹¹. Tras un año de seguimiento, los pacientes tratados con rimonabant tuvieron 2,5 más probabilidades de interrumpir el tratamiento por trastornos depresivos que los que tomaban placebo (3% vs 1,4%; OR 2,5; IC95%: 1,2 a 5,1; $p=0,01$; NNH= 49). El riesgo de abandonar el tratamiento por ansiedad también se vio incrementado (1% vs 0,3%; OR 3,0; IC95%: 1,1 a 8,4; NNH=166). Estos hallazgos son especialmente importantes porque los trastornos psiquiátricos eran un criterio de exclusión de los ensayos clínicos.

Advertencias y precauciones¹

Epilepsia: no se ha estudiado en pacientes en tratamiento para la epilepsia y debe utilizarse con precaución.

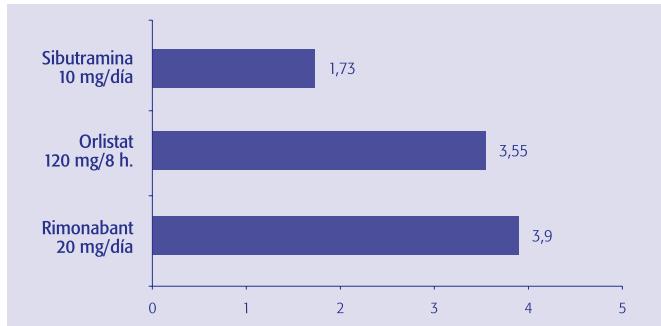
Depresión o problemas psiquiátricos: no debe utilizarse rimonabant en pacientes con ideación suicida en el momento actual y/o historia de ideación suicida y trastorno depresivo.

Enfermedad cardiovascular: los pacientes que sufrieron un acontecimiento cardiovascular (p. ej. infarto de miocardio, ictus) en los 6 meses previos, se excluyeron de los estudios con rimonabant.

Utilización en situaciones especiales¹

- No utilizar en niños, embarazadas ni durante la lactancia.
- Insuficiencia hepática: utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal: no se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

COSTE (€)/DDD



LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la actualidad hay otros dos fármacos indicados para el tratamiento de la obesidad, orlistat y sibutramina, con mecanismos de acción diferentes. Sin embargo, no existen ensayos comparativos entre rimonabant y estos fármacos.

Rimonabant a dosis de 20 mg ha logrado pérdidas superiores a placebo (4,7 kg; IC95%: 4,1 a 5,3)¹³, algo superiores a las conseguidos con orlistat (2,9 kg; IC95%: 2,5 a 3,2)¹³ y similares a sibutramina (4,2 kg; IC95%: 3,6 a 4,7)¹³. Tras dos años de tratamiento la mayoría de las pérdidas de peso observadas con rimonabant se consiguieron en los primeros 9 meses, obteniéndose después una estabilización en el peso. Sin embargo, los pacientes que durante el segundo año no tomaron el fármaco recuperaron su peso inicial.

La EMEA establece como un criterio de eficacia primaria válido para los tratamientos de la obesidad, la reducción del 10% del peso respecto al valor basal y que además esta reducción sea un 5% superior a la del placebo. Dicho objetivo se consigue en un porcentaje relativamente bajo de pacientes con los tres fármacos tras un año de tratamiento: 19% con rimonabant, 18% con sibutramina y 12% con orlistat¹³.

Rimonabant se asoció a mejoras significativas en otros parámetros metabólicos como perímetro de cintura, colesterol HDL, triglicéridos y HbA_{1c} en pacientes diabéticos. Sin embargo, no se observaron mejoras significativas en los niveles de colesterol LDL ni en la presión arterial. Por otra parte, en el ensayo STRADIVARIUS no se consiguieron los resultados esperados en la progresión de la enfermedad coronaria (% volumen de la placa de ateroma), por lo que son necesarios más estudios que demuestren una reducción en eventos cardiovasculares. En los ensayos se incide en la mejora de la prevalencia del síndrome metabólico, definido éste según los criterios del NCEP-ATP III (perímetro de cintura, TG, chDL, presión arterial y glucemia en ayunas). Sin embargo, el comité evaluador de la EMEA no acepta en la actualidad el síndrome metabólico como una entidad nosológica susceptible de tratamiento farmacológico.

Los principales problemas de seguridad de rimonabant están relacionados con efectos adversos psiquiátricos, incluyendo depresión y ansiedad. Esto adquiere importancia ya que la obesidad es una condición que puede estar asociada con trastornos depresivos, y en los ensayos principales se excluyeron a estos pacientes. El perfil de efectos adversos de los otros dos fármacos antiobesidad es diferente, siendo principalmente de tipo gastrointestinal para orlistat y vascular (hipertensión) para sibutramina¹³.

En la actualidad, no se dispone de ensayos en los que se valore el efecto del rimonabant sobre la morbilidad cardiovascular en personas obesas, aunque con este objetivo, se ha puesto en marcha el estudio CRESCENDO en el que se prevén incluir 17.000 pacientes, y en el que se miden variables de morbilidad, cuyo fin está previsto para 2010.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE RIMONABANT en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/innter_c.html