

FDA ha approvato il lorcaserin per il trattamento dell'obesità e del sovrappeso



A. De Micheli
Direttore AMD-Comunicazione
alberto_demicheli@tin.it

Parole chiave: Obesità, Terapia farmacologica dell'obesità; Prevenzione e controllo dell'obesità; Farmaci anoressanti, Farmaci anti-obesità

Key words: Obesity; Obesity Drug therapy; Obesity prevention and control; Appetite depressant, Anti-obesity agents

Il Giornale di AMD, 2012;15:265-266

Il 27 luglio 2012 la Food and Drug Administration ha approvato il lorcaserin idrocloruro (Belviq®) come farmaco aggiuntivo alla dieta ipocalorica ed all'esercizio fisico per il trattamento cronico del sovrappeso¹.

Il farmaco è stato approvato per l'uso in adulti obesi (BMI ≥ 30), o adulti in sovrappeso (BMI ≥ 27) con almeno una condizione associata al sovrappeso: ipertensione arteriosa o diabete mellito o ipercolesterolemia. La scheda di approvazione della FDA prevede che il farmaco sia sospeso nei pazienti che non hanno perso il 5% del loro peso corporeo dopo 12 settimane di trattamento, poiché i dati delle sperimentazioni indicano che questi pazienti non raggiungeranno risultati clinicamente rilevanti con la prosecuzione del trattamento.

In sintesi nei non diabetici il 47% dei trattati ha perso il 5% del peso corporeo vs. il 23% dei non trattati. Fra i diabetici il 38% dei trattati vs. il 16% dei non trattati ha perso il 5% del peso corporeo. Lorcaserin ha anche migliorato l'equilibrio glicemico. Il trattamento per un anno ha determinato una maggiore riduzione del peso corporeo fra il 3 ed il 3.7% rispetto ai controlli.

I più comuni effetti collaterali del farmaco sono cefalea, vertigine, astenia, nausea, secchezza delle fauci, stipsi, disturbi dell'attenzione e della memoria; nei diabetici sono stati anche descritti ipoglicemia, algie dorsali, rinofaringite e tosse. Il farmaco può anche avere effetti collaterali rari gravi quale la sindrome da serotonina (cambiamenti cognitivi o comportamentali: confusione, agitazione, letargia, coma; instabilità autonoma: ipertermia, tachicardia, diaforesi, nausea, vomito, diarrea, dilatazione delle pupille; cambiamenti neuromuscolari: miocloni, iperreflessia, tremore), soprattutto se associato con altri farmaci che aumentano i livelli di serotonina o attivano i recettori serotoninergici, quali alcuni antidepressivi e farmaci utilizzati per il trattamento delle emicranie. Il farmaco non è indicato in gravidanza.

Nel mondo un miliardo di persone sono i sovrappeso e 300 milioni di persone sono obese, in USA il 30% della popolazione è obeso ed il 65% obeso o in sovrappeso.

In Italia il 32% della popolazione è in sovrappeso ed il 10% è obeso: complessivamente quindi il 42% della popolazione italiana tra 18 e 69 anni di età è in eccesso ponderale².

Il Lorcaserin agisce attivando il recettore 2c della serotonina nel cervello. L'attivazione di questo recettore aiuta le persone a mangiare meno ed a sentirsi sazie dopo aver mangiato minori quantità di cibo.

La famiglia dei recettori 5HT2 (5HT2A, 5HT2B, 5HT2C) è distribuita in tessuti diversi e stimola attività biologiche diverse. 5HT2A è localizzato nel sistema nervoso centrale (principalmente corteccia ed ippocampo), vasi cardiaci e valvole cardiache. I recettori 5HT2B sono nel sistema cardiovascolare e la loro stimolazione può causare cardiomiopatia e fibrosi dell'endocardio e delle valvole cardiache. Il recettore 5HT2C è pressoché esclusivamente localizzato nel sistema nervoso centrale e partecipa al controllo del bilancio calorico: la soppressione dell'appetito è predominantemente mediata da questo recettore.

Il recettore 5HT2C ha alta omologia con e profili di legame analoghi al recettore 5HT2A. La peculiarità del Lorcaserin è di essere uno stimolatore selettivo del recettore 5HT2C³ e di non agire sugli altri recettori alle dosi raccomandate. Per questo motivo il farmaco non ha causato effetti indesiderati sulle valvole cardiache o sulla pressione polmonare. Va ricordato che nel 1997 i due farmaci anoressanti fenfluramina e dexfenfluramina furono tolti dal mercato dopo prove che dimostravano che danneggiavano le valvole cardiache, attraverso l'attivazione del recettore 2B della serotonina. Non sono stati osservati segni di danno valvolare negli 8000 pazienti trattati con Lorcaserin, tutti valutati con ecografia; il farmaco va comunque usato con cautela nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio in cui i recettori serotoninici 2b potrebbero essere aumentati.

La FDA ha chiesto al produttore di condurre sei studi post marketing, compreso uno studio sugli effetti cardiovascolari a lungo termine, sindromi coronariche ed ictus.

La efficacia sulla riduzione del peso corporeo e su altri fattori di rischio cardiovascolare e la sicurezza del lorcaserin sono state dimostrate in studi randomizzati controllati in obesi e diabetici obesi, comprendenti circa 8000 pazienti, valutati per periodi da uno a due anni. Tutti i partecipanti hanno ricevuto istruzioni simili sulla modifica dello stile di vita, attraverso la dieta e l'esercizio fisico.

In uno studio 4008 pazienti obesi od in sovrappeso con un fattore di rischio aggiuntivo sono stati trattati con Lorcaserin 10 mg bid, qd o placebo per un anno⁴.

Il 47% dei pazienti trattati con lorcaserin bid ed il 40% dei pazienti trattati con lorcaserin qd ha perso almeno il 5% del peso corporeo vs. il 25% dei pazienti trattati con placebo.

La perdita di peso media è stata del 5.8% (5.5–6.2%) con lorcaserin bid and 4.7% (4.3–5.2%) con lorcaserin qd, vs. 2.8% (2.5–3.2%) con placebo.

Il 10% del peso è stato perso dal 22.6% e 17.4% dei pazienti trattati con lorcaserin 10 mg bid and qd rispettivamente vs. 9.7% dei trattati con placebo.

Un altro lavoro segnala i risultati ottenuti su un gruppo di 604 diabetici in sovrappeso od obesi⁵, trattati con analoghe modalità; i pazienti hanno proseguito il trattamento con metformina (91.7%), sulfoniluree (50.2%) o entrambi.

Il 37.5% dei pazienti trattati con lorcaserin bid ed il 44.7% dei pazienti trattati con lorcaserin qd ha perso almeno il 5% del peso corporeo vs il 16.1% dei pazienti trattati con placebo.

La perdita di peso media è stata del $4.5 \pm 0.35\%$ con lorcaserin bid e del $5.0 \pm 0.5\%$ con lorcaserin qd, vs. $1.5 \pm 0.36\%$ con placebo.

HbA1c è diminuita del $0.9\% \pm 0.06$ con lorcaserin BID, $1.0\% \pm 0.09$ con lorcaserin QD, and $0.4\% \pm 0.06$ con placebo ($P < 0.001$ per ogni confronto); la glicemia a digiuno di 27.4 ± 2.5 mg/dl, 28.4 ± 3.8 mg/dl, e 11.9 ± 2.5 mg/dl, rispettivamente ($P < 0.001$ per ogni confronto). Ipoglicemia sintomatica si è verificata nel 7.4% dei pazienti in lorcaserin BID, 10.5% in lorcaserin QD e 6.3% in placebo.

Osservazioni

La storia dei farmaci per il trattamento dell'obesità è ripetitiva: molti farmaci approvati sono stati ritirati dal mercato per la scoperta dopo l'immissione in commer-

cio di effetti collaterali seri. Ricordiamo il rimonabant, antagonista del recettore dei cannabinoidi, ritirato per aumento di depressione ansietà ed idee suicidarie, la sibutramina, inibitore del reuptake di serotonina ed epinefrina, ritirato per aumento di eventi cardiovascolari gravi non fatali in pazienti con diabete e malattia cardiovascolare. Abbiamo già detto di fenfluramina e dexfenfluramina. Tutto ciò induce comunque a cautela, anche se l'esigenza di farmaci efficaci per il trattamento dell'obesità è grande.

Il lorcaserin presenta per il momento dei dati di discreta efficacia, analoghi per altro a quelli di altri farmaci, ed un profilo di sicurezza buono. Paiono di rilievo la possibilità di individuare in un breve periodo i pazienti responsivi e quindi l'indicazione a sospenderlo in caso di inefficacia e la precisa programmazione di studi osservazionali su effetti collaterali diversi.

Gli studi sui diabetici sono limitati a pazienti trattati con metformina e sulfoniluree e dimostrano riduzione del peso ed azione ipoglicemizzante; in futuro potrebbe essere interessante valutare l'efficacia di lorcaserin in associazione con antidiabetici capaci di ridurre il sovrappeso come gli analoghi del GLP-1.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>.

BIBLIOGRAFIA

- 1 FDA NEWS RELEASE FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>.
- 2 PASSI Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia, <http://www.epicentro.iss.it/passi/>.
- 3 Bays HE. Lorcaserin: drug profile and illustrative model of the regulatory challenges of weight-loss drug development. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011 Mar;9(3):265-77.
- 4 Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:3067-77.
- 5 O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jul;20:1426-36. doi: 10.1038/oby.2012.66. Epub 2012 Mar 16.

