

**Ergebnisbericht einer klinischen Prüfung**  
**(entsprechend ICH E 3, § 42b (2) AMG, § 13 (9) GCP-V)**

**Einfluss der Cannabinoid-Rezeptorblockade mit  
Rimonabant auf linksventrikuläre Masse und Funktion  
bei Patienten mit abdominaler Adipositas**

36-wöchiger, randomisierter, doppelblinder Parallelgruppenvergleich zum Einfluss einer hypokalorischen Diät in Kombination mit 20 mg Rimonabant oder Placebo auf die linksventrikuläre Masse bei Patienten mit abdominaler Adipositas

**ADIPOHEART-Studie (CCB-CRC-07-01)**

**EudraCT-Nr.: 2007-001787-71**

Autor:

PD Dr. med. Stefan Engeli

Institut für Klinische Pharmakologie

Medizinische Hochschule Hannover

## **1. Name des Sponsors**

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

(vertreten durch den kaufmännischen Leiter der Fakultät, Dr. Christoph Krukenkamp)

## **2. Name des zugelassenen Arzneimittels**

Acomplia<sup>®</sup> (Rücknahme November 2008)

## **3. Name der aktiven Substanz**

Rimonabant

## **4. Individuelle Studientabellen**

nicht zutreffend: keine Zulassungsstudie

## **5. Studientitel**

Einfluss der Cannabinoid-Rezeptorblockade mit Rimonabant auf linksventrikuläre Masse und Funktion bei Patienten mit abdominaler Adipositas.

Letzte Protokollversion: Version 4, dazugehörend Patienteninformation Version 4 und Einverständniserklärung Version 2, alle vom 28. August 2008. Diese drei Dokumente entsprechen Amendment 1 (24.09.2008: Zustimmung durch das LAGeSo, Berlin, und 24.09.2008: Genehmigung Prüfplanänderung durch das BfArM).

## **6. Prüferärzte**

Leiter der klinischen Prüfung:

Prof. Jens Jordan (seit April 2008 an der Medizinischen Hochschule Hannover)

Institut für Klinische Pharmakologie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1

30625 Hannover

Tel.: 0511 532 2820

Email: jordan.jens@mh-hannover.de

Prüfärzte:

PD Dr. med. Stefan Engeli (bis 7. Juli 2008)

Dr. med. Christoph Schröder (ab 7. Juli 2008)

Dr. med. Heidrun Mehling

Petra Budziarek

Dr. med. Ljiljana Hastreiter

## **7. Studienzentrum**

Franz-Volhard-Centrum für Klinische Forschung

am Experimental & Clinical Research Center (ECRC)

Lindenberger Weg 80

13125 Berlin

## **8. Publikation**

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs ohne Möglichkeit der Auswertung der Endpunkte erfolgte keine Publikation der Daten.

## **9. Studiendauer**

Die Studiendauer betrug 10 Monate.

Erster Einschluss eines Patienten: 18. Februar 2008

Letzte Abschluss- bzw. Follow-Up-Visite: 8. Dezember 2008

Das Ruhen der Studie wurde am 5. November 2008 vom BfArM entsprechend § 42a Absatz 1 AMG angeordnet. Grund war die neu vorgenommene Risiko-Nutzen-Bewertung auf der Basis gehäuft gemeldeter psychiatrischer unerwünschter Wirkungen nach Zulassung. Im Verlauf wurde die Studie durch den Sponsor beendet und bei der Landesethikkommission und beim BfArM entsprechend abgemeldet zum 12. Dezember 2008 abgemeldet.

Bis zum 27.10.2008 wurden 38 Patienten eingeschlossen und davon 22 randomisiert. Kein Patient schloss die Studie protokollgerecht mit der geplanten Behandlungsdauer von 36 Wochen ab. Im Studienverlauf trat ein SAE während der follow-up Phase auf (3 Tage stationärer Aufenthalt wegen eines verstauchter Fußes). Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde nicht gesehen.

## **10. Phase der klinischen Entwicklung**

Es handelte sich um Studie der Phase 4.

## **11. Studienziele**

### Hauptzielkriterium

Absolute Änderung der linksventrikulären Masse bei mit Rimonabant behandelten Patienten verglichen mit der absoluten Änderung der linksventrikulären Masse bei mit Placebo behandelten Patienten.

### Nebenzielkriterien

- absolute und relative Änderung der linksventrikulären Masse innerhalb der Behandlungsgruppen
- Änderung der linksventrikulären Diameter und Volumina
- Änderung von linksventrikulärer Funktion, Herzminutenvolumen, systolischem Wandstress, systemischem vaskulären Widerstand und septalem Fettgehalt
- Änderung der perikardialen Fettmasse im Vergleich zur abdominalen und zur intrahepatischen Fettmasse

## 12. Methoden

Die Studie war als 36-wöchiger, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Parallelgruppenvergleich geplant. Untersuchungsmethoden und nicht-pharmakologische Interventionen schlossen ein:

- Magnetresonanztomographie des Herzens und des Abdomens
- Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels BodPod und Bioimpedanz-Analyse (BIA), zusätzlich Bestimmung von BMI, Taillenumfang,
- intravenöser Glukosetoleranztest (FSIGT) mit Insulinbolus
- Fettgewebebiopsie
- 24h-Blutdruckmessung und parallel dazu Sammelurin
- Abfrage von AEs (inkl. MDI und neuropsychiatrischer Fragebogen)
- eingehende Diätberatung unter Einbeziehung des Ernährungstagebuches
- Hilfestellung für die Durchführung der 600 kcal/Tag reduzierten Diät

## 13. Anzahl der geplanten und ausgewerteten Patienten

Das Ziel war, dass 20 Patienten in der Rimonabant-Gruppe und 20 Patienten in der Placebo-Gruppe die Studie protokollgerecht nach 36 Wochen Behandlung abschließen und ausgewertet werden können, Dafür sollten 50 Patienten zur doppelblinden Studienmedikation randomisiert werden.

Aufgrund des behördlich angeordneten Ruhens der Studie und der daraus resultierenden Entscheidung, die Studie vorzeitig zu beenden, schloss kein Patient die Studie protokollgerecht mit der geplanten Behandlungsdauer von 36 Wochen ab. Insgesamt wurden 38 Patienten eingeschlossen, 11 Patienten waren zu Rimonabant und 11 Patienten zu Placebo randomisiert worden. Die mittlere Behandlungsdauer betrug  $85 \pm 58$  Tage (Spanne: 18 – 203 Tage) anstelle der geplanten 252 Tage. Der Patient mit der Randomisierungsnummer 11 (Median der randomisierten Studienmedikation) nahm die Studienmedikation für knapp 7 Wochen ein.

Wegen der reduzierten Anzahl der Patienten und der deutlich kürzeren Behandlungszeiten ist eine sinnvolle Auswertung der unter 11. genannten Studienziele nicht möglich gewesen. Aussagen zur Wirksamkeit sind nicht möglich.

## 14. Diagnose und Ein-/Ausschlusskriterien

Männer und Frauen mit abdominaler Adipositas konnten entsprechend der aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien an der Studie teilnehmen.

### Einschlusskriterien

- Männer und Frauen
- Alter 18-60 Jahre
- abdominale Adipositas (Taillenumfang >102 cm bei Männern, >88 cm bei Frauen)
- Blutdruck <140/90 mm Hg
- Absetzen nicht erlaubter Begleitmedikation während der Placebo- und Behandlungsphase muss aus ärztlicher Sicht möglich sein
- nichtgebärfähige Frauen: schriftlicher Nachweis der Hysterektomie oder der Tubenligatur (OP-Bericht oder Brief des/der behandelnden Gynäkologen/in); oder mindestens einjähriges Ausbleiben der Regelblutung
- gebärfähige Frauen: Anwendung hocheffektiver Verhütungsmethoden (orale Kontrazeptiva, injizierbare oder implantierbare Depotkontrazeptiva, Hormonpflaster, Spiralen) vor und während der gesamten Dauer der Einnahme der Studienmedikation bei negativem Schwangerschaftstest bei Screening- und Randomisierungsvisite
- Verständnis der schriftlichen und mündlichen Aufklärung und schriftliches Einverständnis

### Ausschlusskriterien

- Body mass index <28 oder >40 kg/m<sup>2</sup>
- Körpergewicht > 130 kg
- Anstieg des Körpergewichts um 2 kg oder mehr in der Run-in Phase
- Gewichtsveränderungen > 2 kg in den drei Monaten vor Studienbeginn; chirurgische Gewichtsreduktion in der Anamnese
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- familiäre Fettstoffwechselstörungen
- Lebererkrankung, Cholestase (Transaminasen oder  $\gamma$ GT mehr als 2-fach erhöht)

- symptomatische oder nachgewiesene koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz NYHA II-IV
- symptomatische/nachgewiesene Herzklappenfehler
- symptomatische oder nachgewiesene periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien, TIA oder Schlaganfall
- Niereninsuffizienz mit MDRD-Clearance < 30 ml/min
- Schlafapnoe
- Störungen der Blutgerinnung oder Einnahme oraler Antikoagulantien
- Kontraindikationen zur Durchführung des kardialen MRTs: Schrittmacher oder andere metallische Implantate, Vorhofflimmern
- Erkrankungen oder Operationen, die die Arzneimittelresorption beeinflussen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Autoimmunerkrankungen; Organtransplantation; maligne Tumorerkrankung und andere chronische Erkrankungen
- Alkohol- und Drogenabhängigkeit; psychiatrische Erkrankungen
- behandelte oder unbehandelte depressive Phasen in der Anamnese
- Einnahme von Antidepressiva oder Medikamenten zur Gewichtsreduktion während des letzten Jahres vor Studienteilnahme
- Patienten mit anamnestischer Epilepsie oder unklaren Krampfanfällen
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Klinischen Prüfung oder Teilnahme an einer Klinischen Prüfung, die weniger als zwei Monate vor der Screening-Visite beendet wurde
- Unverträglichkeit gegenüber Rimonabant oder Inhaltsstoffen der Studienmedikation
- hereditäre Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption
- Unverträglichkeit von Lidocain

## **15. Prüfpräparat: Dosierung und Art der Verabreichung**

Rimonabant 20 mg, orale Einnahme einer Kapsel morgens. Die doppelblinde Durchführung der Studie wurde durch Einsatz der von Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten Rimonabant-Kapseln (20 mg) als bulk ware und farb- und formgleicher Placebo-Kapseln gewährleistet. Die Verpackung von Prüfpräparat und Placebo erfolgte in der Apotheke der Charité Campus Mitte im Auftrag des Studienleiters. Die Zuordnung der Behandlungsnummern inklusive der Erstellung von Notfallumschlägen zur Entblindung erfolgte in der Apotheke der Charité Campus Mitte im Auftrag des Studienleiters.

## **16. Behandlungsdauer**

Eingeschlossene Patienten begannen mit einer zweiwöchigen Placebo-Phase. Anschließend wurden die Patienten randomisiert zur 36-wöchigen Einnahme von 20 mg/Tag Rimonabant oder Placebo (jeden Morgen zur gleichen Zeit).

Aufgrund des behördlich angeordneten Ruhens der Studie und der daraus resultierenden Entscheidung, die Studie vorzeitig zu beenden, schloss kein Patient die Studie protokollgerecht mit der geplanten Behandlungsdauer von 36 Wochen ab. Insgesamt wurden 38 Patienten eingeschlossen, 11 Patienten waren zu Rimonabant und 11 Patienten zu Placebo randomisiert worden. Die mittlere Behandlungsdauer betrug  $85 \pm 58$  Tage (Spanne: 18 – 203 Tage) anstelle der geplanten 252 Tage.

Die geplante Gesamteinnahme an Studienmedikation (36 Wochen = 252 Tage) hätte 252 Kapseln x 20 mg Rimonabant = 5040 mg Rimonabant betragen. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs betrug die tatsächliche Einnahme der Studienmedikation 77.2 (Spanne 11-200) Kapseln entsprechend 1544 (220 – 4000) mg Rimonabant.

## **17. Referenztherapie: Dosierung und Art der Verabreichung**

Placebo, farb- und formgleich wie das Prüfpräparat, orale Einnahme einer Kapsel morgens.

## **18. Kriterien für die Bestimmung von Wirksamkeit und Sicherheit**

Die statistische Analyse sollte nur die Patienten mit protokollgerechtem Studienabschluss einbeziehen. Das bedeutet, dass die Studienmedikation über den gesamten Zeitverlauf eingenommen werden musste und die notwendigen Eingangs- und Abschlussuntersuchungen durchgeführt werden konnten. Eine Zwischenauswertung war nicht vorgesehen. Die Randomisierung der Patienten zur Prüfmedikation erfolgte über die Apotheke der Charité Campus Mitte anhand von Zufallszahlen. Eine Stratifizierung nach Geschlecht wurde vorgenommen, um in jede Behandlungsgruppe gleich viele Frauen und Männer aufnehmen zu können.

Auf der Basis dieses Datensatzes sollte die Wirksamkeit hinsichtlich der unter 11. genannten Studienziele mittels der unter 12. aufgelisteten Methoden bestimmt werden. Der Auswertepfad wird unter 19. ausgeführt. Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie war die nach 11., 12. und 19. beschriebene Auswertung der Studie hinsichtlich der Wirksamkeit nicht möglich. Kein einziger Patient schloss die Studie protokollgerecht ab. Von den 22 randomisierten Patienten haben überhaupt nur 8 die Abschlussvisite durchgeführt, keiner nach der geplanten Behandlungsdauer von 36 Wochen. Von den anderen 14 Patienten wurde nur eine Follow-Up Visite zur Sicherstellung der Sicherheit bei Studienabbruch durchgeführt.

Während des Studienverlaufs kamen die Patienten zunächst alle zwei Wochen und dann im Abstand von vier Wochen zu Kontrollvisiten. Sicherheitsparameter, wie zum Beispiel EKG, Blutdruck, Kreatinin und Transaminasen wurden regelmäßig kontrolliert. Entsprechend der spezifischen unerwünschten Wirkungen von Rimonabant wurden die Patienten bei jeder Visite gezielt nach gastrointestinalen Symptomen sowie Anzeichen von Ängstlichkeit und Depressivität befragt. Hierfür wurden zwei Fragebögen eingesetzt: ein neuropsychiatrischer Fragebogen wurde vom Studienarzt im Gespräch mit dem Patienten ausgefüllt, das quantifizierbare Major Depression Inventory (MDI) wurde vom Patienten ausgefüllt. Bei jeder Visite wurden die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen dokumentiert bzw. neue Informationen zum Verlauf vorheriger unerwünschter Wirkungen gesammelt. AEs und SAEs wurden im CRF auf entsprechenden Seiten dokumentiert, unterstützt durch die Patientenakte mit entsprechenden Untersuchungsbefunden oder anderen Quelldokumenten.

## 19. Statistische Methoden

Für die Auswertung des primären Endpunktes sollte folgendermaßen vorgegangen werden:

Nullhypothese: Die Behandlung mit Rimonabant in Kombination mit hypokalorischer Ernährung führt zur gleichen absoluten Reduktion der linksventrikulären Masse wie die Behandlung mit Placebo in Kombination mit hypokalorischer Ernährung.

Alternativhypothese: Die Behandlung mit Rimonabant in Kombination mit hypokalorischer Ernährung führt zu stärkerer absoluter Reduktion der linksventrikulären Masse als die Behandlung mit Placebo und hypokalorischer Ernährung.

Die Änderung der linksventrikulären Masse in der Rimonabant-Gruppe und die Änderung der linksventrikulären Masse in der Placebo-Gruppe werden mittels eines T-Tests für unverbundene Stichproben verglichen ( $\alpha = 0,05$ ).

Die kardiale MRT erlaubt eine erheblich genauere Abschätzung der linksventrikulären Masse als Echokardiographie. In der vorliegenden Studien sollten 50 Patienten randomisiert werden (25 Placebo, 25 Rimonabant). Die erwartete Abbruchrate nahmen wir mit  $< 10\%$  an.

Vorherige Studien zeigen eine Verminderung der linksventrikulären Masse um 13% bei 5 kg Gewichtsreduktion und um 20% bei 8 kg Gewichtsreduktion. Anhand der Rimonabant in Obesity Studien erwarteten wir mindestens 5 kg mehr Gewichtsreduktion unter Rimonabant als unter Placebo. Daraus leiteten wir ab, dass unter Behandlung mit Rimonabant eine um 13% stärkere Reduktion der linksventrikulären Masse auftreten wird als unter Placebo. In vorhergehenden Studien mit adipösen Patienten betrug die linksventrikuläre Masse im Mittel etwa 230 g, d.h. die erwartete absolute Reduktion der linksventrikulären Masse unter Rimonabant beträgt  $0,13 \times 230 \text{ g} = 30 \text{ g}$ . In einer Studie wurde bei wiederholten Messungen eine Standardabweichung von 6,4 g für die Änderung der linksventrikulären Masse mittels MRT ermittelt. Unter der Annahme, dass 20 Patienten pro Gruppe die Studie beenden würden, die Änderung der linksventrikulären Masse 30 g unter Rimonabant und 0 g unter Placebo beträgt und die Standardabweichung bei 6,4 g in beiden Gruppen liegt, ergäbe sich eine statistische Power von nahezu 100% ( $\alpha = 0,05$ ) im zweiseitigen Test (DSS

Research Power Calculator unter: [www.dssresearch.com/toolkit/spcalc/power.asp](http://www.dssresearch.com/toolkit/spcalc/power.asp)). Eine Änderung der linksventrikulären Masse unter Rimonabant von 5,7 g könnte unter diesen Annahmen mit einer statistischen Power von 79% nachgewiesen werden. Da eine Reihe wissenschaftlich bedeutsamer sekundärer Endpunkte zur Hypothesengenerierung untersucht werden sollten, erschien eine Reduktion der Gruppengröße nicht sinnvoll.

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs wurde keine der genannten Voraussetzungen für die Analyse primärer und sekundärer Studienziele erfüllt, daher erfolgte keine Auswertung der Wirksamkeit.

## **20. Zusammenfassung – Schlussfolgerungen: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit**

In den vorhergehenden Abschnitten wurde ausführlich dargelegt, dass Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der vorzeitig abgebrochenen ADIPOHEART-Studie nicht vorgelegt werden können. Daher beschränkt sich folgende Darstellung auf Sicherheitsaspekte. Die hier gezeigten entblindeten Sicherheitsdaten ergänzen den Annual Safety Report vom 29. Januar 2009.

39 Patienten wurden gescreent. Von diesen waren 29 Patienten für die Studienteilnahme geeignet und begannen die Placebo-Run-in Phase. 22 Patienten wurden am Ende der Run-in Phase randomisiert zu entweder Rimonabant oder Placebo (11 vs. 11). Die anderen 7 Patienten wurden aus folgenden Gründen nicht randomisiert: Rücknahme der Einverständniserklärung (n=2), erhöhte Leberenzyme (n=1), vorzeitiger Studienabbruch (n=4). Die ausgeschlossenen bzw. nicht randomisierten Patienten sind in Tabelle 1 gezeigt. Die demographischen Daten der randomisierten Patienten sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 3 zeigt die entblindeten AEs und SAEs bei den 22 randomisierten Studienpatienten. Bei 13 Patienten traten insgesamt 23 AEs und ein SAE auf. In 4 Fällen wurde eine Kausalität mit der Studienteilnahme aber nicht der Studienmedikation gesehen, da sie direkt mit den Untersuchungsmethoden zusammenhingen (2x Phlebitis nach Glukoseinfusion im FSIGT, 1 Hämatom nach Fettgewebepbiopsie, 1x Unwohlsein im MRT-Scanner). Alle diese studienbedingten AEs waren am Studienende vollständig verschwunden.

**Tabelle 1:** Von der Studienteilnahme ausgeschlossene oder nicht-randomisierte Patienten. Schwarze Kreise: durchgeführte Visite, helle Kreise: nicht durchgeführte Visiten.

ID	Run-In	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	FU	Kommentar
6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: Hypertonie
8	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: Hypertonie
9	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Rücknahme der Einwilligung aus zeitlichen Gründen
12	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: supprimiertes TSH
14	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: erhöhtes TSH
17	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: Leberenzyme und nüchtern-Glukose erhöht
20	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: zu viel Gewichtsreduktion vor der Studie
22	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Rücknahme der Einwilligung aus Angst vor unerwünschten Wirkungen
23	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: Hypertonie
26	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: Zweifel an der Compliancefähigkeit
27	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: zu viel Gewichtsreduktion vor der Studie
28	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Ausschluss: erhöhtes TSH
35	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	Studienabbruch nach Randomisierung
36	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Studienabbruch nach Randomisierung
37	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Studienabbruch nach Randomisierung
38	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Studienabbruch nach Randomisierung
39	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	Studienabbruch nach Randomisierung

**Tabelle 2:** Demographische Daten der 22 randomisierten Studienteilnehmer.

	Mittelwert ± SD	Spanne
Alter [Jahre]	44 ± 7	34 - 55
Geschlecht [M/F]	7 / 15	
Taillenumfang [cm]	108 ± 10	89 - 126
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	33,6 ± 3,5	28,5 – 40,9

**Tabelle 3:** AEs/SAEs bei den 22 randomisierten Studienpatienten.

Screeningnr. Geschlecht	SAE/ AE	Medikation	Beschreibung	Intensität	Dauer	Verlauf	Kausalität
<b>2, w</b>	AE	Rimonabant	Pollinosis	1	2 Tage	1	2
	AE	Rimonabant	Haarausfall	1	ca. 5 Tage	1	3
	AE	Rimonabant	Kreatininerhöhung	3	unbekannt	2	3
	SAE	Rimonabant	rechtes Sprunggelenk nach Trauma verstaucht	3 Hospitalisierung	3 Tage	1	1
<b>3, w</b>	AE	Placebo	Husten	1	74 Tage	1	1
	AE	Placebo	Kopfschmerzen	1	18 Stunden	1	1
<b>4, w</b>	AE	Placebo	Thrombose im rechten Auge	4	24 Tage	1	1
	AE	Placebo	Missempfindung in den Händen	1	30 Tage	1	3
<b>5, w</b>	AE	Rimonabant	Enteritis	1	3 Tage	1	3
	AE	Rimonabant	Schlafstörungen	1	5 Tage	1	3
<b>7, w</b>	AE	Placebo	Phlebitis nach FSIGT	3	58 Tage	1	4
	AE	Placebo	Schwindel	1	15 Tage	1	3
	AE	Placebo	Obstipation	1	49 Tage	1	3
<b>10, m</b>	AE	Placebo	Halsschmerzen	1	1 Tag	1	1
<b>11, m</b>	AE	Rimonabant	Erkältung	1	5 Tage	1	1
<b>18, w</b>	AE	Placebo	Hämatom nach Fettgewebebiopsie	1	12 Tage	1	4
<b>21, w</b>	AE	Rimonabant	Bandscheibenprolaps Lumbarwirbelkörperbruch	4	unbekannt	2	2
	AE	Rimonabant	Osteoporose	4	unbekannt	2	2
<b>24, w</b>	AE	Rimonabant	Lumbago	1	4 Tage	1	1
<b>30, m</b>	AE	Rimonabant	Kopfschmerzen	1	13 Stunden	1	2
<b>31, w</b>	AE	Rimonabant	Phlebitis nach FSIGT	2	10 Tage	1	4
	AE	Rimonabant	Unwohlsein während MRT	1	30 min	1	4
	AE	Rimonabant	Panikattacken mit Luftnot, Halluzinationen und Alpträumen	3	8 Tage	1	3
<b>33, m</b>	AE	Placebo	Kopfschmerz	1	1 Tag	1	1

Geschlecht: w-weiblich, m-männlich; Intensität: 1-mild, 2-moderat, 3-ausgeprägt, 4-Behandlung erforderlich; Verlauf: 1-beendet, 2-unbekannt; Kausalität: 1-nein, 2-unwahrscheinlich, 3-möglich, 4-ja,

In 8 Fällen wurde kein Kausalzusammenhang angenommen, bei 12 Fällen konnte ein Kausalzusammenhang nicht ausgeschlossen werden oder erschien möglich. In einem Fall (Kreatininerhöhung) war der Verlauf des AEs nicht beurteilbar, da es bei Studienende nicht beseitigt war und weitere Informationen nicht erhältlich waren. Bei 2 weiteren AEs fehlen ebenfalls Daten über den Langzeitverlauf, bei der Diagnose „Osteoporose“ ist aber von einer anhaltenden Problematik auszugehen.

14 AEs, und darin erhalten das einzige SAE, traten bei Patienten auf, die Rimonabant erhielten. Das SAE allerdings ereignete sich nach Absetzen der Medikation in der Follow-up Phase (rechtes Sprunggelenk bei Unfall verstaucht) und wurde auch deshalb als nicht kausal zusammenhängend bewertet. ZU den AEs in der RImonabant-Gruppe gehörten typische unerwünschte Wirkungen wie Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Durchfall und Schlafstörungen.

Besondere Aufmerksamkeit galt psychiatrischen unerwünschten Wirkungen. Von diesen trat im Studienverlauf nur eine auf, aber bei einer Patientin, die Rimonabant erhielt. Die Symptome (Halluzinationen, Panikattacken, Albträume) hielten für 8 Tage an, die Studienmedikation wurde am gleichen Tag des Auftretens abgesetzt. Nach 8 Tagen waren alle Symptome verschwunden. Während dieser Phase stieg der Major Depression Inventory Score (MDI) von 19 auf 43 an und zeigte damit eine moderat ausgeprägte Depression, die zusammen mit den anderen Symptomen verschwand. Hier wurde ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation gesehen. Mit Ausnahme dieses Falls wurden im Studienverlauf keine Hinweise auf psychiatrische Probleme bei den 22 randomisierten Patienten gesehen.

Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

Zusammenfassung: diese Studie sollte den Einfluss von Rimonabant auf die linksventrikuläre Hypertrophie bei Adipositas im Vergleich zu Placebo bei adipösen Patienten testen, die zusätzlich eine hypokalorische Diät befolgten. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen wegen gehäufte unerwünschter psychiatrischer Wirkungen nach Markteinführung von Rimonabant. Die Weisung zum Studienhalt erfolgte durch die Bundesoberbehörde, die Entscheidung zum Abbruch letztlich durch den Sponsor nachdem klar wurde, dass der pharmazeutische Unternehmer Rimonabant vom Markt nehmen und die Versorgung der Studie mit Prüfpräparaten stoppen würde. Da keine der Annahmen für den Nachweis der Wirksamkeit in

primären oder sekundären Zielen der Studie (Patientenzahl, Behandlungsdauer) erreicht wurden, erfolgte keine biometrische Auswertung der Wirksamkeit. In diesem Bericht dargestellt sind die Daten zur Sicherheit, die zu keinem Zeitpunkt ein ungünstiges-Risiko-Nutzen-Verhältnis anzeigten. In der Rimonabant-Gruppe traten die AEs unwesentlich häufiger auf. Das einzige SAE trat bei einer mit Rimonabant behandelten Patientin auf, allerdings nach dem Studienstopp-bedingten Absetzen. Als Hinweis auf die psychiatrischen unerwünschten Wirkungen von Rimonabant bei prädisponierten Patienten kann gewertet werden, dass das einzige psychiatrische AE auch bei einer mit Rimonabant behandelten Patientin auftrat, die schon vor Therapiebeginn Probleme bei der Bewältigung der MRT-Untersuchung hatte.

## **21. Datum des Berichts**

30. Juni 2012