

Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA de la Región de Murcia - Número 18, Año 2011

ROFLUMILAST

Descripción del medicamento

Principio activo



Presentación

Daxas® 500 microgramos
30 comprimidos recubiertos con película,
PVP-IVA 57.84€



Nombre comercial (laboratorio)

Daxas® (Nycomed Pharma SA.)

Grupo terapéutico (ATC)

Otros agentes para enfermedad obstructiva pulmonar, uso sistémico. Código ATC: R03DX07

Indicación terapéutica

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

Condiciones de dispensación

Con receta médica. Aportación reducida. Incluido en el SNS

Excipiente de declaración obligatoria

Lactosa monohidrato y almidón de maíz (sin gluten).

Fecha de autorización

22 de Abril de 2010

Fecha de comercialización

Enero de 2011

Valoración



**SOLO APORTA EN SITUACIONES
CONCRETAS**

Escala de Valoración

- ? NO VALORABLE: Información insuficiente
- X NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
- | SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
- ✓ MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
- ✓✓ IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

Resumen

Roflumilast es un nuevo medicamento antiinflamatorio de administración oral que actúa mediante un novedoso mecanismo de acción, la inhibición selectiva de la PDE 4.

Los estudios de eficacia, todos frente a placebo, han demostrado un modesto beneficio de la función pulmonar. Estos estudios no evidencian cambios significativos en relación a la mejora de la calidad de vida y no se disponen de datos sobre reducción de la mortalidad.

Presenta un considerable número de reacciones adversas, la mayoría de intensidad leve y que desaparecen al continuar el tratamiento. Se necesitan estudios a más largo plazo para establecer el adecuado perfil de seguridad, máxime al tratarse de un novedoso mecanismo de acción.

La información y experiencia disponibles hasta la fecha parecen insuficientes para poder establecer el papel definitivo de roflumilast en el tratamiento de la EPOC dada la ausencia de estudios comparativos y sobre su uso a largo plazo.

1. INTRODUCCIÓN

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción e inflamación crónica que afecta a las vías aéreas, parénquima y arterias pulmonares, asociada principalmente al humo del tabaco, pudiendo persistir los cambios inflamatorios tras su abandono, por lo que otros factores, posiblemente de susceptibilidad genética o inmunológica, pueden contribuir a su patogenia. Los síntomas principales que presenta son disnea, tos y expectoración. La prevalencia en España es del 9,1% en adultos entre los 40 y 70 años, representando la cuarta causa de mortalidad.

El objetivo del tratamiento farmacológico es prevenir y controlar los síntomas de la enfermedad para reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar el estado general de salud de los pacientes.

Un esquema del tratamiento recomendado para el paciente estable en función de la gravedad de la EPOC se muestra en la siguiente figura.

Abandono del tabaco; actividad física; vacunaciones.			
Broncodilatadores solos o en combinación.			
Asociar broncodilatadores y glucocorticoides inhalados, rehabilitación.			
Teofilína.			
Oxígeno domiciliario.			
Cirugía.			
leve	moderado	grave	muy grave
FEV1			Síntomas

Fuente: Guía de EPOC-Separ 2009

El diagnóstico se realiza con la espirometría forzada. Los valores de flujos y volúmenes que más nos interesan son la capacidad vital forzada (FVC). Otro parámetro a tener en cuenta es el volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1), expresado como volumen en ml. Finalmente el cociente FEV1/FVC, indica la proporción de la FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada.

El valor del FEV1 es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo y se utiliza como primer parámetro para clasificar la enfermedad.

El carácter heterogéneo y sistémico de la EPOC, aconseja tener en cuenta también otras variables, como el intercambio gaseoso, los volúmenes pulmonares, la percepción de los síntomas, la capacidad de ejercicio, la frecuencia de las exacerbaciones, la presencia de alteraciones nutricionales (pérdida no intencionada de peso) y la cuantificación del impacto de la enfermedad en la calidad de vida relacionada con la salud que suele efectuarse a través de cuestionarios específicos.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA³

2.1. Indicación clínica autorizada en España.

Roflumilast está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (VEMS post-broncodilatador inferior a 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

2.2 Posología y forma de administración.

Roflumilast se administra por vía oral, un comprimido diario de 500 µg en adultos y ancianos.

2.3 Mecanismo de acción.

Roflumilast es un agente anti-inflamatorio no esteroideo, inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Ésta es la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC. Este mecanismo de acción también corresponde a roflumilast N-óxido que es su metabolito activo.

2.4 Farmacocinética.

Tras la administración oral de roflumilast, se absorbe teniendo una biodisponibilidad del 80%. La concentración plasmática máxima (Cmax) es de 1 hora para el roflumilast y 8 horas para el metabolito activo. Se distribuye fácilmente a órganos y tejidos, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 99% y 97% para roflumilast y su metabolito activo respectivamente. Se metaboliza a través del citocromo P450, concretamente CYP3A4 y 1A2, y por conjugación, y solo ejerce una pequeña inducción del CYP2B6. El aclaramiento plasmático es de 9,6 l/h tras infusión intravenosa. La semivida plasmática es de 17 h y 30 h para roflumilast y su metabolito respectivamente, eliminándose mayoritariamente por orina.

3. EFICACIA.^{4-9,11,12}

La eficacia y seguridad se han establecido en una serie de ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, realizados todos frente a placebo:

- Dos estudios pivotaes. Estudios M2-124 y M2-125.
- Cuatro estudios complementarios. Estudios M2-111 y M2-112 de un año de duración y estudios M2-127 y M2-128 de 6 meses de duración.
- También se incluye en los comentarios un estudio correspondiente a prueba y búsqueda de dosis, el M2-107 de 6 meses de duración.

Estudio M2-107, de búsqueda de dosis, de 6 meses de duración en el que los pacientes fueron aleatorizados a roflumilast 250 µg, 500 µg o placebo una vez al día. La eficacia se midió por cambios en la función pulmonar (FEV1 post-broncodilatador), mejorando significativamente con las dos dosis. En relación a la calidad de vida (cuestionario St. George) mejoró con ambas dosis pero no de manera significativa frente a placebo.

Estudios M2-111 y M2-112, de un año de duración y específicamente diseñados para mostrar el efecto sobre exacerbaciones moderadas y graves, en los que se incluyeron pacientes con FEV1 post-broncodilatador ≤50%, en los que la mitad aproximada usaban concomitantemente corticoides inhalados y una cuarta parte utilizaban xantinas orales además de otros tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados con tratamiento con roflumilast o placebo además de su medicación habitual. No necesariamente presentaban bronquitis crónica o exacerbaciones previas.

Las variables principales de eficacia fueron cambios en el FEV1 post-broncodilatador y el número de exacerbaciones moderadas/graves por paciente y año. Se observó una mejora de 12 ml en el FEV1 post-broncodilatador en el grupo tratado con roflumilast y una disminución de 26 ml en el grupo placebo. La tasa de exacerbaciones moderadas/graves, al final del estudio, no presentó diferencias estadísticamente significativas, siendo de 0.9 por paciente y año en cada grupo en el análisis individual de los estudios, sin embargo su análisis conjunto sí detectó diferencias significativas. Un estudio post-hoc de subgrupos determinó además que la reducción en exacerbaciones era más pronunciada en pacientes con bronquitis crónica asociada.

Estudios pivotaes M2-124 (Aura) y M2-125 (Hermes), de un año de duración diseñados para medir la reducción de exacerbaciones en pacientes mayores de 40 años con EPOC grave a muy grave (según criterios GOLD², FEV1 post-broncodilatador $\leq 50\%$) asociada a bronquitis crónica y con un historial de al menos una exacerbación en los 12 meses previos. Durante el estudio no se permitió el uso de corticosteroides inhalados y aproximadamente la mitad de los pacientes usaron un broncodilatador de acción larga. Los pacientes se aleatorizaron a un grupo con placebo o roflumilast 500 µg una vez al día.

Las variables principales fueron el cambio en FEV1 pre-broncodilatador y la tasa de exacerbaciones de la EPOC, definidas como moderadas si solo requirieron tratamiento con corticosteroides y graves si requirieron ingreso hospitalario y/o condujeron a la muerte. El análisis conjunto mostró un incremento en los valores de FEV1 para los tratados con roflumilast (40 ml) y una disminución (9 ml) con placebo. La tasa de exacerbaciones moderadas o graves por paciente y año fue 1.14 con roflumilast y de 1.37 con placebo (reducción del riesgo relativo del 17%, $p=0.0003$). Analizados de manera separada se observa que las diferencias son mayores para las exacerbaciones moderadas y no estadísticamente significativas para las graves.

Estos resultados son similares a los obtenidos en el análisis individual de cada estudio.

Estudios M2-127 (Eos) y M2-128 (Helios), de 6 meses de duración de extensión de eficacia de los mencionados pivotaes, para determinar si roflumilast proporcionaba un beneficio a pacientes que recibían terapia concomitante de mantenimiento con el $\beta 2$ adrenérgico de larga duración salmeterol en un caso y el anticolinérgico tiotropio en el otro. Como principal diferencia mencionar que en el estudio M2-127 no se pedía que los pacientes tuvieran una historia previa de bronquitis crónica o síntomas asociados.

Los pacientes eran mayores de 40 años con EPOC moderada a grave (FEV1 post-broncodilatador entre el 40% y el 70%) y no estaba permitido el uso de corticosteroides inhalados. La variable principal fue el cambio en el FEV1 pre-broncodilatador desde el estado basal hasta el final del tratamiento. Las variables secundarias incluyeron el cambio en el FEV1 post-broncodilatador y las exacerbaciones leves, moderadas o graves. En ambos estudios roflumilast más un broncodilatador de acción larga mejoró de forma significativa los valores tanto de FEV1 pre como post-broncodilatador frente a placebo más un broncodilatador de acción larga. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre los grupos en la tasa de exacerbaciones durante el periodo de tratamiento en ningún estudio.

Tabla resumen de Eficacia

Estudios	Semanas	Pacientes		Eficacia Cambio en la media de VEF1 (ml)		
		Placebo	Roflumilast	Placebo	Roflumilast	Diferencia IC95%
M2-107	24	280	1133	-45	29 250µg	+74p<0,0001
					51 500µg	+97p<0,0001
M2-124-125	52	1554	1537	9	40	+49p<0,0001
M2-111-112	52	760	753	-26	12	+39p=0,001
M2-127-128	24	933	743	-10	39	+49p<0,0001
				-16	65	+80p<0,0001

4. SEGURIDAD.

4.1. Reacciones adversas.

Los estudios con este medicamento han mostrado un 16% aproximadamente de reacciones adversas en comparación con un 5% con placebo. La mayoría de los efectos fueron leves o moderados, se produjeron principalmente en las primeras semanas de tratamiento y se resolvieron durante el tratamiento continuado. Las más comunes fueron diarrea (5.9%), pérdida de peso y apetito (3.4%), náusea (2.9%), dolor abdominal (1.9%) y dolor de cabeza (1.7%). Durante los estudios se produjeron 5 episodios suicidas en el grupo tratado con roflumilast (de los que 3 fueron llevados a término) frente a 1 caso con placebo. Aunque la asociación no es concluyente por la baja tasa de estos eventos se aconseja informar a los pacientes y monitorizarlos para detectar posibles problemas neuropsiquiátricos. Se ha observado un incremento en la incidencia de enfermedades malignas (cáncer) en pacientes tratados con roflumilast en comparación a los tratados con placebo. La diferencia observada solo es estadísticamente significativa en algunos tipos específicos de cáncer, teniendo este incremento una teórica explicación biológica dada por el perfil farmacológico del medicamento.¹⁰

4.2. Precauciones.

Se ha observado una pérdida de peso ligada a la toma de roflumilast que suele recuperarse tras la interrupción del tratamiento, se debe controlar y vigilar aquellos pacientes con peso inferior al normal.

Se ha asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión, existiendo casos raros de tendencias suicidas, incluyendo suicidio llevado a término. Por tanto, no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida.

4.3. Interacciones.

Existe posibilidad de interacción con sustancias que modifiquen las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2.

Se observó un aumento en la actividad inhibidora de la PDE4 de roflumilast cuando se administró junto con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, con inhibidores del CYP3A4 (eritromicina y ketoconazol), con inhibidores del CYP1A2 (fluvoxamina), con inhibidores duales del CYP3A4/1A2 (enoxacina y cimetidina) y con teofilina.

No recomendada la coadministración con estos fármacos por riesgo de sobreexposición con roflumilast.

Por el contrario el uso de potentes inductores CYP450 (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir la eficacia terapéutica de roflumilast.

4.4 Contraindicaciones.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y no se deberá iniciar el tratamiento o se deberá interrumpir en el caso de enfermedades inmunológicas graves, o en tratados con inmunosupresores, excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta. La experiencia en pacientes con infecciones latentes es limitada.

5. COSTE

El coste directo del tratamiento (PVP-IVA Daxas 30 comprimidos 57.84€) es aproximadamente de unos 700€ por paciente y año. El incierto lugar que el medicamento ocupa en la terapéutica de la EPOC dificulta su análisis a nivel económico. Si consideramos como población diana a los pacientes en tratamiento con teofilina (nivel de atención primaria, datos año 2010) y que todos ellos se medicaran con roflumilast, el coste anual sería de 882.000 € anuales. Esto implicaría un incremento del gasto de unos 810.000 euros anuales.

6. CONCLUSIONES

- Roflumilast es un nuevo medicamento antiinflamatorio de administración oral, que actúa mediante la inhibición selectiva de la enzima PDE 4, autorizado en el tratamiento de la EPOC grave asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.
- La eficacia se ha establecido frente a placebo en ensayos de 1 año de duración, demostrando un modesto beneficio de la función pulmonar. Los estudios no evidencian cambios significativos en relación a calidad de vida y no se disponen de datos sobre supervivencia.
- Presenta un considerable número de reacciones adversas, la mayoría de intensidad leve y que desaparecen al continuar el tratamiento. El no disponer de estudios de más de un año de duración no nos permite conocer de manera concluyente el perfil de seguridad. Habrá que esperar los resultados de estudios a más largo plazo para resolver cuestiones como el número de pacientes que abandonaron el tratamiento por estas reacciones, la notificación de casos de pensamiento y comportamiento suicida y el incremento observado de incidencia de cáncer.
- El lugar de roflumilast en el manejo de pacientes con EPOC es incierto. Se necesitarían nuevos estudios para establecer si (en adición a broncodilatadores inhalados) ofrece alguna ventaja como alternativa o en adición a los tratamientos antiinflamatorios con corticosteroides inhalados. Tampoco tenemos información en aquellos pacientes tratados con terapia broncodilatadora doble (β_2 -adrenérgicos y anticolinérgicos de larga duración). Frente a teofilina, un inhibidor no selectivo de fosfodiesterasas, podría tener un lugar como alternativa pero no se han publicado estudios comparándolo con ella.
- A pesar de lo mencionado puede representar una opción para aquellos pacientes con EPOC grave y frecuentes exacerbaciones que actualmente están limitados por la terapia oral de teofilina y corticosteroides con sus conocidos inconvenientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de EPOC Mayo de 2009. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). <http://www.separ.es>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD-2010). <http://www.goldcopd.com>
3. Ficha técnica de Daxas®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Disponible en: <https://sinaem4agedmed.es/consaem> (consultado el 20/06/2011).
4. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. Roflumilast - an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Aug 13-2005; 366 (9485): 563-71.
5. Sanford M. Roflumilast: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2010 Aug 20; 70 (12): 1615-27.
6. Calverley PM, Sánchez-Toril F, Mc Ivor A, et al. Effect of 1- year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul 15; 176 (2): 154-61.
7. Calverley PM, Martínez FJ, Goehring UM, Rennard SI. Defining patient populations for COPD: experience with roflumilast. 7th Internacional Multidisciplinary Conference on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD7), Birmingham, UK: 30 June ñ 2 July, 2010. Poster 48.
8. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009 Aug 29; 374 (9694): 685-94. Erratum in: *Lancet* 2010 Oct 2; 376 (9747):1146.
9. Fabri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast en moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009 Aug 29; 374 (9691): 695-703.
10. Analysis of Malignancy for Roflumilast 500 micrograms Groups vs Placebo. FDA. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM2087.pdf>. (acceso 02/02/2011).
11. Assessment report for Daxas®E. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf. (acceso 24/01/2011).
12. Roflumilast (Daxas®) in the management of severe chronic obstructive pulmonary disease. NHS Regional Drug & Therapeutics Centre (Newcastle). June 2010.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 37 52 65/66
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: c/Pinares nº6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533 - D.L.: MU-564-2006