

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	ROFLUMILAST
Nombre comercial y presentaciones	▲ DAXAS [®] (Nycomed GmbH.) ▲ LIBERTEK [®] (Nycomed Spain S.L.) 500 mcg 30 comprimidos (57,84 €)
Excipiente de declaración obligatoria	Lactosa
Grupo terapéutico	R03DX07: Otros para enfermedad obstructiva pulmonar, uso sistémico.
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado. Julio 2010
Fecha de comercialización	Febrero 2011
Fecha de evaluación	Agosto 2011

INDICACIONES¹

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV₁ post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica, en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

Roflumilast es un agente anti-inflamatorio no esteroideo, actúa inhibiendo la fosfodiesterasa (PDE) 4, la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad absoluta es del 80%, alcanzándose la concentración plasmática máxima una hora después de la ingesta. Se metaboliza ampliamente a través de las reacciones de fase I (citocromo P450) y de fase II (conjugación). Uno de los metabolitos, el roflumilast N-óxido, es activo y se considera que es el principal responsable de la actividad del fármaco. La unión a proteínas plasmáticas es del 99% para roflumilast y del 97% N-óxido. Se alcanzan concentraciones plasmáticas constantes a los 4 días para el roflumilast y para el N-óxido a los 6 días. La eliminación se produce en un 20% por las heces y en un 70% por la orina como metabolitos inactivos. Las semividas de eliminación de roflumilast y de su metabolito activo son aproximadamente de 17 y 30 horas, respectivamente.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de un comprimido de 500 mcg de roflumilast una vez al día. El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. El comprimido se podrá tomar con o sin alimentos. Contiene lactosa, 199 mg por comprimido.

EFICACIA CLÍNICA

El roflumilast se ha evaluado en diversos estudios durante los últimos 15 años totalizando más de 15.000 pacientes³. A lo largo de este tiempo, se han modificado sustancialmente las indicaciones, los diseños de los estudios, las variables de resultados y la población diana. En pacientes con EPOC, una revisión Cochrane⁴ ha identificado 9 ensayos con 9.211 pacientes.

Frente al placebo

Los criterios de inclusión en los ensayos fueron diferentes. La EMA² ha considerado que sólo dos ensayos con 3.096 pacientes, (M2-124 y M2-125)⁵ se ajustan a la población a la que se ha acotado la indicación y otros 4 ensayos (M2-111, M2-112⁶, M2-127 y M2-128⁷) sirven para apoyarla. Los dos primeros tuvieron una duración de 1 año e incluyeron 2.690 pacientes y, los otros dos, 6 meses con 1.676 pacientes. En los dos ensayos principales, M2-124 y M2-125, no se permitió el uso concomitante de anticolinérgicos inhalados de acción larga ni de corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento. En los estudios M2-111 y M2-112 no se permitió el uso de beta dos de acción larga ni de teofilina y, en los ensayos M2-127 y M2-128, no se permitió el uso de corticoides inhalados ya que sólo se autorizó el uso de salmeterol y tiotropio.

En los estudios M2-124 y M2-125 se incluyeron pacientes con EPOC severa ($FEV_1 < 50\%$ del teórico), tos crónica y al menos una exacerbación moderada o grave en el último año. Los ensayos M2-111, M2-112, M2-127 y M2-128 incluyeron también pacientes que no habían tenido exacerbaciones, ni historial de bronquitis crónica.

Las variables principales en los ensayos pivotaes (M2-124 y M2-125) fueron los cambios en el FEV_1 pre-broncodilatador desde el comienzo del tratamiento y las exacerbaciones del EPOC. Se definieron como exacerbaciones moderadas a aquellas que requirieron un tratamiento con corticoides orales o intravenosos y graves las que requirieron hospitalización o causaron la muerte.

El roflumilast mejoró el FEV_1 pre-broncodilatador en los dos ensayos pivotaes, con una diferencia frente al placebo 48 ml (IC95% 35 – 62). Los datos son concordantes con los de los otros 4 ensayos de apoyo. Las diferencias fueron menores que las que se consideran clínicamente relevantes³ y menores a las observadas con otros principios activos².

Con respecto a la tasa de exacerbaciones, se observa una mejora de las moderadas o graves en los dos estudios pivotaes (tasa media de exacerbación por paciente y año del roflumilast 1,142 frente a 1,374 del placebo, RAR = 0,232 y RRR = 16,9%). En los 4 ensayos de apoyo no hubo diferencias significativas en la tasa de exacerbaciones con el placebo. Al evaluarse los resultados de los estudios pivotaes, hay que tener en cuenta que:

- El tamaño del efecto es menor que el que se suele considerar clínicamente relevante².
- Cuando se realiza la evaluación por protocolo, los resultados no son consistentes en el ensayo M2-124 y la disminución en la tasa de exacerbaciones deja de ser estadísticamente significativa².
- En una evaluación exploratoria, realizada por la FDA, cuando se ve la evolución a lo largo del tiempo de las exacerbaciones, se observa³ una reducción frente al placebo en las semanas 4 a la 28, que se atenúa de la 28 a la 36 (8 meses) y que desaparece a partir de la semana 36.

Frente a comparadores activos.

No hay ningún ensayo frente a comparadores activos.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas^{1,2}

En los ensayos clínicos la incidencia de efectos adversos con roflumilast 500 mcg fue mayor que con placebo (16% frente a 5%) y también el número de abandonos debido a los efectos adversos. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). La mayoría fueron leves/moderadas, se produjeron durante las primeras semanas de tratamiento y se resolvieron durante el tratamiento continuado. La clasificación de las reacciones adversas según su frecuencia es:

Frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 10\%$): pérdida de peso, pérdida de apetito, insomnio, cefalea, diarrea, náuseas, dolor abdominal.

Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$): hipersensibilidad, ansiedad, temblor, vértigo, mareos, palpitaciones, gastritis, vómitos, reflujo gastroesofágico, dispepsia, sarpullido, espasmos musculares y debilidad, mialgia, dolor de espalda, malestar, astenia, fatiga.

Raras ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$): ginecomastia, depresión, nerviosismo, disgeusia, infecciones del tracto respiratorio (excluyendo neumonía), hematoquezia, estreñimiento, aumento de la GGT y AST y de la CPK en sangre y urticaria.

En los ensayos clínicos fase III, se ha observado un incremento de las alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio) frente a placebo, incluyendo 5 casos de suicidio en el grupo tratados con roflumilast 500 mcg frente a ninguno del grupo placebo, por lo que el suicidio se ha considerado como un riesgo potencial y no está recomendado este tratamiento en pacientes con antecedentes de depresión asociados con ideaciones o comportamiento suicidas².

En los estudios de un año de duración se observó más frecuentemente una pérdida de peso, (OR = 4,62, IC95% 3,38-6,31)⁴. Este efecto adverso debería tenerse en cuenta en pacientes con riesgo de desnutrición ya que se ha asociado a un peor pronóstico de la EPOC. No hay datos de seguridad para el roflumilast 500 mcg en EPOC más allá de un año de duración.

► Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad conocida a roflumilast o a alguno de sus excipientes (contiene lactosa).
- Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

► Precauciones¹

Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos y las precauciones para un uso seguro y, antes de comenzar el tratamiento, se les debe dar una tarjeta de paciente donde deben apuntar el peso periódicamente. La tarjeta contiene información sobre la necesidad de comunicar al médico la medicación concomitante, además de si tiene antecedentes, o presenta síntomas de insomnio, ansiedad, depresión, ideaciones suicidas o infecciones graves o si tiene antecedentes de cáncer y esclerosis múltiple⁸.

No está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos. Se aconseja a los pacientes una revisión regular del peso, en pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se deberá interrumpir el tratamiento en caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación.

No se debe utilizar en pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej: infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma basocelular), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (ej: metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado, excepto los corticosteroides

sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes. No se recomienda el tratamiento concomitante con la teofilina. No utilizar en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. En ensayos clínicos se han observado un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión y, en casos raros, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio llevado a término. Se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas. Se debe instruir a los pacientes a notificar a sus prescriptores sobre cualquier cambio en el comportamiento o humor y sobre cualquier ideación o comportamiento suicida.

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo pero en caso de observarse una intolerancia persistente se deberá volver a evaluar el tratamiento. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras o en pacientes con tratamiento concomitantes con el inhibidor de CYP1A2, fluvoxamina e inhibidores duales de la CYP3A4/CYP1A2 enoxacina y cimetidina.

Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

► Utilización en grupos especiales¹

Embarazo: no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que no estén utilizando anticonceptivos. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva

Lactancia: no se debe usar durante la lactancia.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh. No utilizar en insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh.

Niños: no hay datos en esta población (menores de 18 años). No está indicado en esta población.

Ancianos: no se requiere ajustes de la dosis.

► Interacciones¹

- Estudios clínicos de interacción con los inhibidores de CYP 3A4 (eritromicina y ketoconazol) han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total del PDE4.
- En los estudios con un inhibidor de CYP1A2, (fluvoxamina) e inhibidores duales de la CYP3A4/CYP1A2 (enoxacina y cimetidina) han mostrado un aumento de la actividad inhibidora total de la PDE4 en un 59%, 25% y 47%, respectivamente. Por tanto, la administración concomitante de roflumilast con estos fármacos puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso se deberá volver a evaluar la pertinencia del tratamiento.
- Por el contrario, el uso de potentes inductores del citocromo P450 (ej: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) puede reducir la eficacia terapéutica de roflumilast.
- En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE4 aumentó en un 17%.

Plan de riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)².

Incluye la evaluación de:

- Uso fuera de indicación en pacientes asmáticos, pacientes EPOC que no tienen exacerbaciones frecuentes, que no esté asociada a bronquitis crónica o con VEMS mayor del 50% del normal, o pacientes con déficit de alfa 1 antitripsina. Se tratará de evitar el uso en estas poblaciones.
- Riesgos importantes identificados: pérdida de peso, alteraciones psiquiátricas (insomnio, depresión, nerviosismo, ansiedad).
- Riesgos importantes potenciales: tumores malignos, infecciones, vasculitis mesentérica/colitis isquémica, seguridad cardiaca, suicidios, diarrea grave, ginecomastia, intolerancia permanente en poblaciones con alta exposición al fármaco.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: teofilina y glucocorticoides inhalados. Las comparaciones son indirectas al no existir ensayos clínicos frente a ellos.

Eficacia: INFERIOR. En los ensayos clínicos se ha visto una disminución clínicamente no significativa del FEV1 y un efecto en la disminución de la exacerbaciones con una relevancia clínica dudosa y que no sabemos si se mantiene más allá de 8 meses.

Seguridad: INFERIOR. No hay datos a más de un año, se desconoce la seguridad a largo plazo. En los ensayos hay alertas extremadamente preocupantes como es el tema de las alteraciones psiquiátricas o la pérdida de peso.

Pauta: DIFERENTE, NO CONCLUYENTE. Una sola toma al día frente a dos de teofilina y, en el caso de los corticoides inhalados, una vía diferente de administración. No hay evidencias de una mejor adherencia al tratamiento o de que aporte alguna ventaja.

Coste: SUPERIOR.

Principio Activo	Posología	Coste mensual
Teofilina	400 mg	5,10 €
Roflumilast	500 mcg	57,90 €
Budesonida inh	400mcg/12h	17,40 €
Fluticasona inh	500 mcg/12h	52,5 €

Fuente: Nomenclátor Alcántara noviembre 2011.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones. Ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente. Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga

y anticolinérgicos de acción larga) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes⁹. En los pacientes con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes, se recomiendan las asociaciones de varios inhaladores de acción larga incluyendo corticoides inhalados^{9,10}. Como fármacos de segunda línea, en pacientes no controlados o que no toleran los inhaladores, se puede utilizar la teofilina, aunque presenta un menor efecto broncodilatador y más efectos adversos que los fármacos inhalados⁹.

El roflumilast es un inhibidor de la PDE-4 con más de 15 años de investigación la EMA ha concedido una autorización, tras una reunión de expertos², restringiendo la población diana a pacientes con EPOC grave con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes. Recientemente lo ha aprobado la FDA¹¹ tras haber sido denegado en 2010, restringiendo también la población diana³. No tiene la indicación de tratamiento de los pacientes con asma y hay un plan de vigilancia para que se ciña su uso a la indicación autorizada.

No hay ningún ensayo frente comparadores activos, ni frente a corticoides inhalados, ni frente a otros tratamientos por vía oral de segunda línea, como la teofilina. Los datos de los ensayos frente a placebo, en los que se ha basado la indicación, tienen numerosos problemas: en algunos, la población seleccionada no es la misma que la de la indicación; en otros, no se permitió que los pacientes llevarán la medicación recomendada para el EPOC. En todos los casos, el tamaño del efecto es menor que el considerado como diferencia clínicamente significativa y, en la disminución de la tasa de exacerbaciones, los datos no son consistentes más allá de los 8 meses.

En relación a la seguridad hay que tener en cuenta el riesgo de los suicidios, la pérdida de peso o la ausencia de datos a más de un año.

Por todo ello, se desconoce el papel de roflumilast en los pacientes con EPOC grave, bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes correctamente tratados.

CONCLUSIONES

- Roflumilast es un fármaco para la EPOC administrado por vía oral que está autorizado para un grupo reducido de pacientes (EPOC grave, asociada a bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes).
- La eficacia clínica se ha estudiado en ensayos clínicos frente a placebo, de un año de duración, en los que se ha visto que la magnitud del efecto es inferior a lo que se suele considerar clínicamente relevante.
- En relación a la seguridad, destacar el riesgo de suicidios y la pérdida de peso.

FRASE RESUMEN: “No se ha probado su eficacia en pacientes con EPOC correctamente tratados”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPEUTICO”.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco 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.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Florencio García, Director del Área de Continuidad Asistencial, SALUD. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Daxas[®]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/> (consultado 9/02/2011)
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Daxas[®]. DCI: roflumilast. EMA/464905/2010. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf (consultado 9/02/2011)
3. Pulmonary-allergy drugs advisory committee meeting. NDA 22-522: Daxas (roflumilast 500 mcg tablets) FDA documents. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM207377.pdf> (consultado 8/02/2011).
4. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub3.
5. Caverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ for the M²-124 and M2-125 study group. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-94
6. Caverley PM, Sánchez-Toril F, Mclvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D y Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 154-161.
7. Fabbri LM, Caverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh, Brose M, Martínez FJ, Rabe KF for the M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695-703.
8. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Daxas[®] CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT TO BE IMPLEMENTED BY THE MEMBER STATES (anexo IV) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001179/WC500095210.pdf
9. Grupo de trabajo de la [guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica \(EPOC\). Desde la Atención Primaria a la Especializada](#). Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010.

10. NICE clinical guideline 101 Chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en <http://www.nice.org.uk/CG101>

11. FDA approves new drug to treat chronic obstructive pulmonary disease.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm244989.htm> (accedido el 02/03/2011).
