

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

ROFLUMILAST

INTRODUCCIÓN

ROFLUMILAST (ROF) es un antiinflamatorio no esteroídico destinado a tratar, por vía oral, a un grupo concreto de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Es el primer representante de una nueva clase de medicamentos denominada inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) -las metilxantinas (teofilina) actúan inespecíficamente sobre varias de las 11 isoenzimas de la PDE-.

INDICACIONES¹

ROF está indicado en el tratamiento de mantenimiento de un **fenotipo de pacientes**: aquellos con EPOC grave (Volumen Espiratorio Máximo en 1 segundo post-broncodilatador (FEV1-post)<50% del normal), asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de ROF es un comprimido de 500 microgramos (µg), administrado una vez al día (1/d) con agua, a la misma hora, y sin importar los alimentos.

No es necesario ajustar la dosis de ROF según la edad de los pacientes, ni en caso de insuficiencia renal. Pero sí debe emplearse con precaución en insuficiencia hepática leve (clase A escala Child-Pugh) y no debe utilizarse en moderada o grave (clases B o C).

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

ROF inhibe selectivamente la PDE4, una enzima que degrada el AMPc en las células inflamatorias y estructurales (músculo liso bronquial y vascular). El aumento del AMPc provoca la supresión funcional de las células inflamatorias, la relajación del músculo liso bronquial y la modulación de los nervios pulmonares.

El efecto total de ROF es atribuible a ROF-original (10%) y a su metabolito principal ROF N-óxido (90%). El primero alcanza la Cmax en 1h, mientras el segundo lo hace en 8h. La biodisponibilidad total es del 80%, sin que le afecten las comidas, que reducen la de ROF-original pero no alteran la de ROF N-óxido. ROF se une a las proteínas plasmáticas entre el 99-97% y es metabolizado por el citocromo P450 (CYP3A4 y CYP1A2) a ROF N-óxido. Finalmente se elimina en orina (70%), metabolizado, con una vida media de 15,7h.

EFICACIA CLÍNICA¹

La evaluación de la seguridad y eficacia de ROF se realizó, fundamentalmente, a partir de 2 ensayos principales de 1 año de duración (M2-124 y M2-125), publicados conjuntamente³ y otros 2 estudios complementarios de 6 meses (M2-127 y M2-128), publicados también en conjunto².

Los ensayos principales evaluaron la eficacia de ROF frente a PLA en pacientes >40 años, fumadores o exfumadores (>20 paquetes-año), con EPOC grave o muy grave (relación FEV1/capacidad vital forzada post-broncodilatador (FEV1/FVC-post) ≤70% y FEV1-post ≤50% del normal), asociada a bronquitis crónica (presencia de tos y expectoración), y con al menos una exacerbación moderada (que necesitó corticoides orales o parenterales) o grave (que llevó a hospitalización o muerte) en el año anterior. Permitieron el uso de β-agonistas de

acción prolongada (BALD) (≈50% de pacientes) o anticolinérgicos de acción corta (SAMA) (≈38%), pero no de corticoides inhalados (ICS), anticolinérgicos de acción larga (LAMA) o teofilina. Y emplearon el cambio en el FEV1 pre-broncodilatador (FEV1-pre) y el número de exacerbaciones agudas (moderada o grave) por paciente y año, como variables principales de eficacia.

Los pacientes de ambos ensayos (n=3091) se aleatorizaron para recibir ROF 500 o PLA 1/d. Al finalizar el periodo de estudio los cambios en la función pulmonar y en las exacerbaciones alcanzaron diferencias estadísticamente significativas favorables a ROF en cada uno de los ensayos. Un análisis conjunto mostró que ROF, respecto a PLA, mejoraba la FEV1-pre en 48 ml y reducía la tasa de exacerbaciones en 0,23 exacerbaciones por paciente y año (reducción del riesgo relativo del 16,9%)^{1,3}.

	Trat.	FEV1-pre (ml)			Exacerbaciones		
		n	Cambio Medio	Dif med (IC 95%)	n	Tasa	RR (IC 95%)
M2-124	ROF	745	46	39	344	1,08	0,85
	PLA	745	8	(18;60)	389	1,25	(0,74;0,98)
M2-125	ROF	730	33	58	373	1,21	0,82
	PLA	766	-25	(41;75)	432	1,48	(0,71;0,94)
Análisis conjunto	ROF	1475	40	48	717	1,14	0,83
	PLA	1511	-9	(35;62)	821	1,37	(0,75;0,92)

n: Población análisis intención de tratar (ITT) o pacientes que experimentaron al menos una exacerbación aguda. Dif.: ROF-PLA; IC 95%: Intervalo de Confianza 95%; RR: Riesgo Relativo.

Los ensayos complementarios, por su parte, estudiaron la eficacia de ROF frente a PLA añadidos ambos a un tratamiento con broncodilatador de larga duración (BLD), en pacientes con EPOC de moderada a grave (FEV1-post 40-70% de normal) y empleando el FEV1-pre como única variable principal de eficacia. La tasa de exacerbaciones, que abarcó leves, moderadas y graves, fue una variable secundaria.

Los pacientes (n=1676), se aleatorizaron para recibir ROF 500 o PLA 1/d añadido a SALMETEROL 50 µg 2/d (en el M2-127) y a TIOTROPIO 18 µg 1/d (en el M2-128)⁴. ROF volvió a mejorar significativamente frente PLA la FEV1-pre en ambos ensayos (49 ml con SAL y 80 ml con TIO)⁴, pero las diferencias en la tasa de exacerbaciones no alcanzaron la significación estadística en ninguno^{1,4}.

ROF no se ha comparado a los ICS y tampoco se ha estudiado añadido a la combinación ICS+BLD.

EFECTOS ADVERSOS¹

ROF mostró una incidencia de reacciones adversas mayor que PLA. Aunque muchas aparecieron en las primeras semanas, fueron leves o moderadas y se resolvieron durante el tratamiento, también llevaron a un número significativamente mayor de abandonos^{2,4}.

Las más comunes fueron diarrea, pérdida de peso, dolor de cabeza, náuseas, pérdida de apetito, insomnio y dolor abdominal. De ellas requieren especial control la pérdida de peso y el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos como insomnio, ansiedad, nerviosismo y, particularmente, depresión asociada a comportamientos e ideaciones suicidas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

ROF está contraindicado en el caso de hipersensibilidad a alguno de sus componentes y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No debe utilizarse en mujeres en edad fértil, embarazadas o lactantes, y tampoco en pacientes con enfermedades inmunológicas graves o en tratamiento con medicamentos inmunosupresores.

ROF no es un broncodilatador y no debe emplearse para el rescate del broncoespasmo agudo.

ROF no se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 de la NYHA), ni con un historial de depresión ligado a ideación o comportamiento suicida, ni asociado a teofilina.

Además, debe emplearse con precaución en pacientes con un peso inferior a lo normal y en aquellos que manifiesten o hayan manifestado alguno de los trastornos psiquiátricos mencionados en el punto anterior.

ROF puede producir intolerancia persistente en mujeres de raza negra no fumadoras y en pacientes en tratamiento con inhibidores del CYP1A2 y/o duales del CYP3A4/1A2.

INTERACCIONES¹

Los inhibidores de la CYP1A2 (fluvoxamina) y los duales de las CYP3A4/1A2 (enoxacina o cimetidina) incrementan la actividad total inhibitoria sobre la PDE4 de ROF (hasta el 59%), y puede generar una intolerancia persistente. Los inhibidores de la CYP3A4 (ketoconazol o eritromicina), en cambio, sólo incrementan ligeramente dicha actividad.

Los inductores potentes del CYP (rifampicina, carbamacepina, fenitoína) pueden reducir la eficacia de ROF.

ROF y su metabolito principal no son sustratos de la Glicoproteína-P.

CONCLUSIONES

- ROF es el primer inhibidor específico de la PDE4 autorizado frente a la EPOC.

- ROF ha demostrado mejoras modestas en el FEV1-pre frente a PLA en muchas situaciones clínicas de EPOC. Pero sus efectos sobre las exacerbaciones han sido inconsistentes, de manera que sólo en el fenotipo concreto de pacientes para el que ha sido autorizado ha mostrado beneficios significativos, aunque pequeños.

- ROF generó reacciones adversas que provocaron un número de abandonos mayor que PLA en los ensayos. Algunas de ellas, como la pérdida de peso o los signos o síntomas psiquiátricos, condicionan una vigilancia estrecha del paciente.

- La eficacia de ROF sobre variables orientadas al paciente como la disnea o el estado de salud no se ha establecido adecuadamente.

- ROF arroja multitud de interrogantes tanto sobre su seguridad y eficacia a largo plazo (no se dispone de datos más allá de un año) como sobre su eficacia comparativa o adicional a las alternativas recomendadas en la actualidad (no se ha estudiado frente ICS, y tampoco su contribución a las combinaciones recomendadas para pacientes con EPOC grave^{6,7}: LAMA + LABA/ICS o LAMA + LABA). Además no se ha ensayado en muchas de las necesidades no cubiertas en EPOC.

- ROF ofrece una farmacología única (un mecanismo de acción novedoso y su administración oral 1/d), pero esa circunstancia prometedora no se ha reflejado claramente en aspectos clínicos concretos.

- Por todo lo anterior, actualmente, **ROF supone una APORTACIÓN MODESTA AL ARSENAL TERAPÉUTICO** existente para 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.

Medicamento	Dosis Diaria*	Coste / año (€)	Medicamento	Dosis Diaria*	Coste / año (€)
Roflumilast	500 µg	703,72	Teofilina Anhidra	700 mg max.	97,73
Budesonida	2 X 400 µg	211,99	Budesonida + Formoterol	2 X 400 µg + 2 X 12 µg	585,38
Fluticasona Propionato	2 X 500 µg	638,39	Budesonida + Formoterol max	2 X 400 µg + 4 X 12 µg	958,78
Formoterol Fumarato	2 X 12 µg - 4 X 12 µg	373,39 - 746,79	Fluticasona + Salmeterol	2 X 500 µg + 2 X 50 µg	1.069,33
Indacaterol	150 µg - 300 µg	609,92	Fluticasona + Salmeterol max	2 X 500 µg + 4 X 50 µg	1.540,91
Salmeterol	2 X 50 µg - 4 X 50 µg	430,94 - 902,52	Budesonida, Formoterol Fumarato	2 X (320 µg / 9 µg)	787,43
Tiotropio Bromuro	18 µg	641,91	Fluticasona Propionato, Salmeterol	2 X (500 µg / 50 µg)	1.010,20

* Dosis diarias obtenidas de las Fichas Técnicas de los diferentes medicamentos, disponibles en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Daxas Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment Report. Daxas International Nonproprietary Name: roflumilast Procedure No. EMEA/H/C/001179. European Medicines Agency. 2010. EMA/464905/2010. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf
3. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ: M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
4. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF: 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(9691):695-703.

5. Condiciones o Restricciones sobre el Uso Seguro y Efectivo del Medicamento para ser implementado por los Estados Miembros. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001179/WC500095210.pdf.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. Disponible en URL: <http://www.goldcopd.org/>.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). NICE clinical guideline 101 (2010). Disponible en URL: www.nice.org.uk/guidance/CG101

Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a.I.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIFO: 865-11-016-9