

## ROFLUMILAST

**Tirado Peláez MJ. Sº de Farmacia de la Gerencia Atención Primaria de Albacete**  
**Martínez Sesmero JM. Sº de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo**

*Roflumilast es un nuevo fármaco antiinflamatorio de administración oral indicado en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.*

### INDICACIONES

Roflumilast está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave [FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) 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<sup>1</sup>.

### POSOLOGÍA

La dosis recomendada es de un comprimido de 500 microgramos de roflumilast una vez al día, que se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora con o sin alimentos<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Roflumilast es un agente anti-inflamatorio no esteroideo, inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4), diseñado para actuar tanto en la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. La PDE4 es la principal enzima metabolizante del adenosín-monofosfato cíclico (AMPC) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de dicha enfermedad. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde a roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo de roflumilast<sup>1</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

En dos estudios confirmatorios iguales de un año de duración (M2-124 y M2-125)<sup>2</sup> y dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128)<sup>3</sup>, con distribución aleatoria, se trataron un total de 4.768 pacientes, de los que 2.374 fueron tratados con roflumilast. El diseño de todos estos estudios fue de grupos paralelos, doble ciego y controlados con placebo.

**Estudios M2-124 y M2-125.** Fueron de un año de duración e incluyeron a pacientes con historial de EPOC de grave a muy grave (FEV1 post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociado con bronquitis crónica, con al menos una exacerbación documentada en el año anterior y con síntomas basales determinados a través del nivel de tos y esputo. Se permitió el uso de los agonistas  $\beta$  de larga duración, que fueron utilizados por el 49% de los pacientes tratados con roflumilast y por el 51% de los tratados con placebo. Del mismo modo, se permitió el uso de anticolinérgicos de corta duración, utilizado en el 35% de los pacientes con roflumilast y el 37% de los de

placebo. Se aceptaron medicamentos de rescate (salbutamol) a demanda, pero no de corticosteroides inhalados y/o teofilina. Se excluyeron los pacientes sin historial de exacerbaciones<sup>1</sup>.

En estos estudios se comparó roflumilast 500  $\mu$ g una vez al día con placebo. Las variables primarias fueron el cambio en el FEV1 y las exacerbaciones de EPOC. El FEV1 prebroncodilatador incrementó 40 ml con roflumilast y descendió 9 ml con el placebo, con una diferencia de 48 ml ( $p < 0,0001$ ). El FEV1 postbroncodilatador resultó con una diferencia de 55 ml ( $p < 0,0001$ ). Las exacerbaciones por paciente y año fueron de 1,14 con roflumilast y 1,37 con placebo (RRR 17%;  $p = 0,0003$ )<sup>2</sup>.

**Estudios M2-127 y M2-128.** Se trata de estudios complementarios de seis meses<sup>3</sup>, ambos con diseño similar, en los que se evaluó el tratamiento conjunto de roflumilast más salmeterol vs salmeterol más placebo ( $n = 933$ ), en el M2-127, y roflumilast más tiotropio vs tiotropio más placebo ( $n = 743$ ), en el M2-128.

Después de 24 semanas en el grupo de roflumilast más salmeterol el FEV1 prebroncodilatador incrementó 39 ml con roflumilast y decreció 10 ml con el grupo salmeterol más placebo, diferencia de 49 ml ( $p < 0,001$ ). En el grupo del roflumilast más tiotropio el FEV1 incrementó 65 ml con roflumilast y decreció 16 ml en el grupo de tiotropio más placebo, diferencia de 80 ml ( $p < 0,0001$ ). En ambos grupos las mejoras fueron semejantes en el FEV1 postbroncodilatador y la tasa de exacerbación fue de 1,9 en los pacientes con roflumilast y de 2,3 en el grupo placebo ( $p > 0,05$ ).

**Otros estudios.** En otro estudio<sup>4</sup> de 52 semanas, controlado con placebo, con distribución aleatoria y doble ciego, aproximadamente la mitad de los pacientes utilizaron un esteroide inhalado y más de una cuarta parte utilizaron teofilina oral además de otros tratamientos. 760 pacientes con FEV1  $\leq 50\%$  tomaron roflumilast y 753 con FEV1  $\leq 50\%$  tomaron placebo. La variable primaria fue el cambio FEV1 postbroncodilatador y el número de exacerbaciones por paciente y año. A las 52 semanas el FEV1, mejoró en 12 ml en el grupo de roflumilast y descendió 26 ml en el grupo placebo, diferencia de 39 ml ( $p = 0,001$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto a exacerbaciones.

### SEGURIDAD

En los ensayos clínicos mencionados los principales efectos adversos que se encontraron, comparando roflumilast con

placebo, fueron diarrea (9% vs 3%), pérdida de peso (10% vs 3%), recomendándose la monitorización del peso los seis primeros meses del tratamiento, dolor de cabeza (3% vs 1%), náusea (3 a 5% vs 2%), pérdida de apetito (3% vs < 1%), etc. También aparecieron reacciones adversas de tipo psiquiátrico (comportamientos suicidas).

El abandono debido a efectos adversos fue superior con roflumilast que con placebo (14% vs 11%). Las razones de abandono fueron principalmente por diarrea, náuseas y dolor de cabeza.

Su uso está contraindicado en insuficiencia hepática. Hay que destacar las interacciones con los inhibidores de CYP3A4 (eritromicina y ketoconazol) y con el inhibidor de CYP1A2 (fluvoxamina).

Además la FDA (*Food and Drugs Administration*), hizo un análisis sobre las neoplasias aparecidas en los grupos de roflumilast versus placebo, siendo la incidencia mayor de todo tipo de tumores en el grupo de roflumilast 1,62% vs 1,33% (p = 0,058)<sup>5</sup>.

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

Existe necesidad de nuevos medicamentos para el tratamiento de la EPOC severa. El roflumilast posee un novedoso mecanismo de acción y su vía de administración oral puede suponer una ventaja para la población a la que va

dirigido. No obstante, su beneficio es modesto y la relevancia clínica de este beneficio no está clara<sup>6</sup>.

Según recoge el informe recientemente publicado por el NICE, que incluye la evidencia de 6 ensayos<sup>7</sup>, el beneficio en la mejora de la función pulmonar es pequeña y clínicamente irrelevante. No se han observado diferencias significativas con roflumilast en la calidad de vida relacionada con la salud (medido con los cuestionarios *St Georges Respiratory Questionnaire* y *EQ-5D*). Aunque existe evidencia de beneficio en la reducción de la tasa de exacerbaciones, no consistente en todos los ensayos, las restricciones en la medicación concomitante impiden conocer si tiene un efecto aditivo a las terapias óptimas recomendadas que combinan broncodilatadores y glucocorticoides. Este efecto no se ha estudiado con comparadores activos, como podría ser la teofilina, utilizados en la práctica clínica.

### CONCLUSIONES

1. Roflumilast es un fármaco de una nueva clase indicado como terapia complementaria en EPOC.
2. Los ensayos muestran una modesta mejora en la función pulmonar, de escasa relevancia clínica y sin mejora en la calidad de vida del paciente.
3. Su perfil de efectos adversos incluye pérdida de peso y alteraciones psiquiátricas.
4. Su lugar en terapéutica es aún incierto.

<b>Presentaciones:</b>	Daxas®, Libertek® 500 µg 30 comprimidos (57,84 €)
<b>Grupo terapéutico:</b>	R03DX. Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías aéreas, para uso sistémico.
<b>Condiciones de dispensación:</b>	Receta médica. Aportación reducida.

  

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
ROFLUMILAST 500 µG/24 H	1,93 €
TEOFILINA 200 MG/12 H	0,15 €
BROMURO DE IPRATROPIO 40 µG 4 INHL/DÍA	0,27 €
FORMOTEROL 12 µG 2 INHL/DÍA	0,75 €
BROMURO DE TIOTROPIO 18 µG 1 INHL/DÍA	1,76 €
FORMOTEROL/BUDESONIDA 9 µG/320 µG 2 INHL/DÍA	2,16 €
SAMETEROL/FLUTICASONA 50 µG/500 µG 2 INHL/DÍA	2,77 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis diciembre 2011

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Daxas®. Laboratorio Nycomed. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001179/WC500095209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf).
2. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94
3. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS et al. Roflumilast in moderate to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703
4. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;176:154-61
5. Analysis of Malignancy for Roflumilast 500 micrograms Group vs Placebo. FDA. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM208710.pdf>.
6. European Public Assessment Report (EPAR). Vimovo. Scientific discussion. London (UK): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001179/WC500095213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf)
7. Chronic obstructive pulmonary disease - roflumilast: final appraisal determination document. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diciembre 2011. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/13/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>

### Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

**Dirección de correo:** Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000