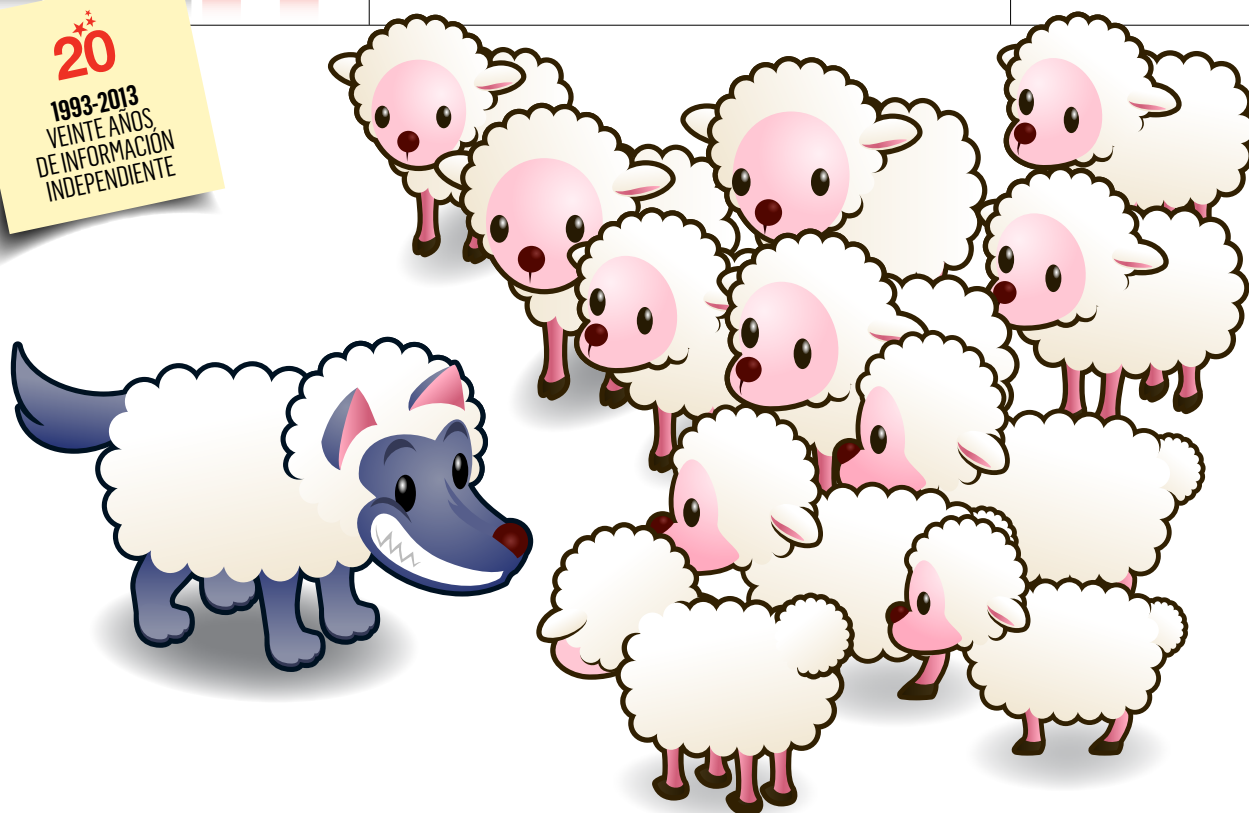


20

1993-2013
VEINTE AÑOS
DE INFORMACIÓN
INDEPENDIENTE



resumen

Objetivo: analizar la información relativa a la eficacia y seguridad de roflumilast y comprobar cómo se ha posicionado el fármaco en las siguientes guías de práctica clínica: guía GOLD (actualización 2013), guía de EPOC de GuíaSalud y guía GesEPOC. **Métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, actualizada a 30 de abril de 2013, con el siguiente criterio de búsqueda: "roflumilast" and "pulmonary disease, chronic obstructive" (MeSH) filtrado por tipo de estudio (ensayo clínico o metanálisis). Se consultó el registro norteamericano de ensayos clínicos en clinicaltrials.gov con el fin de localizar los estudios realizados o en marcha con roflumilast en el tratamiento de la EPOC. También se recurrió a la búsqueda en Tripdatabase, en las páginas web de la EMA y la FDA, en la página web de GuíaSalud y se realizó una búsqueda libre en Internet empleando un buscador general para localizar fuentes de literatura gris no indexada en las bases de datos tradicionales. **Resultados:** en el tratamiento de la EPOC estable, roflumilast únicamente ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones de forma modesta frente a placebo. No obstante, no se dispone de datos de eficacia de roflumilast incorporado a los regímenes terapéuticos empleados habitualmente en la práctica clínica. El perfil de seguridad de roflumilast es preocupante y el medicamento está sujeto a un extenso plan de gestión de riesgos. El posicionamiento de roflumilast es diferente en las tres guías analizadas: 1) Como alternativa a los corticoides inhalados en los pacientes con EPOC grave o muy grave y alto riesgo de exacerbaciones en caso de que el paciente presente bronquitis crónica (guía GOLD, 2013). 2) Únicamente en un contexto de investigación clínica (GuíaSalud). 3) Al mismo nivel que los corticoides inhalados y empleado en múltiples combinaciones en los pacientes con fenotipo mixto asma-EPOC y en los pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica (guía GesEPOC). **Conclusiones:** el posicionamiento de roflumilast en la guía de práctica clínica de GesEPOC ha sido precipitado y no responde a la evidencia científica. **Palabras clave:** EPOC, roflumilast, guía de práctica clínica, lugar en terapéutica.

Roflumilast en el tratamiento de la EPOC estable

Otro ejemplo de posicionamiento precipitado en (algunas) guías de práctica clínica

CECILIA CALVO PITA
Farmacéutica de atención primaria del Servicio Madrileño de Salud.



El mercado de los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está muy activo en los últimos tiempos. Tras un largo período sin nuevas incorporaciones –salvo el indacaterol–, en un espacio de poco más de dos años han aparecido dos nuevos antimuscarínicos inhalados –el bromuro de aclidinio y el bromuro de glicopirronio–, que nacen al calor de la próxima finalización del período de exclusividad para el tiotropio de marca. Además, se ha incorporado el roflumilast, que presenta un mecanismo de acción diferente al de los medicamentos para la EPOC ya conocidos y que tiene la particularidad de la vía de administración oral.

También hay novedades en el campo de las guías de práctica clínica para el manejo de la EPOC. A la actualización de 2013 de la *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (guía GOLD)¹ se unen dos nuevas guías nacionales: la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) –Guía española de la EPOC (GesEPOC)²– y la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica³ del Proyecto de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de GuíaSalud.

Puesto que las tres son posteriores a la comercialización del roflumilast, haremos el ejercicio de comprobar cuál es el posicionamiento de este fármaco en cada una de las tres guías y las evidencias que lo sustentan.

¿El roflumilast es una teofilina mejorada?

El roflumilast es un antiinflamatorio no esteroideo de administración oral que actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 4 (PDE4), la isoenzima predominante en la mayor parte de las células estructurales e inflamatorias implicadas en la patogénesis de la EPOC⁴. Al bloquear la acción de esta isoenzima, el roflumilast y su metabolito activo (roflumilast N-óxido) provocan la acumulación intracelular de AMPc, reduciendo el reclutamiento de diversas células inflamatorias en los bronquios, como los neutrófilos y los macrófagos⁴.

Dos medicamentos del grupo de los inhibidores de la PDE4 –cilomast y roflumilast– se han probado en ensayos clínicos encaminados a determinar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la EPOC⁵.

Recordemos que la teofilina presenta un mecanismo de acción muy similar al roflumilast –aunque menos selectivo–, ya que inhibe de forma inespecífica la PDE⁶. En la actualidad ha quedado relegada a la cuarta línea de tratamiento, debido a un perfil de efectos adversos poco favorable, un estrecho margen terapéutico y a su implicación en numerosas interacciones farmacocinéticas. La cuestión que se nos plantea es si la mayor selectividad del roflumilast hacia una isoenzima relacionada con la respuesta inflamatoria pulmonar hace que su balance beneficio-riesgo en el tratamiento de la EPOC sea mejor que el de la teofilina.

Hay que tener presente que no se recomienda el tratamiento concomitante de roflumilast con teofilina por la falta de datos clínicos que lo respalden⁴.

Autorización de la comercialización e indicación clínica

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó la comercialización del roflumilast en abril de 2010 tras una reunión extraordinaria de expertos⁷ –de los que no se conocen ni sus nombres ni sus conflictos de interés–. Por otro lado, la *Food and Drug Administration* (FDA) denegó la solicitud de autorización en 2010, en un primer intento de registro, debido al modesto beneficio del fármaco y a su potencial de reacciones adversas. Posteriormente lo autorizó en un segundo intento, en marzo de 2011^{8,9}. En ambos casos, la agencia reguladora restringió la indicación a un subgrupo de pacientes con EPOC con unas características concretas.

En la Unión Europea, la indicación clínica autorizada es la del tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (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^{4,7}.

Esta indicación, tal y como está formulada, plantea varios interrogantes en lo referente al esquema terapéutico al que se puede incorporar roflumilast. Por ejemplo, ¿qué debemos entender por “tratamiento broncodilatador” de la EPOC?: ¿el tratamiento con un beta-adrenérgico de larga duración (LABA) o el tratamiento con un antimuscarínico de larga duración (LAMA)?, ¿o el tratamiento con un LABA y un LAMA combinados?, ¿se

puede asociar un corticoide inhalado (CI) al tratamiento broncodilatador?

Consideramos que todas estas cuestiones no han sido adecuadamente clarificadas en la investigación clínica con roflumilast, lo que hace que exista una gran incertidumbre acerca del lugar que debe ocupar dentro del tratamiento de la EPOC y de los regímenes terapéuticos a los que podría asociarse. En esta misma línea se han manifestado diversas instituciones y grupos de trabajo dedicados a la evaluación independiente, como el comité de evaluación de nuevos medicamentos de Navarra¹⁰, la revista *Prescrire*¹¹ o el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹².

Investigación clínica con roflumilast

Para que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) valore la solicitud de autorización de un fármaco en el tratamiento de la EPOC, este debe disponer de ensayos clínicos en los que se midan algunas de las siguientes variables de eficacia: la función pulmonar medida mediante parámetros espirométricos (principalmente el FEV₁ pre-broncodilatador), la frecuencia de exacerbaciones, la calidad de vida, la disnea, las escalas de síntomas, la capacidad de ejercicio, el empleo de medicación de rescate o las técnicas de imagen¹³. Las más empleadas suelen ser el incremento del FEV₁ y la modificación en la frecuencia de las exacerbaciones, que son las que se han utilizado en los ensayos clínicos con roflumilast⁷. Dado que el roflumilast no es en sentido estricto un fármaco broncodilatador, lo importante sería que demostrase reducir las exacerbaciones, más que su posible efecto sobre la capacidad pulmonar. Además, hay que tener en cuenta el mayor valor clínico de la reducción de las exacerbaciones –una variable orientada al paciente– que el efecto sobre el FEV₁ –una variable orientada a la enfermedad⁷.

La investigación clínica con roflumilast se inició 15 años antes de su autorización y, durante ese tiempo, se han realizado numerosos estudios en el tratamiento de la EPOC y de otras enfermedades, como el asma, la rinitis alérgica o la artritis reumatoide^{6,7}. Sin embargo, las agencias reguladoras –incluida la EMA⁷– únicamente han considerado seis de esos ensayos para el expediente de autorización (ver tabla 1). Lo sorprendente es que sólo dos de ellos (los ensayos pivotaes o principales) están realizados en una población de características similares a la que se ha restringido la indicación.

Ensayos clínicos realizados previamente a la autorización de comercialización

En el año 2005 se publicó el primer ensayo clínico¹⁴ fase III con roflumilast en el tratamiento de la EPOC, en el que se comparaban dos dosis del fármaco (250 mcg y 500 mcg diarios) con placebo durante 24 semanas. El

Tras 15 años de investigación sobre el roflumilast, la evidencia científica es de mala calidad

roflumilast aumentó el FEV₁ post-broncodilatador de los pacientes al final del estudio, pero sólo logró reducir la frecuencia de las exacerbaciones leves. Se determinó que la dosis de 500 mcg diarios era la dosis terapéutica a emplear en los sucesivos ensayos clínicos.

Los dos siguientes, estaban dirigidos a demostrar la hipótesis de que la dosis de 500 mcg diarios de roflumilast era eficaz en pacientes con EPOC moderada a grave. Ambos estudios fueron considerados por las agencias reguladoras para la autorización de la comercialización del fármaco, pero sólo uno fue publicado¹⁵, en el año 2006. Incluyeron sujetos con un FEV₁ ≤ 50% del teórico que fueron tratados con 500 mcg diarios de roflumilast o placebo durante un año. Además, podían recibir tratamiento concomitante con un antimuscarínico de acción corta (SAMA) y CI –siempre que los estuviesen empleando a dosis mantenidas antes del inicio del estudio– y un beta-adrenérgico de corta duración (SABA) como medicación de rescate. Sin embargo, resulta curioso que no se permitiese el empleo de LABA, teniendo en cuenta la gravedad de los pacientes incluidos en el estudio y el hecho de que estos medicamentos sean la base del tratamiento de la EPOC. En el ensayo publicado, el grupo tratado con roflumilast presentó un aumento modesto de la FEV₁ post-broncodilatación en comparación con el grupo tratado con placebo (39 ml), pero los resultados fueron decepcionantes en lo que respecta a la reducción de las exacerbaciones moderadas o graves, dado que no se observaron diferencias entre los dos brazos de tratamiento. En el ensayo no publicado tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia de exacerbaciones⁷.

Se realizó un análisis post-hoc¹⁶ de estos dos ensayos con la finalidad de buscar la significación estadística en la reducción de la frecuencia de exacerbaciones y de identificar un subgrupo de pacientes en los que los resultados de esta variable fuesen más favorables. Este análisis conjunto ofrece unos resultados globales de 0,52 exacerbaciones anuales en el grupo tratado con roflumilast frente a 0,61 en el grupo tratado con placebo (p=0,026). La reducción de las exacerbaciones es mayor en el subgrupo de pacientes que presentaban bronquitis crónica, con o sin enfisema, y en aquellos que estaban en tratamiento con CI.

Tabla 1. Ensayos clínicos con roflumilast considerados por las agencias reguladoras para su autorización en el tratamiento de la EPOC (adaptada de 9).

Ensayo clínico	Sujetos (n)	Media del FEV ₁ de los pacientes al inicio del estudio (% del teórico)	Criterios de inclusión de los sujetos en el estudio		Duración del ensayo (semanas)	Brazos de tratamiento	Otros fármacos para el tratamiento de la EPOC permitidos durante el estudio	Resultados*	
			Presencia de bronquitis (tos productiva crónica)	Exacerbaciones en el año previo				Incremento del FEV ₁ al final del estudio (pre-broncodilatador)	Diferencia en el número de reagudizaciones anuales (roflumilast vs. placebo)
No publicado (M2-111)	1.173	36	NO	NO	52	Roflumilast vs. placebo	CI (\leq 2.000 mcg de beclometasona o equivalente) y SAMA si ya eran empleados antes de entrar en el estudio. SABA como medicación de rescate	51 ml	n.s. (moderadas o graves)
Calverley 2007 (M2-112)	1.513	41	NO	NO	52				
Calverley 2009 (M2-124)	1.523	38	SÍ	SÍ	52	Roflumilast vs. placebo	LABA y SAMA si ya eran empleados al inicio del estudio. SABA como medicación de rescate	39 ml	1,08 vs. 1,27 (moderadas o graves)
Calverley 2009 (M2-125)	1.568	35	SÍ	SÍ	52			58 ml	1,21 vs. 1,49 (moderadas o graves)
Fabbri 2009 (M2-127)	933	55	79% con tos productiva crónica	NO	24	Roflumilast + salmeterol vs. placebo + salmeterol	SABA como medicación de rescate.	49 ml	n.s. (exacerbaciones totales)
Fabbri 2009 (M2-128)	743	56	NO	NO	24	Roflumilast + tiotropio vs. placebo + tiotropio		80 ml	n.s. (exacerbaciones totales)

n.s.: no significativo. (*) En los ensayos M2-111 y M2-112 se proporcionan los resultados del análisis conjunto dado que no se disponen de los resultados del M2-111 por separado.

Estos hallazgos hicieron que surgiese la idea de que había que dirigir la investigación clínica de roflumilast hacia un subgrupo de pacientes con EPOC más seleccionado, en el que los resultados esperables en cuanto a la reducción de las exacerbaciones fuesen más favorables que los obtenidos hasta ese momento. Por este motivo, los dos siguientes ensayos clínicos, de diseño idéntico, se realizaron en una población de pacientes con EPOC con exacerbaciones frecuentes e historia de bronquitis crónica. Estos son los que las agencias reguladoras consideraron como ensayos pivotaes o principales y, como consecuencia, las características de los sujetos incluidos en ellos son las que finalmente determinaron el grupo de pacientes con EPOC contemplados en la indicación clínica autorizada.

Los ensayos pivotaes¹⁷ se realizaron entre 2006 y 2008 y están publicados conjuntamente. Incluyen sujetos con EPOC grave o muy grave ($FEV_1 \leq 50\%$ del teórico) que presentaban síntomas confirmados de bronquitis crónica y con historia de, al menos, una exacerbación moderada o grave documentada en el año previo al estudio. Los sujetos fueron tratados con 500 mcg diarios de roflumilast o placebo durante un año. Ambos grupos podían estar en tratamiento con LABA (en torno al 50% de los sujetos emplearon LABA durante el ensayo) y también podían continuar empleando un SAMA o un LAMA a dosis estables. Sin embargo, no podían emplear CI para evitar que la actividad del roflumilast se confundiese con la actividad antiinflamatoria del corticoide. De nuevo se vuelve a emplear un régimen terapéutico diferente al que recibirían en la práctica clínica aquellos pacientes con características similares a las de la población a estudio, pues en pacientes con EPOC grave o muy grave que presentan exacerbaciones frecuentes se recomienda el tratamiento con CI. Las exacerbaciones se consideraron moderadas si requerían tratamiento con corticoides sistémicos y graves si iban asociadas a una hospitalización o al fallecimiento del paciente.

En los dos ensayos se volvió a observar un efecto positivo sobre el FEV_1 pre-broncodilatador (48 ml en el análisis conjunto; IC95% 35-62 ml) y también una diferencia entre los brazos de tratamiento modesta, aunque estadísticamente significativa, en cuanto al número anual de exacerbaciones moderadas o graves (1,14 para roflumilast frente a 1,37 para placebo en el análisis conjunto, RR=0,83; IC95% 0,75-0,92). No obstante, no se encontraron diferencias en la frecuencia de exacerbaciones graves. Además, según un análisis recogido en la documentación de la FDA, esta reducción en la frecuencia de exacerbaciones se atenuaba o desaparecía a los 8 meses de tratamiento^{8,10}. Un análisis post-hoc de los ensayos pivotaes muestra que el tratamiento con roflumilast era más eficaz en aquellos pacientes tratados con un régimen terapéutico que incluía un LABA¹⁸.

De forma casi simultánea a los pivotaes, se realizaron otros dos ensayos clínicos para evaluar la combinación de roflumilast con un LABA o un LAMA¹⁹, aunque en

El balance beneficio-riesgo del roflumilast es cuestionable

este caso la población no se corresponde con la de la indicación clínica autorizada, sino que se seleccionaron pacientes con EPOC moderado a grave (FEV_1 entre el 40-70% del teórico).

En uno de los estudios se comparó la combinación de roflumilast más salmeterol frente a salmeterol más placebo y, en el otro, la combinación de roflumilast más tiotropio frente a tiotropio más placebo, en ambos casos durante 6 meses. No se permitía el uso concomitante de CI, aunque probablemente muchos de estos pacientes sí los habrían recibido en la práctica clínica habitual. En ambos casos, el régimen que incluía roflumilast consiguió aumentar el FEV_1 (el incremento fue mayor con tiotropio, dado que en ese ensayo los pacientes tenían síntomas de bronquitis crónica), pero no se observaron diferencias en la frecuencia de exacerbaciones anuales (incluyendo las leves, moderadas y graves).

Resumiendo, en los ensayos realizados antes de la autorización, el roflumilast ha demostrado mejorar el FEV_1 –aunque la relevancia clínica de la mejora alcanzada es cuestionable^{7,12}– y reducir la frecuencia de las exacerbaciones frente a placebo, pero sólo las moderadas y en pacientes con unas características concretas. No se han puesto de manifiesto mejorías clínicamente significativas en el grado de disnea, en la calidad de vida o en la mortalidad¹². No se ha comparado con la teofilina o con los CI.

A esto se añade que no se recomienda el empleo de roflumilast en numerosos grupos poblacionales que fueron excluidos de los ensayos clínicos: pacientes con cáncer (se observó toxicidad carcinogénica sobre la mucosa nasal en roedores), pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grados 3 y 4 de la NYHA, pacientes con enfermedades inmunológicas graves, pacientes con infecciones agudas y graves y pacientes tratados con inmunosupresores⁴.

Ensayos clínicos en marcha

Cuando la EMA y la FDA concedieron la autorización de comercialización del roflumilast, exigieron la realización de un ensayo clínico fase III/IV que investigase si la adición del fármaco a un tratamiento combinado compuesto por un LABA más un CI –al que podría añadirse un LAMA

en caso necesario (triple terapia)– mejora los resultados clínicos en pacientes con EPOC grave a muy grave, con síntomas de bronquitis crónica y que hubieran presentado al menos dos exacerbaciones en el año previo^{7,9}. Este estudio²⁰ está en fase de reclutamiento de pacientes y se prevé conocer los resultados en 2015⁹.

Sin embargo, da la impresión de que este ensayo llegará tarde y que debería haber sido un requisito *sine qua non* para que las agencias reguladoras autorizaran el empleo de roflumilast en el tratamiento de los pacientes con EPOC. Los pacientes con FEV₁ ≤50% del teórico, con bronquitis crónica e historial de exacerbaciones frecuentes (la indicación contemplada en la ficha técnica autorizada), muy probablemente estén siendo tratados en la práctica clínica real con una combinación de un LABA más un CI o un LABA más LAMA, y una proporción importante estarán en tratamiento con una triple terapia de LABA más LAMA más CI. Es decir, las condiciones en las que probablemente se esté empleando el roflumilast no se contemplaron en los ensayos clínicos en los que fundamentó la decisión de autorización del fármaco y, por tanto, se podría decir que la fase de investigación necesaria para dicha autorización estaba incompleta. La incertidumbre en relación con la eficacia de roflumilast asociado a un régimen combinado de tiotropio más CI perdurará todavía más tiempo, pues en este caso no hay datos provenientes de los ensayos ya realizados ni tampoco se obtendrán del ensayo que está en marcha.

La investigación que no se ha realizado

En la propuesta que el fabricante del roflumilast le hace al NICE durante el proceso de elaboración del informe de evaluación¹² que publicó este organismo británico en 2012, se sugiere que en la práctica clínica habitual el fármaco sea empleado en los siguientes regímenes terapéuticos: roflumilast añadido a la triple terapia (LABA + CI + LAMA) o roflumilast añadido a la doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA) en pacientes intolerantes a los CI. El problema es que, como ya hemos comentado, ninguna de estas dos combinaciones ni la de LABA o LAMA + CI + roflumilast fue empleada en los ensayos clínicos descritos anteriormente. Con el fin de estudiar la eficacia comparada de los diferentes regímenes terapéuticos –incluidos los anteriores con roflumilast– en la reducción de las exacerbaciones de la EPOC, se realizó un estudio siguiendo el método de metanálisis en red²¹ que el NICE rechazó alegando que la población considerada en el análisis no es la misma que se recoge en la indicación clínica autorizada y que el modelo elegido no es válido para estimar la magnitud del efecto del roflumilast asociado a cada de uno de los regímenes terapéuticos¹².

La realidad es que, a día de hoy, desconocemos la eficacia del roflumilast en los regímenes terapéuticos en los que se está empleando en la práctica clínica. Tampoco conocemos la eficacia comparada del roflumilast frente

El perfil de seguridad del roflumilast es altamente preocupante

a los CI o a la teofilina (en ambos casos asociados a LABA y/o LABA y a broncodilatadores de acción corta) en el tratamiento de pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis y con historia de exacerbaciones frecuentes.

(In)Seguridad del roflumilast

El roflumilast se metaboliza a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 del citocromo P450, por lo que –al igual que la teofilina– tiene un gran potencial para las interacciones farmacocinéticas^{4,11}.

En los ensayos clínicos se produjo un mayor número de abandonos del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes tratados con roflumilast (14%) que en los pacientes que recibieron placebo (8,5%)^{8,11}. Las reacciones observadas con mayor frecuencia con roflumilast fueron los trastornos gastrointestinales (diarrea en un 5,9% de los pacientes, náuseas, dolor abdominal), pérdida de peso y alteraciones neuropsiquiátricas (cefalea, insomnio, ansiedad y depresión)^{4,7}. El cuadro diarreico puede ser grave en algunos casos²². También se produjeron más casos de ginecomastia, pancreatitis, cáncer y fibrilación auricular en el grupo tratado con roflumilast que en el grupo placebo^{11,22}. Raramente puede provocar angioedema⁴.

Las reacciones adversas más preocupantes son la pérdida de peso y el comportamiento suicida.

Pérdida de peso

En los ensayos clínicos pivotaes, un 62% de los pacientes tratados con roflumilast perdieron peso frente a un 38% de los pacientes del grupo placebo^{8,11}. La pérdida de peso fue de unos 2 kg de media por paciente entre los tratados con el fármaco. Este efecto suele producirse al inicio del tratamiento y la mayor parte de los pacientes lo recuperan a los tres meses de suspenderlo⁷. No obstante, un 7,1% de los pacientes tratados con roflumilast en los ensayos pivotaes sufrieron una pérdida de peso grave, de más del 10% de su peso inicial^{8,22}.

La pérdida de peso en pacientes con EPOC es especialmente preocupante, ya que se ha asociado a un peor pronóstico de la enfermedad¹¹ por lo que, en caso de que un paciente tratado con roflumilast sufra una reducción

del peso clínicamente relevante y no justificada por otras causas, se debe suspender el tratamiento y vigilarlo en los meses siguientes⁴.

Riesgo de suicidio

En los ensayos clínicos hubo cinco casos de intento de suicidio (tres con resultado de muerte y dos tentativas) entre los pacientes tratados con roflumilast y ninguno en el grupo placebo⁷. Por este motivo, no se recomienda el empleo de roflumilast en pacientes con antecedentes de depresión asociados con ideaciones o comportamiento suicidas y se deberá prestar especial atención a los cambios de comportamiento de los pacientes tratados con roflumilast^{4,7}.

No obstante, una reciente revisión de los datos post-autorización –no publicada– muestra que el comportamiento suicida se ha observado tanto en pacientes con historia de depresión como en pacientes sin antecedentes, principalmente en las primeras semanas de tratamiento con roflumilast. Basándose en esta información, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* británica ha emitido una nota informativa dirigida a los profesionales sanitarios recomendando especial precaución para evitar en lo posible el riesgo de suicidio²³.

Según la base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas, hasta el momento se han notificado a los sistemas de farmacovigilancia 42 casos: 34 de ideación suicida, dos de comportamiento suicida y seis de intento de suicidio²⁴.

Ante la incertidumbre existente a propósito de la naturaleza, gravedad e incidencia de los riesgos de roflumilast en diferentes situaciones, la EMA autorizó el medicamento con restricciones que debían ser aplicadas con el objeto de garantizar su uso seguro y efectivo^{7,25}. Estas condiciones particulares de autorización se plasman en un extenso plan de gestión de riesgos que exige el seguimiento exhaustivo de los riesgos importantes ya identificados (pérdida de peso y alteraciones psiquiátricas), riesgos potenciales importantes (desarrollo de tumores, infecciones, seguridad cardiaca, etc.) y riesgos en poblaciones excluidas de los ensayos clínicos, ya mencionadas^{4,7}. También lleva aparejada la elaboración y difusión de material informativo sobre los riesgos del roflumilast, dirigido tanto a los prescriptores como a los pacientes⁷.

Posicionamiento de roflumilast en las Guías de Práctica Clínica

El tratamiento farmacológico de la EPOC estable ha de ser progresivo en función de la gravedad del paciente. Tradicionalmente, esta gravedad se determinaba en función del grado de obstrucción del flujo aéreo definido por la iniciativa GOLD (ver tabla 2). No obstante, la

La recomendación de uso del roflumilast de la guía GesEPOC no está fundamentada en la evidencia científica

gravedad del cuadro no sólo depende de esta variable, sino que también hay que tener en cuenta los síntomas, la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y el estado general de la salud del paciente. Las últimas guías ya emplean modelos de selección del tratamiento farmacológico que combina los estadios tradicionales de gravedad GOLD con otro tipo de parámetros relacionados con los síntomas o el riesgo de exacerbaciones.

Tabla 2. Clasificación GOLD de la gravedad de la EPOC¹.

Clasificación de la EPOC en función de la gravedad de la limitación al flujo aéreo (basada en el FEV1 post-broncodilatación) Para pacientes con un cociente FEV1/FVC < 0,70		
GOLD 1	leve	FEV ₁ ≥ 80% del teórico
GOLD 2	moderada	50% ≤ FEV ₁ < 80% del teórico
GOLD 3	grave	30% ≤ FEV ₁ < 50% del teórico
GOLD 4	muy grave	FEV ₁ < 30% del teórico

Una vez analizada la información anterior, podríamos concluir que el roflumilast no presenta un balance beneficio-riesgo demasiado favorable, que no disponemos de datos acerca de su incorporación a los regímenes terapéuticos empleados habitualmente y que se desconoce su eficacia comparada con los CI y la teofilina. A la vista de estas conclusiones, lo razonable es que su posicionamiento en las guías de práctica clínica recientes se hubiera efectuado de forma prudente y que hubiese quedado relegado a los últimos escalones del tratamiento en pacientes que presentasen las características recogidas en la indicación clínica autorizada (pacientes con EPOC grave asociado a bronquitis crónica e historia previa de exacerbaciones).

Está ampliamente descrito que existe una gran variabilidad entre las recomendaciones recogidas en las diferentes guías de práctica clínica²⁶ (GPC) y que, en ocasiones, el posicionamiento de los nuevos medicamentos en ellas se realiza de forma precipitada, como ocurrió, por ejemplo, con la dronedarona en la guía de fibrilación auricular de 2010 de la Sociedad Europea de Cardiología²⁷. ¿Habr

pasado lo mismo con el roflumilast en el tratamiento de la EPOC estable?

Guía GOLD 2013¹

Al igual que en la versión del año 2011²⁸, en la revisión de 2013 de la guía GOLD¹ se sigue adoptando un modelo que categoriza a los pacientes en función del estadio GOLD, de la sintomatología que presenta el paciente y de su riesgo de futuras exacerbaciones, valorados estos dos últimos mediante escalas de medida definidas. El resultado de este modelo son cuatro grupos de pacientes en base a los cuales se establece el tratamiento farmacológico de la EPOC estable¹. El tratamiento con roflumilast se contempla en los siguientes dos grupos de pacientes¹:

Grupo C (estadios GOLD 3 ó 4, con alto riesgo de exacerbaciones y síntomas moderados)

El tratamiento de elección es la combinación de LABA + CI o LAMA + CI. Se contempla como tratamiento alternativo al de elección la combinación de LAMA + LABA y de LAMA + roflumilast o LABA + roflumilast en caso de que el paciente presente bronquitis crónica.

Grupo D (estadios GOLD 3 ó 4, con alto riesgo de exacerbaciones y síntomas acusados)

El tratamiento de elección es la combinación de LABA + CI o LAMA + CI o LABA + LAMA + CI. Se contempla como tratamiento alternativo al de elección la combinación de LABA + LAMA o de LAMA + roflumilast o LABA + CI + roflumilast en caso de que el paciente presente bronquitis crónica. Se recalca que la evidencia que sustenta la adición de roflumilast a los CI es menos sólida que la que apoya su combinación con broncodilatadores de acción larga.

Por tanto, la guía GOLD no selecciona al roflumilast como tratamiento de primera elección de la EPOC estable, a lo que añade que este fármaco produce más reacciones adversas que los medicamentos de administración inhalada¹.

Guía de Guía Salud³

Como ya se ha comentado al inicio, la guía de GuíaSalud ha sido elaborada en el marco del Proyecto de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud, financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Aunque comparte autores con la guía de GesEPOC y adopta un mismo modelo de clasificación de la enfermedad en "fenotipos", desde la secretaría de GuíaSalud, ubicada en el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, se nos ha confirmado que son dos guías diferentes. La de GuíaSalud ha sido elaborada conforme a la metodología GRADE²⁹ y al manual metodológico de elaboración de GPC de GuíaSalud por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la extinta Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid.

El análisis acerca del papel del roflumilast en el tratamiento de la EPOC concluye de la siguiente manera: en pacientes con EPOC en fase estable en tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores, la terapia adicional con roflumilast, como alternativa a la terapia adicional con corticoides inhalados, sólo debe utilizarse en un contexto de investigación³. Esta recomendación de la guía de GuíaSalud es coincidente con las conclusiones del informe¹² sobre roflumilast elaborado por el NICE en 2012.

Guía GesEPOC²

La guía GesEPOC forma parte de una iniciativa impulsada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), por otras sociedades científicas, por el Foro Español de Pacientes y por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) de la Agencia Laín Entralgo. Cuenta también con laboratorios farmacéuticos como socios estratégicos y colaboradores².

Aunque la guía trae un anexo con las preguntas abordadas por la UETS, que son coincidentes con las recogidas en la guía de GuíaSalud e incluso incorpora algunas de ellas al texto de la propia guía, no siempre sigue las recomendaciones que emanan de ellas e incluso en ocasiones proporciona recomendaciones discordantes. Esta circunstancia, unida a la ausencia de un referente metodológico en la elaboración de la guía –no se mencionan ni la calidad de la evidencia científica ni la fuerza de la recomendación en cada caso–, plantea dudas acerca del procedimiento de elaboración de la guía GesEPOC.

En esta guía se establece una clasificación de la EPOC en función de "fenotipos"³⁰ (ver esquema 1), denominación referida a las diferentes formas clínicas de los pacientes con EPOC con valor pronóstico y que, junto con el nivel de gravedad, determinan un tratamiento diferenciado de la enfermedad². El tratamiento con roflumilast se contempla en los siguientes grupos de pacientes²:

Tipo B (fenotipo asma-EPOC)

Este fenotipo se define por la presencia de una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada a la obstrucción³¹. En estos pacientes la guía recomienda el tratamiento inicial con una combinación de LABA + CI y añadir tiotropio en los pacientes más graves o con agudizaciones a pesar del tratamiento inicial. En caso de que haya expectoración crónica y agudizaciones frecuentes, proponen añadir teofilina o roflumilast al régimen anterior. Se desconoce la evidencia científica que sustenta el empleo del roflumilast en los pacientes que presentan las características que definen a este fenotipo.

Tipo D (fenotipo agudizador con bronquitis crónica)

Como tratamiento de elección en los estadios de menor gravedad se propone la combinación de un LABA con un

Esquema 1. Fenotipos clínicos de la EPOC según GesEPOC².

			Fenotipo mixto EPOC-asma
Fenotipo agudizador (≥ 2 agudizaciones al año)	(C)	(D)	(B)
Fenotipo no agudizador (< 2 agudizaciones al año)	(A)		
	Fenotipo enfisema	Fenotipo bronquitis crónica	

Tipos de pacientes con EPOC. Tipo A: EPOC no agudizador con enfisema o bronquitis crónica. Tipo B: EPOC mixto con asma, tenga o no tenga agudizaciones frecuentes. Tipo C: EPOC agudizador con enfisema. Tipo D: EPOC agudizador con bronquitis crónica.

antiinflamatorio, que puede ser indistintamente un CI o roflumilast, recomendación que se mantiene en estadios más graves. En este grupo de pacientes, la guía GesEPOC pone a roflumilast al mismo nivel que los CI a pesar de que no existen ensayos clínicos comparativos que demuestren que roflumilast presenta al menos una eficacia similar que los CI. Curiosamente, en el texto de la propia guía y, debajo de la recomendación anterior, se recoge la conclusión de la UETS que restringe el empleo del roflumilast únicamente a un contexto de investigación². Esta circunstancia confunde al lector y plantea dudas acerca de la fortaleza de la recomendación. A medida que aumenta el nivel de gravedad de este grupo de pacientes, se proponen los siguientes regímenes que incluyen roflumilast: LABA + roflumilast, LAMA + roflumilast, LABA + LAMA + roflumilast, LABA + CI + roflumilast, LAMA + CI + roflumilast, LABA + LAMA + CI + roflumilast. Como ya se ha comentado anteriormente, no existe evidencia de la eficacia y seguridad de la mayor parte de estas combinaciones, muchas de las cuales serán investigadas en el ensayo clínico que está en marcha²⁰.

Sin entrar a debatir si la clasificación de los pacientes con EPOC en "fenotipos" tiene algún valor pronóstico, lo que parece claro es que las recomendaciones de tratamiento farmacológico en función de fenotipos recogidas en la guía GesEPOC y el lugar que ocupa roflumilast en ellas no son acordes con la evidencia científica. Podemos

decir que estamos ante otro posicionamiento precipitado de un medicamento nuevo –del que existen muchas incertidumbres relativas a su eficacia y seguridad– en una guía de práctica clínica.

CONCLUSIONES

El roflumilast es un medicamento nuevo para el tratamiento de la EPOC estable que únicamente ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones de forma modesta frente a placebo.

No se dispone de datos de eficacia de roflumilast incorporado a los regímenes terapéuticos empleados habitualmente en la práctica clínica.

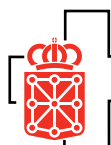
El perfil de seguridad de roflumilast es preocupante y el medicamento está sujeto a un extenso plan de gestión de riesgos.

El posicionamiento de roflumilast en la guía de práctica clínica de GesEPOC ha sido precipitado y no responde a la evidencia científica.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2013). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. Disponible en: <http://www.goldcopd.org> (consultado 30/04/2013).
2. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Arch Bronconeumol 2012;48(Suppl 1):2-58.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo: 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2011/6. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_512_EPOC_Lain_Entr_compl.pdf (consultado 30/04/2013).
4. Daxas®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency, julio de 2010. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> (consultado 30/04/2013).
5. Chong J, Poole P, Leung B, Black P. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 5. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.
6. Boswell-Smith V, Cazzola M, Page CP. Are phosphodiesterase 4 inhibitors just more theophylline? J Allergy Clin Immunol 2006;117:1237-43.
7. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Daxas®, DCI:roflumilast. EMA/464905/2010. 22 de Abril de 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf (consultado 30/04/2013).
8. Pulmonary-allergy drugs advisory committee meeting. NDA 22-522: Daxas (roflumilast 500 mcg tablets) for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with chronic bronchitis in patients at risk of exacerbations. April 7, 2010. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PulmonaryAllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM207377.pdf> (consultado 30/04/2013).
9. Roflumilast (Daliresp®). August 2011. National PBM Drug Monograph. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, and VISN Pharmacist Executives. Disponible en: <http://www.pbm.va.gov/> (consultado 30/04/2013).
10. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Navarra. Informe de evaluación N° 4, 2012: Roflumilast. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/2012/FET+2012+n+4.htm (consultado 30/04/2013).
11. Roflumilast– Doubtful efficacy but clear harms in COPD. Prescrire International 2013;22:5-9.
12. Roflumilast for the management of severe chronic obstructive pulmonary disease. NICE technology appraisal guidance 244. January 2012. National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/roflumilast-for-the-management-of-severe-chronic-obstructive-pulmonary-disease-ta244> (consultado 30/04/2013).
13. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 21 June 2012. EMA/CHMP/483572/2012 -corr1. Respiratory Drafting Group. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf (consultado 30/04/2013).
14. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:563-71.
15. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:154-61.
16. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. Respir Res 2011;12:18.
17. 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;374:685-94.
18. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Bredenbröker D et al. Roflumilast with long-acting β2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. Eur Respir J 2011;38:553-60.
19. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ et al; 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.
20. Calverley PM, Martinez FJ, Fabbri LM, Goehring UM, Rabe KF. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7:375-82.
21. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. Clin Epidemiol 2011;3:107-29.
22. Gupta S. Side-effects of roflumilast. Lancet 2012; 379:710-1.
23. Roflumilast (Daxas▼): risk of suicidal behaviour – avoid use in patients with previous or existing psychiatric symptoms and discontinue treatment if new or worsening psychiatric symptoms occur. Drug Safety Update January 2013, vol 6, issue 6:S2. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON228753> (consultado 30/04/2013).

24. Informe de presuntas reacciones adversas de Daxas®. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/ES/index.html> (consultado 30/04/2013).
25. Seguridad de roflumilast. Reacciones Adversas a Medicamentos. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Vol 18, Nº 3, septiembre de 2011. Disponible en: <https://seguridadmedicamento.sanidad-madrid.org/RAM/vol-18/Vol18n3sep2011.pdf> (consultado 30/04/2013).
26. Gaminde Inda I, Hermosilla Gago T. Los problemas de calidad de las guías de práctica clínica. Boletín de Información Terapéutica de Navarra, vol 20, Nº 1, enero-febrero 2012. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+20/BIT+VOL+20+N+1.htm (consultado 30/04/2013).
27. Anguita M, Worner F. Comentarios al análisis crítico de la Sociedad Española de Cardiología de la guía de práctica clínica de fibrilación auricular 2010 de la ESC: Respuesta. Rev Esp Cardiol. 2012;65:391-2.
28. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2011). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. Disponible en: <http://www.goldcopd.org> (consultado 30/04/2013).
29. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/01. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/documentos/Manual%20metodologico%20-%20Elaboracion%20GPC%20en%20el%20SNS.pdf> (consultado 30/04/2013).
30. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC: identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. Arch Bronconeumol 2012;48:86-98.
31. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. Arch Bronconeumol 2012;48:331-7.



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTA

Cristina Ibarrola Guillén

VICEPRESIDENTE

Ignacio Yurss Arruga

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

COORDINADOR

Juan Erviti López