

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ROFLUMILAST ATC R03DX07 (DAXAS®)**

**Presentata da:** Prof Pietro Pirina Direttore U.O. Pneumologia AOU Sassari

**In data** marzo 2012

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi):

*"Roflumilast è il primo inibitore della fosfodiesterasi-4 (PDE4) autorizzato per il trattamento della BPCO come terapia aggiuntiva a broncodilatatori a lunga durata d'azione. E' possibile ipotizzare che l'utilizzo di Daxas possa essere associato ad un risparmio sia dei costi dei farmaci che dei costi di ricovero".*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La BPCO è una malattia cronica del tratto respiratorio, caratterizzata dalla comparsa di ostruzione bronchiale non completamente reversibile, che colpisce, sulla base di studi epidemiologici, l'8,9% della popolazione europea ed è clinicamente rilevante nel 4-6% degli europei, con una prevalenza che aumenta con l'età e con l'abitudine al fumo. All'ostruzione del flusso aereo contribuiscono in varia misura alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (malattia delle piccole vie aeree) e del parenchima polmonare (enfisema). E' associata all'inalazione di sostanze nocive, soprattutto fumo di tabacco (circa il 40-50% dei fumatori sviluppa BPCO), e si manifesta con tosse e catarro cronici e/o dispnea, inizialmente da sforzo e successivamente anche a riposo.

La limitazione del flusso aereo è il risultato della riduzione del calibro delle vie aeree ed alla distruzione parenchimale associate a fenomeni di infiammazione e rimodellamento, soprattutto a livello delle vie aeree periferiche (diametro <2mm).

Per confermare la diagnosi di BPCO è necessaria la spirometria: infatti FEV1 (*Volume espiratorio massimo nel 1° secondo, ovvero volume di aria espulsa nel primo secondo di un'espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa. Normalmente l'aria espirata nel primo secondo è superiore al 70-75%*) e FVC (*Capacità vitale forzata ovvero volume totale di aria espulsa in un'espirazione forzata partendo da un'inspirazione completa*) rappresentano i principali parametri diagnostici per la patologia. Secondo le linee guida GOLD un rapporto FEV1/FVC <70% definisce la presenza di bronco ostruzione, mentre il valore di FEV1 confrontato con lo standard teorico permette di stabilire i diversi stadi di malattia: un FEV1 ≥80% del teorico indica una malattia lieve (stadio I), tra il 50% e l'80% una malattia moderata (stadio II), tra il 30% e il 50% una malattia grave (stadio III); <30% una malattia molto grave (stadio IV).

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Sussistono evidenze sul fatto che la terapia farmacologica nella BPCO, ad ogni livello di gravità, può migliorare la funzione respiratoria e la tolleranza all'esercizio fisico.

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

I broncodilatatori a breve durata d'azione rappresentano il trattamento d'elezione per una BPCO sintomatica di grado lieve, mentre per le forme moderate si utilizzano broncodilatatori inalatori a lunga durata, come i  $\beta_2$  agonisti (LABA), formoterolo e salmeterolo (durata d'azione di 12 ore), e l'indacaterolo (durata d'azione di 24 ore) e gli anticolinergici (LAMA), come il tiotropio, che presenta una durata d'azione di 24 ore. In caso di una BPCO severa le linee guida prevedono l'aggiunta di corticosteroidi inalatori.

In caso di riacutizzazione della BPCO, definita come una modificazione acuta dei sintomi abituali cioè dispnea, tosse ed espettorazione, che va al di là della normale variabilità giornaliera e che richiede un adeguamento terapeutico, la terapia farmacologica a domicilio prevede la somministrazione degli stessi farmaci utilizzati per la fase stabile della BPCO con una modifica dei dosaggi, della frequenza ed eventualmente della via di somministrazione con l'aggiunta, se necessario, di altri farmaci come antibiotici e corticosteroidi orali.

### **3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

E' indicato come terapia di mantenimento nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (BPCO) (FEV1 post-broncodilatatore meno del 50% del teorico) associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con una storia di esacerbazioni frequenti come aggiunta al trattamento broncodilatatore.

**Posologia:** 1 cpr da 500 mcg 1 volta/die.

Classe A PT/PHT - Tipo di ricetta: RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pneumologo, geriatra, internista, allergologo)

Roflumilast è inserito nel Registro AIFA dei farmaci per malattie respiratorie. La prima prescrizione è vincolata ad un PT di 3 mesi, la successiva ad un PT di 9.

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

Sono stati condotti 6 studi di fase III sull'efficacia di roflumilast su un totale di 7.459 pazienti affetti da BPCO moderata-grave, con un'età superiore a 40 anni, fumatori o ex fumatori.

Tutti gli studi hanno valutato come esito primario il miglioramento della funzionalità polmonare con un trattamento di roflumilast, misurato in termini di miglioramento del FEV1 prima dell'utilizzo di un broncodilatatore (salbutamolo 200 mcg o albuterolo 400 mcg) e la riduzione del numero di riacutizzazioni della malattia.

#### **BPCO grave e bronchite cronica**

I 2 studi principali, in doppio cieco, sono stati analizzati e pubblicati insieme; essi hanno valutato 3.091 pazienti con BPCO grave (FEV1/FVC<70%, FEV1<50%), associata a bronchite cronica, con almeno una

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

riacutizzazione nell'anno precedente, randomizzati a roflumilast 500 mcg/die o placebo. I pazienti inclusi erano altamente selezionati, con una prevalenza di soggetti maschi e caucasici.

Il 50% dei pazienti arruolati ha mantenuto, durante lo studio, l'utilizzo di  $\beta 2$  agonisti (LABA) a lunga durata d'azione, il 31% dei pazienti, che non assumevano LABA, ha utilizzato anticolinergici a breve durata (SAMA) e il 99% dei pazienti è ricorso all'utilizzo di  $\beta 2$  agonisti (salbutamolo o albuterolo) a breve durata d'azione al bisogno. Nello studio non era permesso l'utilizzo di corticosteroidi inalatori e teofillina. I pazienti senza storia di esacerbazione sono stati esclusi.

In una analisi cumulativa degli studi a un anno, Roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno migliorava significativamente la funzionalità polmonare rispetto al placebo, il FEV1 medio pre-broncodilatatore, è aumentato di 40 ml nel gruppo roflumilast ed è diminuito di 9 ml nel gruppo placebo. Però la differenza risultava statisticamente significativa, ma clinicamente irrilevante, dal momento che il miglioramento minimo di FEV1 considerato importante dal punto di vista clinico è infatti di 100 ml.

Il tasso (per paziente per anno) delle esacerbazioni moderate (richiedenti un intervento con glucocorticosteroidi sistemici) o delle esacerbazioni gravi (risultanti in ospedalizzazione e/o morte) dopo 1 anno fu 1.142 con roflumilast e 1.374 con placebo il che corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 16,9% (95% CI: da 8,2% a 24,8%) (endpoint primario,  $p=0,0003$ ). Gli effetti erano simili, indipendentemente dal precedente trattamento con corticosteroidi inalatori o dal trattamento di base con LABA. Il numero di decessi dovuti a qualsiasi causa è stato uguale tra placebo o roflumilast (42 decessi per ciascun gruppo; 2,7% per ciascun gruppo, analisi cumulativa).

### **BPCO grave e molto grave senza bronchite**

Nei due studi di supporto a 1 anno, aventi la medesima impostazione, sono stati inclusi e randomizzati un totale di 2.690 pazienti con BPCO grave, ( $FEV1 < 50\%$ ). In contrasto con i due studi confermativi, non era richiesta per l'inclusione dei pazienti una storia di bronchiti croniche e di esacerbazioni di BPCO. I Corticosteroidi inalatori sono stati utilizzati in 809 (61%) dei pazienti trattati con roflumilast, mentre era proibito l'uso di LABA e teofillina.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere roflumilast o placebo una volta al giorno. Roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno migliorava significativamente rispetto al placebo la funzione polmonare, in media di 51 ml ( $FEV1$  pre-broncodilatatore,  $p < 0,0001$ ), e di 53 ml ( $FEV1$  post-broncodilatatore,  $p < 0,0001$ ). Anche in questo caso il valore risulta però al di sotto della significatività clinica.

Il tasso di esacerbazioni (come definito nei protocolli) non è stato significativamente ridotto da roflumilast negli studi individuali. I tassi di eventi avversi erano indipendenti dal trattamento concomitante con corticosteroidi inalatori.

### **BPCO da moderata a grave, con bronchite cronica**

Due studi randomizzati di supporto a sei mesi inclusero pazienti con una storia di BPCO da almeno 12 mesi prima della visita iniziale. Entrambi gli studi includevano pazienti da moderati a gravi con una

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ostruzione delle vie aeree irreversibile e FEV1 dal 40% al 70% del teorico. Il trattamento con Roflumilast 500 mg o con il placebo fu aggiunto al trattamento continuativo con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, in particolare con salmeterolo in uno studio con 933 pazienti o tiotropio in uno studio con 743 pazienti. Non erano permessi altri farmaci inalatori oltre salmeterolo e tiotropio.

In questi due studi, si è visto che nei pazienti trattati con l'associazione roflumilast+salmeterolo il FEV1 pre-broncodilatatore era significativamente aumentato di 49 ml (endpoint primario,  $p<0,0001$ ) rispetto ai pazienti trattati col solo salmeterolo, mentre nel gruppo roflumilast+ tiotropio l'incremento medio del FEV1 rispetto alla monoterapia con tiotropio è stato di 80 ml (endpoint primario,  $p<0,0001$ ).

Entrambe le differenze erano statisticamente significative ma clinicamente non rilevanti.

A causa dei diversi criteri di inclusione, nello studio con tiotropio, i pazienti dovevano presentare tosse ed espettorato cronici ed usare frequentemente beta 2-agonisti a breve durata d'azione più di 28 puffi a settimana, non è possibile confrontare l'efficacia e la sicurezza relativa dei due trattamenti.

Non sono stati effettuati studi per comparare roflumilast alla combinazione LABA/corticosteroidi per inalazione o in aggiunta alla combinazione di LABA e corticosteroidi per inalazione.

**Effetti avversi:** l'analisi di sicurezza proposta dall'EMA include 11.257 pazienti affetti da BPCO, di cui la metà trattati con roflumilast 500 mcg/die, gli altri con placebo.

L'incidenza di eventi avversi è stata del 67,2% con roflumilast vs 62,8% con placebo: l'evento avverso più comune ritenuto correlato all'utilizzo di roflumilast è stata la diarrea, che si è manifestata nel 10,1% dei trattati con il farmaco vs 2,6% con placebo, seguita da nausea (5,2% vs 1,4%) e perdita di peso, mediamente 2 kg (10,3% vs 2,8%)<sup>5,13</sup>.

Altri eventi avversi riscontrati sono stati infezioni (25,9% con roflumilast vs 27,5% con placebo), disturbi respiratori (25,6% vs 29,3%) e reazioni avverse gastrointestinali in genere (22% vs 10,7%).

L'incidenza di eventi avversi gravi è stata del 14% sia con roflumilast che con placebo, ma con roflumilast sono stati doppi i casi di gravi fibrillazione atriale (0,4% vs 0,2%).

Con roflumilast è stata registrata un'incidenza doppia di eventi psichiatrici rispetto a placebo (7% vs 3,5%), principalmente insonnia (3% vs 1,1%), ansia (1,4% vs 0,8%) e depressione (1,4% vs 0,8%). Si sono verificati inoltre 3 casi di suicidio compiuti e 2 tentativi di suicidio nel gruppo trattato, per i quali non è ancora stata esclusa la correlazione con il farmaco; nessun caso si è verificato nel gruppo placebo.

Per quanto riguarda l'insorgenza di neoplasie, l'incidenza di cancro è risultata simile tra roflumilast e placebo (1,6% vs 1,5%), tuttavia si è riscontrata un'incidenza superiore con roflumilast di cancro al polmone, colon-rettale e del cancro alla prostata, con un'incidenza dello 0,2% nei pazienti trattati con il farmaco vs <0,1 nei pazienti trattati con il placebo.

Il Risk Management Plan proposto all'EMA per roflumilast, include 21 aree di rischio da monitorare nel post-marketing: per 10 di queste (tra cui il rischio oncologico, ma non i disturbi psichiatrici) è previsto uno studio osservazionale a lungo termine.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

E' inoltre stata proposta come attività di minimizzazione del rischio, l'informazione a medico e paziente circa il rischio di tumori, di perdita di peso, di reazioni psichiatriche, infezioni e rischio cardiaco.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Considerando i 4 studi di confronto con placebo, si è registrato un miglioramento medio della funzionalità polmonare di +54 ml (pari ad un miglioramento del FEV1 del 3-5%), statisticamente significativo ma clinicamente irrilevante.

Nei 2 studi di confronto tra roflumilast+salmeterolo o roflumilast+tiotropio con le monoterapie di salmeterolo o tiotropio, il miglioramento della FEV1 è stato rispettivamente di +49 ml e +80 ml, anche in questo caso statisticamente ma non clinicamente significativo.

Non sono stati effettuati studi per comparare roflumilast alla combinazione di LABA e corticosteroidi per inalazione o in aggiunta alla combinazione di LABA e corticosteroidi per inalazione.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Roflumilast è il primo inibitore della fosfodiesterasi-4 (PDE4) autorizzato come terapia di mantenimento orale nei pazienti con BPCO grave che già utilizzano un broncodilatatore a lunga durata d'azione. Negli studi, Roflumilast presenta un'efficacia sul miglioramento della funzionalità polmonare statisticamente significativa ma clinicamente poco rilevante.

Nella popolazione con BPCO grave e affetta da bronchite cronica (popolazione candidata al trattamento), la riduzione del numero di esacerbazioni è risultata statisticamente significativa rispetto a placebo. Stesso risultato è stato registrato anche nei pazienti con BPCO da moderata a grave affetti da bronchite, che ricevevano roflumilast associato a salmeterolo. Nella popolazione con BPCO grave senza complicazioni respiratorie invece non si è registrata alcuna differenza tra i gruppi, anche con roflumilast associato a tiotropio. L'effetto del farmaco sulle riacutizzazioni può pertanto essere considerato variabile. Il profilo di sicurezza è incerto, il farmaco causa perdita di peso e disturbi psichiatrici anche gravi.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Un anno di terapia con roflumilast 500 mcg/die costa € 761,15, il 23% in più rispetto a tiotropio 18 mcg/die (€ 618,07), il doppio rispetto a salmeterolo 50 mcg/2 volte/die (€ 406,73) e il triplo rispetto a formoterolo 12 mcg/2 volte/die (€ 214,62).

### ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### MOTIVAZIONI

Roflumilast presenta un'efficacia sul miglioramento della funzionalità polmonare statisticamente significativa ma clinicamente poco rilevante, e un costo decisamente superiore rispetto alle terapie già presenti in PTR.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. GOLD. Progetto mondiale BPCO 2011. [www.goldcopd.it/](http://www.goldcopd.it/) (accesso del 17.11.2011).
2. AIMAR, AIPO, SIMER, SIMG, Age.Na.S Settembre 2011. La gestione clinica integrata della BPCO. Documento pre-stampa. [www.simg.it/documenti/congressi/2011/La%20gestione%20clinica%20integrata%20della%20BPCO.pdf](http://www.simg.it/documenti/congressi/2011/La%20gestione%20clinica%20integrata%20della%20BPCO.pdf)
3. Linee guida GOLD. Guida All'esecuzione Della Spirometria [www.goldcopd.it/spiro3.htm](http://www.goldcopd.it/spiro3.htm) (accesso del 17.11.2011).
4. Daxas®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
5. Daxas®. EPAR-EMA.  
[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) (accesso del 17.11.2011).
6. Carverley PMA et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease two randomised clinical trials Lancet 2009; 374: 685-94.
7. Carverley PMA et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease Am J Resp Crit Care Med 2007; 176: 154-61.
8. Fabbri LM et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials Lancet 2009; 374: 695-703.
9. Donohue JF et al. COPD 2005; 2: 111-24.
10. Gross NJ. Proc am Thorac Soc 2005; 2: 167-71.
11. Chong J et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 5:  
DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub3.
12. FDA. April 7, 2010.  
[www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM207377.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM207377.pdf) (accesso del 17.11.2011).
13. Roflumilast. Summary review - FDA.  
[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022522Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022522Orig1s000SumR.pdf) (accesso del 17.11.2011).
14. FDA April 7, 2010. Clinical Safety slide.  
[www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-)

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM208709.pdf (accesso del 17.11.2011).

**15.** FDA April 7, 2010. [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM196560.pdf)

[CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM196560.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM196560.pdf)  
(accesso del 17.11.2011)

**16.** Informazione sui Farmaci 2011, 35, n.5-6

**17.** Dialogo sui Farmaci n.6/2011 265-267