



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490/2011)

*Documento relativo a:*

ROFLUMILAST

Ottobre 2011

## Roflumilast

### Indicazioni terapeutiche

Daxas è 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.

Il roflumilast è un inibitore della fosfodiesterasi 4 con un possibile ruolo antinfiammatorio nel trattamento della BPCO di grado severo, somministrabile per via orale.

L'autorizzazione è stata concessa sulla base di due studi clinici di fase III, controllati verso placebo, in doppio cieco della durata di 52 settimane:

- M2-124: placebo (n= 758) vs roflumilast (n= 765);
- M2-125: placebo (n= 796) vs roflumilast (n= 772).

I pazienti inclusi erano altamente selezionati, con una prevalenza di soggetti maschi e caucasici.

Ai pazienti era concesso un trattamento concomitante con altri farmaci per la BPCO, quali i SABA (*Short Acting  $\beta$ -2 agonists*), corticosteroidi, LABA (*Long Acting  $\beta$ -2 agonists*) e SAMA (*Short Acting muscarinic agonist = short-acting anticholinergic*).

Gli endpoint primari valutati sono stati la FEV1 (Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo) e il tasso di esacerbazioni, con risultati alquanto modesti e al limite della significatività statistica, tra cui lieve miglioramento della FEV1 e delle riacutizzazioni e nessun miglioramento della qualità di vita. Anche dall'analisi per sottogruppi non sono emerse differenze statisticamente significative rispetto al placebo per diverse categorie di pazienti tra cui femmine, pazienti con malattia di grado moderato, pazienti affetti da enfisema.

Per quanto riguarda la sicurezza, i pazienti in trattamento con il roflumilast hanno manifestato una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi che hanno portato all'interruzione dello studio, come calo ponderale (associato ad una peggiore prognosi di BPCO), insonnia, ansia, aumento dei suicidi e tumori.

Il CHMP dell'EMA ha molto criticato la scelta degli endpoint primari di efficacia, giudicandoli non appropriati per un farmaco che vanta proprietà antinfiammatorie e non indicativi di un vantaggio in termini di sopravvivenza. Mancano, inoltre, studi di confronto diretto con i farmaci di uso consolidato per il trattamento della BPCO. Dello stesso parere è la revisione *Cochrane*, che conclude affermando che il roflumilast ha un ruolo modesto rispetto al placebo nel trattamento della BPCO in quanto non incide sulla qualità di vita dei pazienti.

Alla luce dei dati ad oggi disponibili, la CRF esprime parere negativo alla introduzione del roflumilast in PTR fino a quando ulteriori studi non avranno meglio definito il suo profilo di efficacia.

**Bibliografia di riferimento**

- European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Daxas. Procedure Doc.Ref.:EMEA/CHMP/464905/2010.
- Cochrane Database of Systematic Reviews, “Phosphodiesterase 4 inhibitors for COPD”. Issue 5, 2011.
- Calverley et al. “Roflumilast in symptomatic COPD: two randomized trials”. *LANCET* 2009 Aug 29;374(9691):685-94.
- Fabbri et al. “Roflumilast in moderate-to-severe COPD treated with long-acting bronchodilators: two randomized trials”. *LANCET* 2009 Aug 29;374(9691):695-703.
- Calverley et al. “Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe COPD” *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2007 Jul 15;176(2):154-61.

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 Ottobre 2011