



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Perfil clínico del roflumilast

José Luis Izquierdo Alonso

Servicio de Neumología, Hospital Universitario, Guadalajara, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

EPOC  
Bronquitis crónica  
Roflumilast

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquitis crónica asociada poseen un mayor riesgo de presentar exacerbaciones. Las exacerbaciones son una causa importante de morbilidad y deterioro de su calidad de vida; además, se asocian con una progresión acelerada de la enfermedad y con una mayor mortalidad. Los síntomas típicos de la bronquitis crónica (tos crónica y producción de esputo) se correlacionan con marcadores de la inflamación que existe en la EPOC.

El roflumilast es un fármaco antiinflamatorio perteneciente a la nueva clase terapéutica de los inhibidores de la fosfodiesterasa-4. Es el primer fármaco desarrollado para el tratamiento de un fenotipo específico de la EPOC (EPOC asociada a bronquitis crónica). Los resultados de los ensayos clínicos indican que, en pacientes con EPOC asociada a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones, el roflumilast mejora la función pulmonar y reduce los síntomas y la frecuencia de exacerbaciones que requieren intervención médica. Este efecto se mantiene cuando se añade a un tratamiento regular con un broncodilatador de larga acción o a un corticoide inhalado.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Clinical profile of roflumilast

#### Keywords:

COPD  
Chronic bronchitis  
Roflumilast

#### ABSTRACT

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and associated bronchitis are at higher risk of exacerbations, which are a major cause of morbidity and impaired quality of life. Moreover, exacerbations are associated with more rapid disease progression and higher mortality. The typical symptoms of chronic bronchitis (chronic cough and sputum production) are correlated with inflammatory markers in COPD.

Roflumilast is an anti-inflammatory drug belonging to the novel therapeutic class of phosphodiesterase-4 inhibitors and is the first drug to be developed for the treatment of a specific COPD phenotype (COPD associated with chronic bronchitis). The results of clinical trials indicate that, in patients with COPD associated with chronic bronchitis and a history of exacerbations, roflumilast improves pulmonary function and reduces the symptoms and frequency of exacerbations requiring medical intervention. This effect is maintained when regular treatment with a long-acting bronchodilator or an inhaled corticosteroid is added.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Primeros estudios con roflumilast

Los primeros estudios realizados con roflumilast siguieron las recomendaciones incluidas en las guías de las agencias reguladoras, EMEA ("CPMP Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Chronic Treatment of Patients with COPD") y FDA

("Draft Guidance for Industry Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment"), especialmente dirigidas a terapias broncodilatadoras<sup>1,2</sup>. Sobre esta base, el desarrollo de un fármaco antiinflamatorio novedoso como el roflumilast ha supuesto un gran reto, en muchos aspectos más complejo que el que ha sido necesario superar con los fármacos broncodilatadores.

Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org

El programa de desarrollo clínico comenzó con estudios de prueba de concepto y búsqueda de dosis (FK-101, FK-102 y FK-103), seguidos de un ensayo a mayor escala de 6 meses de duración (M2-107) (tabla 1). En estos estudios la eficacia del roflumilast se evaluó a través de cambios en la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer 1 segundo [FEV<sub>1</sub>]) y en la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario respiratorio St. George [SGRQ]). En el ensayo clínico M2-107<sup>3</sup>, el roflumilast mejoró significativamente el FEV<sub>1</sub> después del broncodilatador, 97 y 74 ml frente a placebo, en los grupos de roflumilast 500 y 250 µg, respectivamente ( $p < 0,0001$ , ambas dosis frente a placebo). En cuanto a la calidad de vida, la puntuación total media del SGRQ mejoró significativamente en ambos grupos de roflumilast respecto al estado basal, aunque no se alcanzó significación estadística frente a placebo. En estos primeros estudios se estimó que la dosis de 500 µg era la que presentaba el mejor balance eficacia-seguridad.

El estudio M2-107 aportó la primera evidencia acerca del efecto del roflumilast sobre las exacerbaciones de la EPOC, al reducirse un 34% ( $p = 0,0029$ ) la tasa total de exacerbaciones (leves, moderadas y graves) en el grupo de roflumilast respecto a placebo. De esta forma, el efecto teórico del roflumilast sobre la inflamación subyacente de la EPOC, especialmente amplificada durante una exacerbación, se tradujo en un efecto clínico relevante para el paciente.

#### Estudios M2-111 y M2-112

El siguiente paso dentro del desarrollo clínico del producto fue el abordaje de estudios específicamente diseñados para mostrar el efecto del roflumilast sobre exacerbaciones moderadas y graves, acontecimientos muy relevantes que influyen sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con EPOC<sup>4,5</sup>. Los estudios M2-111 y M2-112<sup>6</sup>, con idéntico diseño, trataron de mostrar este efecto incluyendo a pacientes más graves que en los estudios anteriores (FEV<sub>1</sub> después del broncodilatador  $\leq 50\%$ ) y con un seguimiento más largo (52 semanas). Aunque en el análisis individual de cada uno de estos estudios no se encontraron reducciones significativas en la tasa de exacerbaciones moderadas/graves, su análisis conjunto sí detectó diferencias significativas en esta variable. Además, un análisis de subgrupos de

esta evaluación conjunta reveló que la reducción en exacerbaciones fue todavía más pronunciada en pacientes con bronquitis crónica asociada (26%;  $p = 0,001$ )<sup>7</sup>. Este hallazgo planteó la hipótesis de que esta población podría beneficiarse especialmente del efecto del fármaco. Por otra parte, se pudo observar que dicho beneficio se obtenía incluso cuando se utilizaba el fármaco añadido a otra terapia antiinflamatoria de base como son los corticoides inhalados (CI).

#### Enhanced Program (M2-124/125, M2-128, M2-127)

Los últimos estudios realizados, englobados dentro del denominado Enhanced Program de roflumilast, han tratado de confirmar la hipótesis mencionada anteriormente evaluando la eficacia de este fármaco en el fenotipo de paciente EPOC con bronquitis crónica asociada. Este programa se compone de 3 estudios en fase III que incluyeron a pacientes con historial de bronquitis. Los estudios M2-124 y M2-125<sup>8</sup> fueron 2 estudios pivotaes de 1 año de seguimiento diseñados para medir la reducción de exacerbaciones en pacientes con historia de exacerbaciones y que tenían EPOC grave o muy grave asociada a bronquitis crónica. Estos estudios se plantearon de forma que el 50% de los pacientes recibiera tratamiento concomitante con un agonista  $\beta$  de acción prolongada (LABA). El estudio M2-128<sup>9</sup> fue un estudio de 6 meses de seguimiento que se diseñó para determinar si el roflumilast proporcionaba un beneficio adicional en términos de mejoría de la función pulmonar a pacientes que recibían terapia concomitante de mantenimiento con tiotropio. En este estudio se incluyó a pacientes con EPOC moderada o grave. Además de estos 3 estudios, el Enhanced Program incluyó el estudio M2-127<sup>9</sup>, que evaluó el efecto aditivo del roflumilast en pacientes moderados o graves que recibían terapia concomitante de mantenimiento con salmeterol. A diferencia de los otros 3 estudios, en el estudio M2-127 no se requería que los pacientes seleccionados tuvieran una historia previa de bronquitis crónica o síntomas asociados. La tabla 2 proporciona un resumen del diseño, ramas de tratamiento y variables de medida de este programa clínico (incluyendo también los estudios M2-111 y M2-112).

#### Resultados de eficacia en los principales estudios de roflumilast

##### Estudios M2-112 y M2-111 (EPOC grave/muy grave, 1 año de seguimiento)

El estudio M2-112 fue un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, realizado en pacientes con EPOC estable definida por criterios GOLD, mayores de 40 años y con un FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador  $\leq 50\%$ . Los pacientes tenían también una reversibilidad limitada (mejoría del FEV<sub>1</sub> de  $< 15\%$  del teórico o  $< 200$  ml tras una dosis de 200 µg de salbutamol). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir placebo o roflumilast 500 µg una vez al día durante 52 semanas, y se permitió un tratamiento concomitante con CI en una dosis de hasta 2 mg/día de dipropionato de beclometasona o equivalente.

Las variables principales de eficacia fueron el cambio en el FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador y el número de exacerbaciones moderadas o graves por paciente y año. Las exacerbaciones moderadas o graves se definieron como aquellas que requirieron corticoides sistémicos y/o antibióticos u hospitalización.

##### Eficacia

El tratamiento con roflumilast mejoró significativamente la función pulmonar comparada con placebo. El cambio medio en el FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador fue de -26 ml en el grupo placebo comparado con +12 ml en el grupo de roflumilast (diferencia entre grupos de 39 ml;  $p = 0,0005$ ). La tasa de exacerbaciones moderadas/graves fue numéricamente menor en el grupo de roflumilast que en el grupo placebo, pero la diferencia no alcanzó significación estadística. Una posible explicación a este resultado fue la baja incidencia de

**Tabla 1**

Resumen del diseño, tratamientos y variables de los primeros estudios con roflumilast

Ensayo clínico	Diseño	Duración (semanas)	Ramas de tratamiento	Variables de medida
FK-101	Aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos	26	Placebo (n = 172) Roflumilast 250 µg (n = 175) Roflumilast 500 µg (n = 169)	Pre FEV <sub>1</sub> SGRQ
FK-102	Extensión abierta del estudio FK-101	26	Roflumilast 500 µg (n = 397)	Acontecimientos adversos
FK-103	Aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos	24	Placebo (n = 186) Roflumilast 500 µg 12 semanas, placebo 12 semanas (n = 195) Roflumilast 500 µg (n = 200)	Post FEV <sub>1</sub> SGRQ
M2-107	Aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos	24	Placebo (n = 280) Roflumilast 250 µg (n = 576) Roflumilast 500 µg (n = 555)	Post FEV <sub>1</sub> SGRQ

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; SGRQ: cuestionario respiratorio St. George.

**Tabla 2**

Resumen del diseño de estudios a largo plazo y Enhanced Program

	M2-111	M2-112	M2-124	M2-125	M2-127	M2-128
	Roflumilast frente a placebo (CI permitidos concomitantemente) Análisis conjunto disponible		Roflumilast frente a placebo (LABA permitido concomitantemente para el 50% por estratificación) Análisis conjunto disponible		Roflumilast + salmeterol frente a salmeterol	Roflumilast + tiotropio frente a tiotropio
Duración	1 año		1 año		6 meses	6 meses
Tamaño	1.173	1.513	1.523	1.568	933	743
Gravedad GOLD (FEV <sub>1</sub> )	Grave a muy grave (< 50%)		Grave a muy grave (< 50%)		Moderada a grave (≥ 40% a ≤ 70%)	Moderada a grave (≥ 40% a ≤ 70%)
Otros criterios de inclusión			Historia de exacerbaciones Tos productiva crónica			Tos productiva crónica
Variables principales (secundarias clave)	FEV <sub>1</sub> Exacerbaciones moderadas/graves (SGRQ)		FEV <sub>1</sub> Exacerbaciones moderadas/graves		FEV <sub>1</sub> Exacerbaciones leves/moderadas/graves	FEV <sub>1</sub> Exacerbaciones moderadas/graves
Análisis de subgrupos clave	Pacientes tratados concomitantemente con CI Pacientes con tos crónica y esputo		Pacientes tratados concomitantemente con LABA			

CI: corticoides inhalados; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; LABA: agonista β de acción prolongada; SGRQ: cuestionario respiratorio St. George.

exacerbaciones observada en el estudio, mientras que en el análisis conjunto con el estudio M2-111 la diferencia sí alcanzó la significación estadística (-14,3%;  $p = 0,026$ )<sup>7</sup>. Un análisis de subgrupos de esta evaluación conjunta reveló que la reducción en exacerbaciones fue todavía más pronunciada en pacientes con bronquitis crónica asociada (26%;  $p = 0,001$ )<sup>7</sup>. Además, cuando el fármaco se añadió a otra terapia antiinflamatoria de base como son los CI en esta misma población, se alcanzó una reducción en exacerbaciones del 30,2% ( $p = 0,001$ )<sup>7</sup>.

#### Estudios pivotaes M2-124 y M2-125 (EPOC grave/muy grave asociada a bronquitis crónica, 1 año de seguimiento)

Como se ha comentado anteriormente, el análisis retrospectivo de los estudios M2-111 y M2-112 identificó a un fenotipo de pacientes que respondieron al roflumilast, que son los pacientes con EPOC asociada a bronquitis crónica. Este hecho condujo al diseño de los estudios M2-124 y M2-125<sup>8</sup> que investigaron la eficacia del roflumilast en términos de reducción de las exacerbaciones y mejora de la función pulmonar en pacientes con EPOC asociada a bronquitis crónica y con historial de exacerbaciones.

#### Diseño de los estudios M2-124 y M2-125

Los estudios M2-124 y M2-125 fueron doble ciego, aleatorizados, multicéntricos y de grupos paralelos. Las poblaciones en estudio incluyeron pacientes mayores de 40 años con EPOC grave o muy grave, con un FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador ≤ 50% del teórico, con tos crónica y esputo y una historia de al menos una exacerbación moderada o grave de la EPOC documentada en el año previo al estudio. En el momento de la aleatorización los pacientes se estratificaron de forma que el 50% de los pacientes continuó con un LABA a lo largo de todo el estudio. Se permitió que todos los pacientes tomaran un agonista β de corta acción (salbutamol) y sólo aquellos pacientes que no estaban siendo tratados de forma concomitante con un LABA pudieron utilizar un anticolinérgico de corta acción (SAMA). Los pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con placebo o roflumilast 500 μg una vez al día durante 52 semanas. Las variables principales fueron el FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador y las exacerbaciones moderadas o graves por paciente y año. Se definió "exacerbación moderada" como aquella que requirió tratamiento con un corticoide oral o parenteral y "exacerbación grave" la que provocó hospitalización y/o muerte. Las exacerbaciones que requirieron un tratamiento con corticoides sistémicos y/o antibióticos se analizaron por separado (definición extendida de exacerbaciones moderadas).

#### Resultados de las variables principales en los estudios M2-124 y M2-125

Los resultados fueron consistentes entre los 2 estudios, demostrando una reducción de las exacerbaciones moderadas o graves por paciente y año estadísticamente significativa en los grupos de roflumilast frente a placebo.

Tanto en el estudio M2-124 como en el M2-125, el roflumilast produjo mejorías en el FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador significativamente mayores que el placebo. Las diferencias fueron evidentes desde la semana 4, se incrementaron en la semana 8, y desde entonces se mantuvieron durante todo el tratamiento. Se obtuvieron resultados similares en el FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador, y de esta forma se confirmó que el efecto beneficioso del roflumilast sobre la función pulmonar se debe a un efecto antiinflamatorio.

#### Análisis conjunto de los estudios M2-124 y M2-125

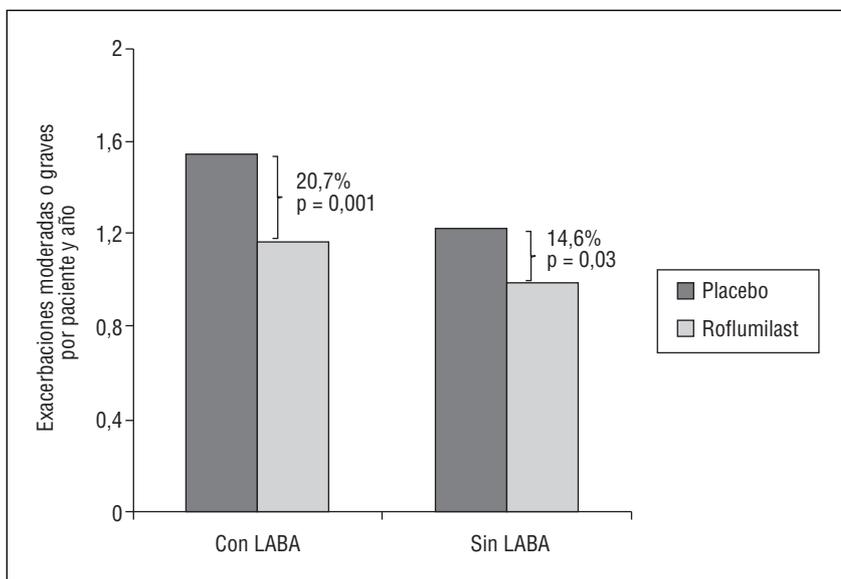
El hecho de que ambos estudios tuvieran un diseño similar y que se llevaran a cabo en poblaciones similares permitió agrupar los datos de los 2 estudios para su análisis conjunto. El número total de pacientes en la base de datos común fue de 3.019, de los cuales 1.537 fueron tratados con roflumilast y 1.554 con placebo. El tamaño de la muestra permite que los resultados se puedan presentar para la población global del estudio y para el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento concomitante con LABA<sup>10</sup>. El interés de este análisis predefinido reside en que el roflumilast se utilizará habitualmente como terapia aditiva al tratamiento regular con broncodilatadores, por lo que la eficacia mostrada en este subgrupo posee una alta validez externa.

#### Resultados de exacerbaciones en el análisis conjunto M2-124/M2-125

La reducción en exacerbaciones alcanzada con el roflumilast fue del 16,9% ( $p = 0,0003$ ) en el análisis global de todos los pacientes. La reducción fue del 20,7% ( $p = 0,0011$ ) en aquellos pacientes que tomaron LABA de forma concomitante y del 14,6% ( $p = 0,0387$ ) en los pacientes que no tomaban LABA<sup>9</sup> (fig. 1).

La reducción absoluta de las exacerbaciones moderadas o graves por año en el subgrupo LABA fue de 0,32, lo que corresponde a un número de sujetos a tratar (NNT) de aproximadamente 3. Cuando se analizaron por separado los distintos tipos de exacerbaciones, se observó que el roflumilast redujo significativamente la tasa de exacerbaciones moderadas y aquellas tratadas con corticoides sistémicos y/o antibióticos. La tasa de exacerbaciones graves fue también menor con el roflumilast en comparación con el placebo, pero en este caso la diferencia no alcanzó significación estadística.

El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación moderada o grave se prolongó significativamente con el roflumilast en la pobla-



**Figura 1.** Tasa media de exacerbaciones moderadas o graves en pacientes con tratamiento concomitante con agonistas  $\beta$  de acción prolongada (LABA) (estudios M2-124/M2-125).

ción completa (razón de tasas [HR] = 0,89;  $p = 0,0185$ ) y en el subgrupo tratado con LABA (HR = 0,86;  $p = 0,039$ )<sup>11</sup>. El tiempo hasta la segunda exacerbación también se prolongó tanto en la población completa (HR = 0,79;  $p = 0,0014$ ) como en el subgrupo LABA (HR = 0,79;  $p = 0,0014$ )<sup>11</sup> (tabla 3).

#### Resultados de función pulmonar en el análisis conjunto M2-124/M2-125

Al igual que ocurrió en los estudios individuales, el análisis conjunto demostró que el roflumilast produce un incremento significativamente mayor al del placebo en el FEV<sub>1</sub> antes y después de broncodilatador, tal y como se muestra en la tabla 3. La diferencia en ambos parámetros fue patente desde la semana 4, se incrementó a las 8 semanas y desde entonces se mantuvo durante todo el tratamiento.

**Tabla 3**

Efecto del roflumilast sobre la tasa de exacerbaciones y la función pulmonar, análisis conjunto de los estudios M2-124 y M2-125

	M2-124/125 Análisis completo (ITT) (n = 3.091)	
Tratamiento	Roflumilast frente a placebo ( $\pm$ LABA)	(IC del 95%; valor p)
Exacerbaciones moderadas/graves <sup>a</sup>	1,14 frente a 1,37	RR 0,83 (0,75-0,92); $p = 0,0003$
Exacerbaciones graves	0,12 frente a 0,15	RR 0,82 (0,630-1,06); $p = 0,1334$
Exacerbaciones moderadas	0,99 frente a 1,19	RR 0,83 (0,75-0,92); $p = 0,0007$
Exacerbaciones y/o exacerbaciones tratadas con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos <sup>b</sup>	1,13 frente a 1,35	RR 0,84 (0,76-0,92); $p = 0,0003$
Mediana de tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave	80 frente a 71	HR 0,89 (0,80-0,98); $p = 0,0185$
Mediana de tiempo hasta la segunda exacerbación moderada o grave	177 frente a 148	HR 0,79 (0,69-0,91); $p = 0,0014$
Cambio medio en el pre FEV <sub>1</sub> (ml) <sup>a</sup>	40 frente a -9	48 (35-62); $p < 0,0001$
Cambio medio en el post FEV <sub>1</sub> (ml)	50 frente a -4	55 (41-69); $p < 0,0001$

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HR: razón de tasas; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgos.

<sup>a</sup>Covariable principal.

<sup>b</sup>No incluye acontecimientos adversos.

Véase Calverley et al<sup>8</sup>.

El análisis de distintos subgrupos de pacientes mostró que los efectos beneficiosos del roflumilast sobre la tasa de exacerbaciones y la función pulmonar (medida como FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador) se produjo en todos los pacientes independientemente de la toma concomitante de LABA, la toma previa de CI o su estatus tabáquico<sup>10</sup>.

#### Estudio M2-128: roflumilast + tiotropio frente a tiotropio (6 meses)

El estudio M2-128 fue doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos. Los pacientes fueron elegibles si tenían más de 40 años, una historia de EPOC asociada a bronquitis crónica desde al menos 12 meses antes, un FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador entre el 40 y el 70% del teórico, que hubieran mostrado un incremento del FEV<sub>1</sub> menor al 12% o menor a 200 ml después de una dosis de 400  $\mu$ g de salbutamol, y que hubieran sido tratados con tiotropio en al menos los 3 meses previos a su entrada en el estudio. Todos los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento con tiotropio 18  $\mu$ g/día y fueron aleatorizados a recibir tratamiento adicional con placebo o roflumilast 500  $\mu$ g una vez al día durante 24 semanas.

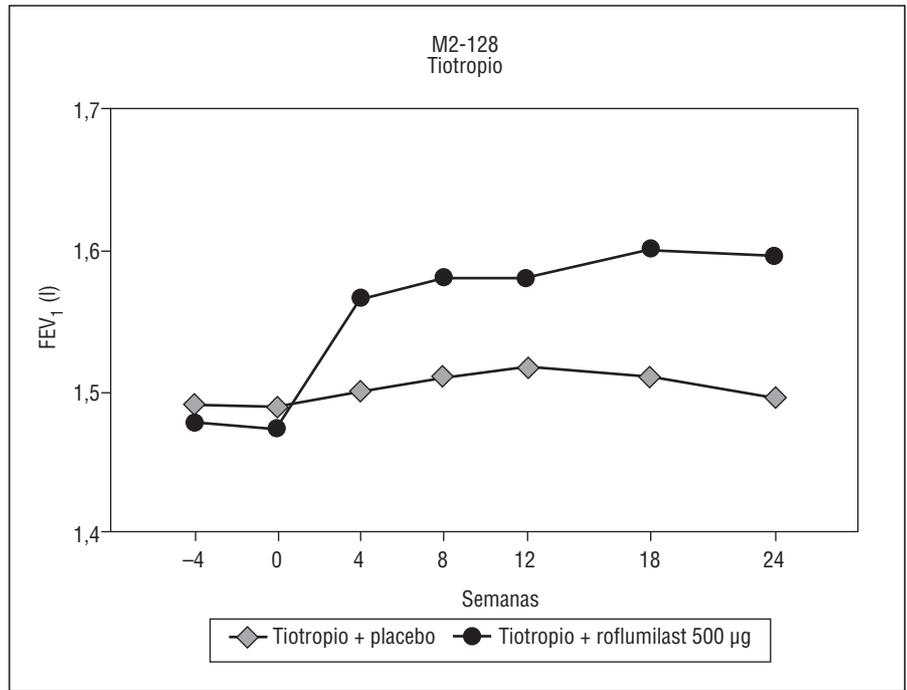
La variable principal fue el cambio en el FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador desde el estado basal hasta el final del tratamiento. Las variables secundarias incluyeron el cambio en el FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador y la tasa media de exacerbaciones moderadas a graves por paciente y año. Las exacerbaciones leves, moderadas o graves se analizaron secundariamente.

#### Función pulmonar

La adición de roflumilast a un tratamiento de mantenimiento con tiotropio mejoró significativamente la función pulmonar en comparación al placebo (80 ml;  $p < 0,0001$ ). El FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador disminuyó en el grupo placebo, mientras que en el grupo de roflumilast aumentó, con una diferencia entre tratamientos patente desde la semana 4, que se incrementó en la semana 8 y que se mantuvo a partir de ese momento durante el resto del estudio (fig. 2). El FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador mostró un patrón similar, con un incremento de 81 ml ( $p < 0,0001$ ).

#### Exacerbaciones

El estudio M2-128 y los estudios M2-124/M2-125 tienen importantes diferencias en el diseño, ya que en el primero la duración fue de sólo 6 meses y, además, se incluyó a pacientes moderados en los que no se exigía un historial previo de exacerbaciones. Por tanto, a diferencia de los estudios de larga duración M2-124/M2-125, el estudio M2-128 no fue diseñado para detectar diferencias en exacerbaciones. A pesar de ello, se detectaron diferencias significativas en algunos pa-



**Figura 2.** FEV<sub>1</sub> medio antes de broncodilatador en el estudio M2-128 (tiotropio + roflumilast).

rámetros como el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación leve, moderada o grave (HR = 0,7; p = 0,0264).

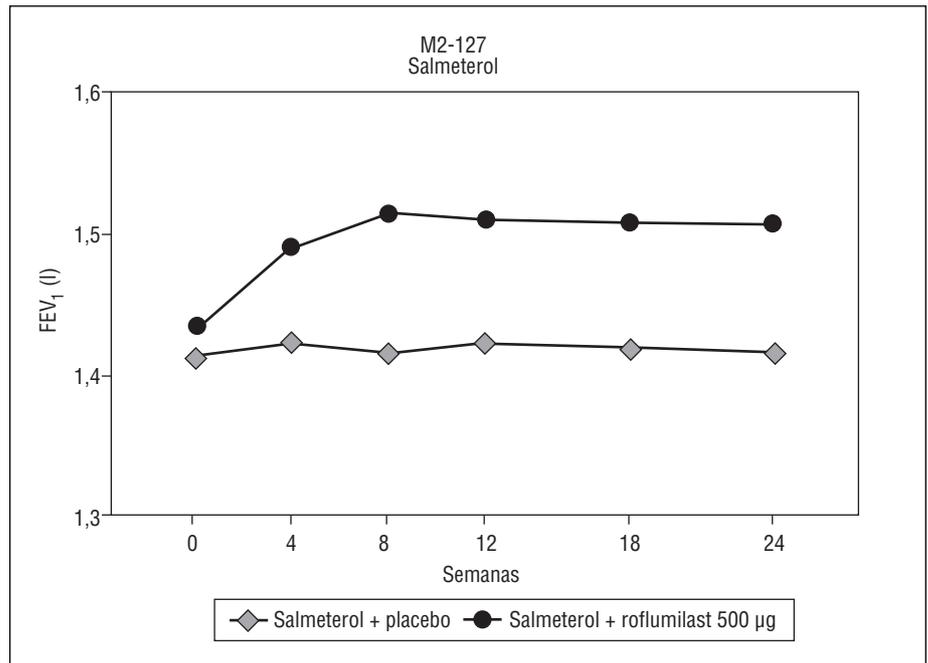
*Estudio M2-127: roflumilast + salmeterol frente a salmeterol (6 meses)*

El estudio M2-127 fue doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos. Los pacientes fueron elegibles si tenían más de 40 años, una historia de EPOC desde al menos 12 meses antes, un FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador entre el 40 y el 70% del teórico, y un incremento del FEV<sub>1</sub> menor al 12% o menor a 200 ml después de una dosis de 400 µg de salbutamol. Todos los pacientes recibieron tratamiento de mantenimiento con salmeterol 50 µg/día y fueron aleatorizados a recibir tratamiento adicional con placebo o roflumilast 500 µg

una vez al día durante 24 semanas. La principal diferencia con el estudio M2-128 fue que la presencia de bronquitis crónica no era un requisito de inclusión en el estudio. La variable principal fue el cambio en el FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador desde el estado basal hasta el final del tratamiento. Las variables secundarias incluyeron el cambio en el FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador y las exacerbaciones leves, moderadas o graves.

*Función pulmonar*

La adición de roflumilast a un tratamiento de mantenimiento con salmeterol mejoró significativamente la función pulmonar en comparación con el placebo (49 ml; p < 0,0001). La mejoría en el FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador se observó a las 4 semanas y se mantuvo durante



**Figura 3.** FEV<sub>1</sub> medio antes de broncodilatador en el estudio M2-127 (salmeterol + roflumilast).

todo el tratamiento (fig. 3). El FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador mostró un patrón similar, pero en este caso la mejoría fue de 60 ml.

#### Exacerbaciones

El estudio M2-127, al igual que el estudio M2-128, no se diseñó para detectar diferencias en exacerbaciones. No obstante, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en algunos parámetros como la proporción de pacientes con una exacerbación leve, moderada o grave y la proporción de pacientes con una exacerbación moderada o grave, o el tiempo medio hasta la primera exacerbación moderada o grave (HR = 0,6; p < 0,05).

#### Resultados de seguridad

La seguridad del roflumilast ha sido caracterizada en un extenso número de pacientes, por lo que las conclusiones obtenidas de esta evaluación se pueden considerar muy robustas en esta etapa de su desarrollo. En los estudios en pacientes con EPOC, los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con la toma de roflumilast fueron: pérdida de peso, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y pérdida de apetito<sup>12,13</sup>. La mayoría de ellos tuvieron una intensidad de leve a moderada y su incidencia disminuyó con la duración del tratamiento.

Entre los efectos gastrointestinales típicos de este grupo de fármacos, la diarrea fue el acontecimiento adverso notificado con más frecuencia por los pacientes tratados con roflumilast, y ocurrió en el 8-9% de los pacientes que tomaron 500 µg de roflumilast (2-4 veces más frecuente que con el placebo). Las náuseas también fueron referidas con mayor frecuencia, en el 3-5% de los pacientes tratados con roflumilast frente al 2% aproximadamente en la rama placebo. La inhibición de la isoforma fosfodiesterasa-4D (PDE<sub>4D</sub>) en el cerebro parece ser la causante de la aparición de estos efectos adversos gastrointestinales. A este respecto, el cilomilast, fármaco perteneciente a este grupo terapéutico cuyo desarrollo fue interrumpido por sus efectos adversos, tiene 10 veces más selectividad por la PDE<sub>4D</sub> que por cualquier otra isoforma. Por el contrario, el roflumilast no se dirige selectivamente a la PDE<sub>4D</sub>, lo cual explica su mejor tolerabilidad.

La pérdida de peso fue otro de los acontecimientos adversos más frecuentes (6-12% roflumilast frente a 1-3% placebo). Esta pérdida de peso se apreció en los primeros 6 meses de tratamiento, no progresó de forma significativa posteriormente y se resolvió en la mayoría de los pacientes cuando se interrumpió el tratamiento. Por todo ello, y debido a que el roflumilast es un tratamiento crónico, se recomienda la monitorización del peso, especialmente en los primeros meses de tratamiento.

El perfil del roflumilast no se modificó en función del tratamiento concomitante que el paciente estuviera tomando para la EPOC. Este hecho es muy importante porque demuestra que el roflumilast, además de ejercer sus efectos beneficiosos independientemente del tratamiento concomitante, es seguro cuando se administra con cualquiera de ellos (agentes antimuscarínicos de larga acción [LAMA], LABA o CI).

Lo más destacable son los efectos gastrointestinales o el dolor de cabeza que algunos pacientes pueden sufrir al inicio del tratamiento. La pérdida de peso no se ha visto asociada a un incremento de la morbilidad y, además, puede monitorizarse fácilmente tanto por el médico como por el paciente.

#### Lugar del roflumilast en el tratamiento de la EPOC

La EPOC se manifiesta en forma de diferentes fenotipos, con manifestaciones clínicas diferentes. Entre estas manifestaciones clínicas es particularmente relevante la presentación de exacerbaciones por su impacto sobre el bienestar del paciente<sup>5</sup> y el posterior incremento en el riesgo de mortalidad<sup>4</sup>. Burgel et al<sup>14</sup> han demostrado que los pacientes con EPOC y signos de bronquitis crónica (tos y producción de esputo) poseen un mayor riesgo de presentar exacerbaciones. En con-

secuencia, es interesante prestar especial atención a este fenotipo de exacerbador frecuente cuando se analizan nuevas alternativas terapéuticas para la EPOC; en particular, en el caso de nuevos fármacos antiinflamatorios como el roflumilast, ya que la tos crónica y la producción de esputo tienen su origen en la inflamación de las vías aéreas proximales<sup>15</sup>.

Actualmente, la primera opción en el tratamiento de mantenimiento de estos pacientes son los fármacos broncodilatadores de acción prolongada que incluyen a los LABA<sup>16</sup>, como el salmeterol y el formoterol, y a los LAMA, como el tiotropio. LABA y LAMA han mejorado significativamente el manejo clínico de pacientes sintomáticos, reduciendo incluso el número de exacerbaciones, pero cada vez se otorga más relevancia al componente inflamatorio de las vías aéreas, que se relaciona con los síntomas y con el riesgo de exacerbaciones. Por este motivo, es frecuente la utilización de una combinación fija de un CI (antiinflamatorio) y un LABA (broncodilatador) en pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes. No obstante, una gran parte de los pacientes afectados por EPOC grave y bronquitis crónica asociada permanecen sintomáticos y sufren exacerbaciones repetidas, a pesar de estar bajo tratamiento con distintas combinaciones de estos fármacos. Por tanto, es necesario, dentro de un área con una evidente necesidad médica no cubierta, contar con nuevas terapias que proporcionen un beneficio, que puede ser alternativo o adicional a las opciones terapéuticas actuales.

#### Eficacia clínica añadida a LABA

En el análisis conjunto de los estudios M2-124/M2-125, la magnitud del efecto del roflumilast sobre el FEV<sub>1</sub> antes y después de broncodilatador fue similar en las 2 subpoblaciones definidas en función del tratamiento concomitante con LABA. Concretamente, el roflumilast incrementó el FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador en 46 y 50 ml frente a placebo, en pacientes con o sin tratamiento concomitante con LABA, respectivamente. En el estudio M2-127, los incrementos alcanzados cuando se añadió roflumilast a un tratamiento de mantenimiento con salmeterol fueron de 49 ml en el FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador y de 60 ml en el FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador.

En función de estos resultados se puede concluir que el roflumilast mejora significativamente la función pulmonar independientemente de que los pacientes tomen de forma concomitante un LABA. Esta propiedad se debe a que el roflumilast no ejerce una acción broncodilatadora directa sobre el músculo liso de las vías aéreas, sino que dichas mejorías provienen de su actividad antiinflamatoria<sup>17,18</sup> y, por tanto, no estarían influidas por el estado de broncodilatación del paciente. En línea con esta idea, se observa que en todos los estudios con roflumilast, los incrementos en el FEV<sub>1</sub> después de broncodilatador, tras la toma de un agonista β de corta acción, son iguales o superiores a los alcanzados con el FEV<sub>1</sub> antes de broncodilatador.

En los estudios pivotaes M2-124/M2-125 (50% de pacientes con LABA), el roflumilast redujo la tasa global de exacerbaciones moderadas o graves, disminuyó el riesgo de presentar una exacerbación y prolongó los tiempos transcurridos hasta la primera o segunda exacerbación en ambos subgrupos, aunque de forma más marcada en los pacientes tratados con LABA. Por motivos estadísticos, el efecto de cualquier intervención sobre las exacerbaciones es más sencillo de demostrar en aquellos individuos con una mayor frecuencia de exacerbaciones<sup>19</sup>. En consecuencia, el mayor efecto del roflumilast sobre estas variables en el subgrupo de pacientes tratados con LABA se debe posiblemente a que estos pacientes presentaron más exacerbaciones debido a su mayor nivel de síntomas basales.

La comparación con los resultados de un estudio que evalúe el efecto de una combinación fija de CI-LABA frente a LABA es la mejor opción para valorar el efecto aditivo del roflumilast. Tras revisar el diseño de los estudios publicados hasta la fecha, se puede concluir que el estudio TRISTAN, que examinó la eficacia combinada de un CI (fluticasona) y un LABA (salmeterol) frente al LABA en solitario, es el

más adecuado para este objetivo<sup>20,21</sup>. Al igual que en los estudios 124/125, el estudio TRISTAN tuvo una duración de tratamiento de un año, incluyó a pacientes con bronquitis crónica y que hubieran sufrido una exacerbación de la EPOC en el año previo, tuvo una población parecida en términos de reversibilidad y utilizó métodos estadísticos similares.

Si se comparan los resultados de estos estudios se observa que en el subgrupo de pacientes más grave del estudio TRISTAN<sup>20</sup>, equivalentes a la población diana de roflumilast, la fluticasona redujo las exacerbaciones moderadas o graves en un 9% (no significativo) sobre el efecto logrado por el salmeterol, frente al ya mencionado 21% ( $p = 0,0011$ ) de reducción logrado por el roflumilast.

En términos de NNT (número de sujetos a tratar para evitar una exacerbación moderada a grave por año), el resultado obtenido por el roflumilast en el subgrupo de pacientes con LABA (NNT aproximado de 3) está en línea con el NNT de 4 obtenido por la combinación salmeterol/fluticasona en otros estudios como el TORCH<sup>22</sup>. Además, estos valores se encuentran dentro del rango 2-5, reconocido habitualmente como indicador de que un tratamiento es eficaz<sup>23</sup>.

El estudio M2-127 confirmó que el roflumilast añade un beneficio significativo, en términos de reducción de exacerbaciones, en pacientes que están en tratamiento concomitante con un LABA. La reducción de exacerbaciones moderadas o graves con roflumilast fue aún mayor en magnitud que la observada en los 2 estudios pivotaes (36,8%;  $p = 0,0315$ )<sup>24</sup>. En este caso también se prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave con una HR de 0,6 ( $p < 0,05$ ). Estos resultados adquieren especial trascendencia por haberse obtenido en un estudio que, por su potencia y duración de tratamiento, estaba diseñado para detectar diferencias en la función pulmonar, pero no en las exacerbaciones.

#### Eficacia clínica añadida a LAMA

El tiotropio es el broncodilatador de larga acción de referencia en el tratamiento de la EPOC, con un uso muy extendido a partir del estadio II de gravedad. En estudios comparativos con LABA, el tiotropio mostró un mayor efecto sobre la función pulmonar, los síntomas y las exacerbaciones. A ello hay que añadir la comodidad de su administración única diaria respecto a la toma cada 12 h de los LABA actualmente disponibles. No obstante, el tratamiento regular con un broncodilatador de larga acción como el tiotropio posee efectos limitados sobre los síntomas y las exacerbaciones, por lo que un gran número de pacientes con EPOC necesitan tratamiento adicional.

De forma similar al estudio M2-127, el M2-128 se diseñó para detectar mejorías en la función pulmonar, razón por la cual los resultados más concluyentes se obtuvieron en este tipo de variable. A este respecto, la mejoría en la función pulmonar obtenida con el roflumilast fue estadística y clínicamente significativa, mejorando el FEV<sub>1</sub> en 80 ml de forma mantenida durante todo el estudio (fig. 2).

A la hora de evaluar la relevancia de estos resultados, es apropiado valorarlos con los obtenidos por otras alternativas terapéuticas en estudios similares. La terapia triple con tiotropio y una combinación fija de CI + LABA se utiliza ampliamente en la práctica clínica habitual, por lo que la comparación con esta opción posee una gran validez externa. De entre los escasos estudios que analizan la eficacia de esta combinación, el estudio OPTIMAL, realizado por Aaron et al<sup>25</sup>, sería el más conveniente para ello (duración del tratamiento de al menos 6 meses). Aunque las poblaciones de ambos estudios no son absolutamente comparables (pacientes más graves en el estudio OPTIMAL), los resultados de la función pulmonar sugieren que el roflumilast aportaría mejorías al menos comparables en magnitud a las alcanzadas por la combinación de fluticasona + salmeterol: 80 ml ( $p < 0,0001$ ) frente a 59 ml ( $p = 0,049$ ), respectivamente. Otros datos adicionales obtenidos en el estudio M2-128 apoyan la utilidad del uso combinado del roflumilast junto al tiotropio. En concreto, el roflumilast redujo diversas medidas relacionadas con las exacerbaciones, a pesar de la corta du-

ración del estudio y de la baja tasa de exacerbaciones recogida, al incluir también a pacientes moderados. La reducción numérica del 23,2% en exacerbaciones moderadas-graves (no significativo) alcanzada en el estudio M2-128 es incluso superior al 15% (no significativo) logrado por la combinación fluticasona + salmeterol en el estudio de referencia OPTIMAL.

En el estudio M2-128 también se evaluó el efecto del tratamiento sobre la fatiga de los pacientes a través del *Shortness of Breath Questionnaire* (SOBQ). La adición de roflumilast al tiotropio incrementó significativamente en un 19,5% la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente significativa (reducción de al menos 5 unidades en la puntuación total del SOBQ) (razón de riesgos = 1.195;  $p = 0,002$ )<sup>26</sup>. Por tanto, se puede afirmar que el efecto del roflumilast sobre variables como la función pulmonar y la reducción de las exacerbaciones se refleja en beneficios clínicos en pacientes tratados con tiotropio.

A la luz de los datos presentados se puede concluir que el efecto aditivo del roflumilast es independiente de la terapia broncodilatadora concurrente (LABA o LAMA) y que su administración es segura cuando se utiliza con estas terapias. Estos resultados son importantes en la práctica clínica porque el roflumilast estará indicado en pacientes con EPOC grave que en su mayoría estarán tomando broncodilatadores de larga duración. Además, el roflumilast se configura como una opción aditiva en aquellos pacientes con bronquitis crónica y exacerbaciones que, a pesar de estar en tratamiento regular con broncodilatadores de larga acción, necesitan aumentar la medicación. En la práctica, esto supone que, en determinados casos, el roflumilast tiene el potencial de reemplazar la combinación CI/LABA.

#### Eficacia clínica añadida a CI

Una gran parte de los pacientes que se encuentran en los estadios grave y muy grave de la EPOC también están siendo tratados con CI, por lo que es pertinente analizar su utilización conjunta con el roflumilast.

En primer lugar, hay que resaltar que tanto el roflumilast como los CI son fármacos antiinflamatorios, aunque sus modos de acción son totalmente diferentes. De hecho, la inflamación neutrofílica típica de la EPOC es relativamente insensible a altas dosis de corticoides orales o inhalados<sup>27,28</sup>. Por el contrario, en estudios in vitro e in vivo el roflumilast ha mostrado efectos sobre los neutrófilos y también sobre los macrófagos y linfocitos CD8<sup>+</sup><sup>29</sup>. Todo ello indica que el roflumilast actúa de una forma más específica que los esteroides sobre la inflamación de la EPOC y que, en cualquier caso, sus acciones son claramente distintas.

El previsible efecto aditivo del roflumilast sobre los CI, basado en sus diferentes modos de acción, tuvo su confirmación en los resultados obtenidos con roflumilast en el subgrupo de pacientes tratado con CI de los estudios M2-111/M2-112. En estos estudios, alrededor del 60% de los pacientes tomó CI ( $\leq 2.000 \mu\text{g}$  de beclometasona o equivalente) de forma concomitante. Como ya se ha expuesto en el capítulo de resultados, la eficacia del roflumilast con relación a las exacerbaciones y el FEV<sub>1</sub> fue independiente del tratamiento con CI. Concretamente, en la subpoblación de pacientes con EPOC y bronquitis crónica tratada con CI, el roflumilast mostró una reducción de las exacerbaciones moderadas o graves del 30,2% ( $p = 0,001$ )<sup>7</sup>. La importancia de estos resultados radica en que el roflumilast parece añadir un efecto clínicamente muy relevante en pacientes ya tratados con CI.

Esta complementariedad entre el roflumilast y los CI justificaría el uso de esta asociación (junto a broncodilatadores) cuando se considere apropiado sumar ambas acciones en pacientes con alto riesgo de sufrir exacerbaciones.

#### Conclusión

El roflumilast es una nueva opción terapéutica con un mecanismo de acción antiinflamatorio, dirigida a pacientes con EPOC grave, sig-

nos de bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes. Esta población tiene evidentes necesidades médicas no cubiertas a pesar de los tratamientos actualmente disponibles para la EPOC. El roflumilast es eficaz y seguro en estos pacientes, independientemente de la toma concomitante de otros tratamientos para la EPOC, por lo que se puede utilizar de forma aditiva a otras medicaciones.

### Declaración de conflicto de intereses

El Dr. J.L. Izquierdo declara haber recibido honorarios de Almirall, Altana, AstraZéneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Faes, GSK, Novartis, Nycomed y Pfizer por conferencias y asesoría.

### Bibliografía

- Committee for Medicinal Products for Human Use. Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). London, 19 May 1999. EMEA/CPMP/EWP/562/98.
- FDA: Draft Guidance for Industry: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment, November 2007.
- Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenkroder D, Bethke TD. Roflumilast - an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:563-71.
- Soler-Cataluña J, Martínez-García MA, Sánchez L, Tordera M, Sánchez P. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
- Spencer S, Calverley PMA, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:698-702.
- Calverley PM, Sánchez-Toril F, Mclvor A, Teichmann P, Bredenkroder D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007a;176:154-61.
- Calverley PM, Martínez FJ, Goehring UM, Rennard SI. Defining patient populations in COPD: experience with roflumilast. 7th International Multidisciplinary Conference on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD7), Birmingham, UK: 30 June - 2 July, 2010. Poster 48.
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: Two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685-94.
- Fabbri LM, Calverley P, Izquierdo JL, Bundschuh D, Brose M, Martínez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: Two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.
- Hanania NA, Brose M, Larsson T, Rabe KF. Efficacy of roflumilast in patients receiving concomitant treatments for chronic obstructive pulmonary disease over 12 months. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A4435.
- Bateman ED, Calverley PM, Fabbri LM, Rabe KF, Rennard SI, Martínez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies. European Respiratory Society Annual Congress 2010, Barcelona, Spain; 18-22 September 2010. P4003.
- Izquierdo JL, Aparicio J. Roflumilast for COPD. *Drugs today*. (En prensa.)
- Gross NJ, Giembycz MA, Rennard SI. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with roflumilast, a new phosphodiesterase 4 inhibitor. *COPD*. 2010;7:141-53.
- Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud P, Carré P, Pérez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975-82.
- Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:711-7.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:271-81.
- Boswell-Smith V, Spina D. PDE4 inhibitors as potential therapeutic agents in the treatment of COPD-focus on roflumilast. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:121-9.
- Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, et al. The pre-clinical pharmacology of roflumilast: A selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:235-56.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:68-73.
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003a;361:449-56.
- Calverley P, Pauwels RA, Jones PW, Anderson JA, Vestbos J. The severity of airways obstruction as a determinant of treatment response in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1:209-18.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007b;356:775-89.
- McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med*. 1997;126:712-20.
- Izquierdo JL, MacNee W, Biermann E, Goehring UM, Mclvor RA. The PDE4 inhibitor roflumilast provides additional clinical benefit in COPD patients receiving salmeterol. The European Respiratory Society Annual Congress 2009. Vienna: September 12th-16th. Abstract 1627.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-55.
- Paggiaro PL, Foden AP. Improvements in breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with roflumilast and tiotropium. *Chest Meeting Abstracts*. 2009;136:3s.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22:672-88.
- Loppow D, Schleiss MB, Kannies F, Taube C, Jorres RA, Magnussen H. In patients with chronic bronchitis a four week trial with inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. *Respir Med*. 2001;95:115-21.
- Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297:267-79.