

# Arzneimittel im Blickpunkt

## Nr. 32/2010

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 1. September 2010

[Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de)

[www.kvb.de/Praxis/Verordnungen](http://www.kvb.de/Praxis/Verordnungen)



Foto: iStockphoto.com

### ■ **Therapieneuheit bei schwerer COPD: DAXAS<sup>®</sup> (Roflumilast)**

Durch Zulassung der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) steht mit Roflumilast (Handelsname Daxas<sup>®</sup>) ein neuer Wirkstoff zur Erhaltungstherapie bei schwerer COPD (chronic obstructive pulmonary disease) zur Verfügung.

Hierbei handelt es sich um einen Phosphodiesterase (PDE) 4 - Hemmer, einen nicht-steroidalen antiinflammatorischen Wirkstoff, der sowohl die systemische als auch die pulmonale Entzündung beeinflusst.

#### ***Wirkmechanismus***

Die PDE 4 ist das Isoenzym der Phosphodiesterase, das vorwiegend in der Lunge vorkommt und damit dort zum überwiegenden Teil den Abbau von cAMP vermittelt. Dem cyclischen Adenosinmonophosphat kommt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der COPD zu. Durch die Hemmung dieses Enzyms kommt es folglich zu einem höheren intrazellulären cAMP Spiegel, welcher zur Verminderung der COPD assoziierten Fehlfunktionen u. a. der Leukozyten, der glatten Muskelzellen an Gefäßen und Atemwegen, an Endothel- und Epithelzellen und Fibroblasten führt. Chemotaxis, Leukozyteninfiltration und Zytokinproduktion werden dadurch inhibiert und es kommt zu einem antiinflammatorischen Effekt auf die pulmonale Entzündung.

#### ***Indikation***

Das Präparat Daxas<sup>®</sup> hat die Zulassung erhalten für „die Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV1 nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.“ Diese Indikation für eine eingeschränkte Gruppe von COPD Patienten ist vor einer Verordnung genau zu überprüfen.

#### ***Nebenwirkungen***

In den klinischen Studien sind bei 16% der Patienten Nebenwirkungen aufgetreten, die häufigsten in Form von Diarrhoe, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauch- und Kopfschmerzen.

Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Daxas<sup>®</sup> mit einem erhöhten Risiko von psychiatrischen Störungen, wie Schlafstörungen, Angstzuständen, Nervosität und Depressionen verbunden ist. Seltene Fälle von suizidalem Verhalten wurden in den Zulassungsstudien beobachtet.

### **Wechselwirkungen**

Die Metabolisierung von Roflumilast erfolgt hauptsächlich über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2. Das Gesamtmaß der cAMP-Hemmung wird durch die kombinierte Wirksamkeit von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid bestimmt. Bei gleichzeitiger Gabe von klassischen CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol und Erythromycin sowie CYP1A2-Hemmern wie Fluvoxamin kommt es zu einer Wirkverstärkung von Roflumilast.

Zusammen mit Enzyminduktoren wie Rifampicin kann es zu reduzierter Wirkung kommen. Theophyllin führt zu einer leicht erhöhten Hemmung. Ein orales Kontrazeptivum (Gestagen und Ethinylestradiol) bewirkt eine 17% höhere Hemmung des Abbaus von Roflumilast und somit eine stärkere Wirksamkeit (genaue Angaben siehe auch [Fachinformation](#) & [EPAR](#)).

### **Klinische Wirksamkeit**

Die vier eingereichten Zulassungsstudien belegen keine Änderung in harten klinischen Endpunkten wie Mortalität oder schwere Exazerbationen. Als primärer Endpunkt wurde die Änderung des Lungenfunktionswertes der Einsekundenkapazität (FEV1) untersucht und zusätzlich wurde in zwei Studien die Exazerbationsrate als primärer Endpunkt herangezogen.

Die Anzahl der Exazerbationen war zwar in der gepoolten Auswertung dieser zwei Zulassungsstudien für die klinische Wirksamkeit (AURA & HERMES) statistisch signifikant niedriger, wobei sich diese Tatsache aber primär auf die statistische Signifikanz hinsichtlich moderater Exazerbationen zurückführen lässt (definiert als Notwendigkeit für eine orale oder parenterale Behandlung mit Kortikosteroiden). In der Anzahl schwerer Exazerbationen (definiert durch Krankenhauseinweisungen bzw. Tod) zeigte sich kein Unterschied.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wird zudem dadurch erschwert, dass eine Ko-Medikation in Form von Beta-Sympathomimetika (kurz und langwirksam) und/oder Anticholinergika (kurz und langwirksam) erlaubt waren, Inhalative Glukocortikoide (ICS) oder Theophyllin jedoch nicht.

### **Nutzen-Risiko-Analyse**

Die Nutzen-Risiko-Bewertung durch die EMA ergab, dass der neue Wirkansatz dieser Substanz eine zusätzliche Möglichkeit für die ergänzende Behandlung für Patienten mit schwerer COPD bietet, welche trotz Therapie symptomatisch sind. Der Effekt auf den primären Endpunkt FEV1 wird, trotz der statistischen Signifikanz, als nur mäßig eingestuft. In dieser Bewertung wird bemängelt, dass die Studien nicht unter standardisierter Begleitmedikation durchgeführt wurden. Zusätzlich wird kritisiert, dass die vorgelegten Studien die First-Line-Therapie mit LABA und ICS nicht berücksichtigt haben. Auf Anforderung des CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) hat sich der Bewerber verpflichtet, eine kontrollierte Studie zu Roflumilast als „Add-On“ Therapie dahingehend durchzuführen. Ebenso ist eine Langzeitstudie hinsichtlich der Risiken und Nebenwirkungen gefordert.

Die Experten kamen zu der Übereinstimmung, dass die klinische Relevanz aufgrund der Daten schwierig zu beurteilen sei, da kein Vergleich zur First-Line-Therapie angestellt wurde. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung kam ein Teil der Expertengruppe jedoch zu der Ansicht, dass der in einer

kleinen Subgruppe von Patienten gezeigte Effekt auf den Parameter FEV1 und die geringere Anzahl von Exazerbationen bei schwerer und sehr schwerer COPD nicht unbedeutend sei.

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat die Zulassung bisher mit dem Hinweis auf mangelnde Daten abgelehnt.

### **Studieninformationen: Im EPAR liegen die Daten aus vier klinischen Studien vor**

#### **AURA und HERMES (Calverley PM et al.; 2009):**

- zwei Ein-Jahres-Studien: randomisiert, doppelblind, kontrolliert gegen Placebo
- eingeschlossen wurden Patienten mit schwerer COPD und Exazerbationen in der Anamnese. Die Patienten erhielten entweder 500µg Roflumilast bzw. Placebo. Eine zusätzliche Medikation mit kurz- und langwirksamen Betasympathomimetika und/oder kurzwirksamen Anticholinergika wurde akzeptiert; es waren jedoch keine ICS oder langwirksamen Anticholinergika in der Co-Medikation erlaubt (diese wurden ggf. bei Studienbeginn abgesetzt). Es erstaunt ein wenig, dass dies durch die Ethikkommission genehmigt worden ist. Die vierwöchige Run-In Phase war einfach verblindet. Alle Patienten erhielten Placebo, jedoch wussten nur die Studienleiter darüber Bescheid.
- die beiden Studien wurden nach gleichem Protokoll durchgeführt, jedoch gab es Unterschiede in der Studienpopulation: während in der HERMES- Studie 23% Teilnehmer asiatischer Herkunft waren, betrug der Anteil in der AURA- Studie 1%.
- als primärer Endpunkt wurden die Änderung der Einsekundenkapazität (FEV1) und die Exazerbationsrate bestimmt
- sekundäre Endpunkte waren: u. a. weitere Lungenfunktionsparameter, die Zeit bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache, C-reaktives Protein, Lebensqualität (Fragebögen: ITD, EQ-5D,..)

### **Statistik**

Die Auswertung erfolgte nach der Intention-to-treat Methode (ITT); die Studien wurden sowohl für sich als auch in einer gepoolten Analyse ausgewertet. Die Exazerbationsraten waren in beiden Studien gering und die Power nicht ausreichend, um einen Unterschied feststellen zu können. Die geschätzten Exazerbationsraten basieren auf der Berechnung nach dem Poisson Regression Model.

## Ergebnisse und Diskussion

<b>Gepoolte Analyse AURA und HERMES</b>			
	<b>Roflumilast</b>	<b>Placebo</b>	<b>Roflumilast vs. Placebo</b>
<b>Änderung der FEV1 (präbronchodilatiert)</b>	40 (6)	-9 (5)	CI 95%: 35-6); <b>p&lt;0,0001</b>
<b>Schwere Exazerbationen (Durchschnitt pro Patient pro Jahr (95% CI))*</b>	0,12 (0,10-0,16) n=157	0,15 (0,12-0,19) n=198	RR 0,82 (0,63-1,06) p=0,1334 <b>n. s.</b>
<b>Moderate Exazerbationen (Durchschnitt pro Patient pro Jahr (95% CI))*</b>	0,99 (0,91-1,08) n=624	1,19 (1,10-1,29) n=723	RR 0,83 (0,75-0,92) <b>p=0,0007</b>
<b>Lebensqualitätsmessung:- (Euroqol 5-dimension Fragebogen)</b>	0,0072 (0,0043) n=1470	0,0049 (0,0042) n=1504	CI 95%: -0,0083 bis 0,0129) p=0,6712 <b>n. s.</b>

Die Angaben sind Mittelwerte (Standardabweichung) bzw. Relatives Risiko (RR) (CI 95%) ; p<0,05 statistisch signifikant;

n. s.: nicht signifikant

\*) Die geschätzten Exazerbationsraten basierten auf der Berechnung des Poisson Regression Modells. Die Exazerbationsraten waren in beiden Studien zu gering, um einen Unterschied feststellen zu können.

- der primäre Endpunkt, eine statistisch signifikante Verbesserung der Einsekundenkapazität FEV1, wurde in beiden Studien erreicht. Die Exazerbationsrate insgesamt war statistisch signifikant, was jedoch auf die Anzahl leichter bis moderater Exazerbationen zurückzuführen ist. In der Anzahl schwerer Exazerbationen ergab sich kein signifikanter Unterschied.
- die Studien Abbruchquote war in beiden Studien jeweils im Roflumilast-Arm leicht erhöht: AURA: 35% zu 31%; HERMES 32% zu 31%; innerhalb der ersten 12 Wochen war sie jedoch deutlich größer: 8% gegenüber 3% unter Placebo
- die Number needed to treat (NNT) liegt bei 5, d. h. fünf Patienten müssten ein Jahr mit Roflumilast behandelt werden, damit einer von ihnen eine milde/leichte Exazerbation weniger erleidet

### Anmerkung

Eine vorangegangene Studie, die an 1513 Patienten mit schwerer stabiler COPD durchgeführt wurde und in der die gleichzeitige Medikation mit ICS und kurz-wirksamer Anticholinergika sowie die Behandlung mit Salbutamol für den Bedarfsfall akzeptiert waren, zeigte ebenfalls eine leichte, aber signifikante Verbesserung von Lungenfunktionsparametern (FEV 1 prä- und post-bronchodilatiert), jedoch ohne Änderung der Exazerbationsrate und des Gesundheitsstatus (Calverley PM et al., 2007).

**EOS und HELIOS (Fabri LM et al., 2009)**

- zwei 6-Monats-Studien: randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert gegen Salmeterol bzw. Tiotropium
- die Studienteilnehmer erhielten 500µg Roflumilast zusätzlich zu entweder Salmeterol oder Tiotropium
- eingeschlossen wurden Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die nicht notwendigerweise Exazerbationen in der Anamnese hatten. Neben Salmeterol bzw. Tiotropium war, ausgenommen kurzwirksamer Beta-Sympathomimetika, keine Begleitmedikation erlaubt.
- als primärer Endpunkt wurde auch hier die FEV1 (Prä-Bronchodilatation) untersucht
- sekundäre Endpunkte waren u. a. die Exazerbationsrate, die Messung von Lebensqualität sowie der Einsatz von Notfall-Medikation

**Ergebnisse und Diskussion:**

	EOS			HELIOS		
	<b>Salmeterol + Roflumilast (Salm+Rofl)</b>	<b>Salmeterol + Placebo (Salm+Plac)</b>	<b>Salm+Rof versus Salm+Plac</b>	<b>Tiotropium + Roflumilast</b>	<b>Tiotropium + Placebo</b>	<b>Tiotr + Rofl versus Tiotr+Plac</b>
<b>Änderung in FEV1 (Primärer EP)</b>	39 (9) n=456	-10 (9) n=463	CI 95%: 27-71 <b>P&lt;0,0001</b>	65 (12) n=365	-16 (12) n=364	CI 95%: 51 bis 110; <b>P&lt;0,0001</b>
<b>Exazerbationen jeglichen Schweregrades (Durchschnitt pro Patient pro Jahr (95% CI))</b>	1,9 (1,5 – 2,5) n=131	2,4 (1,9-3,1) n=159	RR 0,79 (0,58 – 1,08) p=0,1408 <b>n. s.</b>	1,81 (1,3 – 2,5)	2,2 (1,7-2,9) n=112	RR 0,84 (0,57-1,23) p=0,3573 <b>n. s.</b>

Die Angaben sind Mittelwerte (Standardabweichung) bzw. Relatives Risiko (RR) (KI 95%), p<0,05 statistisch signifikant, n. s.: nicht signifikant

- der Bedarf an Notfall-Medikation (bezogen auf die Anzahl der Hübe kurzwirksamer Bronchodilatoren) war nicht signifikant unterschiedlich in der Salmeterol Studie (EOS) im Vergleich zu Placebo: Unterschiede Hübe: -0,09 (-0,28 bis 0,11); p=0,3689. In der Tiotropium Studie (HELIOS) war dieser signifikant erniedrigt: -0,56 (-0,80 bis -0,23); p=0,004
- es ergaben sich zusätzlich signifikante Unterschiede in der HELIOS Studie (Tiotropium + Roflumilast) für Lebensqualitätsparameter (TDI Focal Score und SOBQ)

Die Ergebnisse weisen in harten Endpunkten wie Mortalität und Anzahl von Exazerbationen (Morbidität) keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Lediglich die Verbesserung von Lungenfunktionsparametern VEF1 und FVC zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Auch in diesen beiden Studien fehlt der Vergleich zur leitliniengerechten Gabe von ICS.

### **FAZIT**

- Roflumilast (Daxas<sup>®</sup>), ein PDE 4 Inhibitor, wurde durch die EMA in der Dauertherapie begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV1 nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, zugelassen.
- Die klinische Wirksamkeit zeigte sich in einer statistisch signifikanten Verbesserung des Lungenfunktionsparameters FEV 1, der als primärer Endpunkt untersucht wurde. In harten klinischen Endpunktdaten wie Mortalität oder Krankenhauseinweisungen durch schwere Exazerbationen zeigten sich keine Unterschiede. Zwei Studien konnten eine statistisch signifikante Verbesserung in der Anzahl leichter bis moderater Exazerbationen zeigen. Der Effekt ist als mäßig einzuschätzen (vgl. EPAR).
- Die Metabolisierung von Roflumilast erfolgt hauptsächlich über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2. Wechselwirkungen sind daher zu beachten.
- Nebenwirkungen traten bei 16% der Studienteilnehmer auf, die häufigsten in Form von Diarrhoe, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauch- und Kopfschmerzen. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Daxas<sup>®</sup> mit einem erhöhten Risiko von psychiatrischen Störungen verbunden ist. Seltene Fälle von suizidalem Verhalten wurden in den Zulassungsstudien beobachtet.
- Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit und Daten im Vergleich zu ICS fehlen (entsprechende kontrollierte Studien wurden durch die EMA gefordert).
- Aufgrund der vorliegenden, wenig überzeugenden Datenlage und der Tagestherapiekosten von 1,90 € (zum Vergleich: Tiotropium 2,12 €; Salmeterol 2,08-4.16 €) stellt Daxas<sup>®</sup> lediglich bei einer kleinen Subgruppe der COPD Patienten einen zusätzlichen Therapieansatz dar. Der Einsatz erfordert ein Abwägen zwischen dem Zusatznutzen durch Roflumilast und dem Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen.

Hilfe erhalten Sie auch von unserem **Service-Telefon Verordnung unter 0 18 05 / 90 92 90 – 30\***

\*14 Cent pro Minute für Anrufe aus dem deutschen Festnetz, abweichende Preise aus Mobilfunknetzen

## Literatur:

- <sup>1</sup> 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 176(2): 154-61 (2007)
- <sup>2</sup> 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 374(9691): 685-94 (2009)
- <sup>3</sup> European Medicines Agency. Assessment report for Daxas abrufbar unter [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001179/human\\_med\\_001363.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001179/human_med_001363.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) download am 09.08.2010
- <sup>4</sup> DAXAS Fachinformation Stand Juli 2010 abrufbar unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) download am 09.08.2010
- <sup>5</sup> Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF; 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 374(9691): 695-703 (2009)
- <sup>6</sup> National prescribing center: Roflumilast in COPD abrufbar unter <http://www.npci.org.uk/blog/?p=813> download am 09.08.2010