

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

Roflumilast



Roflumilast zeigt zwar gegenüber Placebo bei schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eine statistisch signifikante Verbesserung bei der Einsekundenkapazität FEV₁ und Verringerung des Exazerbationsrisikos, jedoch waren die Effekte nicht groß genug, um sie als klinisch relevant zu bezeichnen. Sie wurden an Patienten erhoben, die überwiegend keine regelmäßige Basistherapie mit langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) erhielten. Die Wirksamkeit wurde nicht gegenüber der Standardtherapie LABA/inhalative Kortikosteroide (ICS) nachgewiesen.

Indikation

Zugelassen zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bronchodilatoren sind die Basisedikamente zur Behandlung der Beschwerden bei COPD. Die Wahl zwischen Anticholinergika und Beta-2-Agonisten hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen ab. Langwirksame Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten und das Anticholinergikum Tiotropium) sind effektiver und einfacher anzuwenden als kurzwirksame, aber auch teurer (1).
- Ab dem Schweregrad II (Atemwegsobstruktion bei gleichzeitiger moderater FEV₁-Verminderung mit FEV₁-Werten zwischen 50 % und weniger als 80 % des Sollwertes) gehört die Gabe eines oder mehrerer langwirksamer inhalativer Bronchodilatoren (LABA und/oder Anticholinergika) zur Standardtherapie der COPD (1).
- Für Patienten mit schwerer oder sehr schwerer COPD (FEV₁ < 50 % vom Sollwert) und rezidivierenden Exazerbationen wird in Leitlinien Dauertherapie mit ICS zusätzlich zu langwirkenden Bronchodilatoren empfohlen (2;3).
- Roflumilast bessert zwar bei Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis, die ein erhöhtes Exazerbationsrisiko haben und nicht standardgemäß behandelt werden, gegenüber Placebo die Lungenfunktion und senkt die Exazerbationsrate, der therapeutische Stellenwert lässt sich aber anhand der bisher vorliegenden Daten nicht erkennen. Zudem ist ein klinisch relevanter Zusatznutzen von Roflumilast insbesondere gegenüber der bei schweren COPD-Stadien standardgemäßen Kombination aus langwirkenden Bronchodilatoren plus inhalativen Kortikosteroiden nicht zu beurteilen, da in den vorliegenden Studien die Standardtherapie nicht fortgeführt wurde.
- Gewichtsverlust unter Roflumilast war eine der Hauptnebenwirkungen in den Zulassungsstudien. Da Untergewicht bei fortgeschrittener COPD nicht selten vorkommt („pulmonale Kachexie“) und einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellt, sollten Patienten mit dieser Konstellation eine Therapie mit Roflumilast nach derzeitigem Kenntnisstand nicht erhalten.
- Nach Vorgaben der europäischen Arzneimittelbehörde EMA müssen im Rahmen der Vermarktung von Roflumilast die verordnenden Ärzte spezielles Schulungsmaterial und Patienten eine Informations-

karte erhalten, die unter anderem die Aufmerksamkeit für eine mögliche Suizidalität erhöhen sollen (4).

- Ob die einmal tägliche Gabe von Roflumilast bei Patienten mit mäßiger Therapieadhärenz von Vorteil

ist, kann erst die klinische Praxis zeigen. Bisherige Studien haben für die einmal tägliche Gabe eines Arzneimittels versus einer zweimal täglichen Applikation keinen konsistenten Nachweis für verbesserte klinische Ergebnisse erbracht (5;6).

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben in µg ¹	Dosis (µg/Tag) ²	Kosten pro Jahr [€] ^{3, 4}
Phosphodiesterase-4(PDE-4)-Inhibitor				
Roflumilast	Daxas® 500 µg Filmtabletten	500	1 x 500	538,50
LABA				
Indacaterol	Onbrez® Breezhaler® 150 µg, 300 µg, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	150	1 x 150 1 x 300	497,25 685,39
Indacaterol	Hirobriz® Breezhaler® 150 µg, 300 µg, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	150	1 x 150 1 x 300	512,82 753,89
Formoterol	Generikum, 12 µg/Dosis Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	24	1–2 x 12 ⁵ 2 x 24 ⁵	146,85 – 293,70 587,41
Salmeterol	Serevent® Diskus® 50 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	100	2 x 50 2 x 100	350,70 701,41
Anticholinergikum				
Tiotropium	Spiriva® 18 µg, Kapsel mit Inhalationspulver	18	1 x 18	657,00
ICS				
Beclometason	Generikum, 200 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation, 400 µg/Dosis, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	800	2 x 200 2 x 400	109,04 209,29
Budesonid	Pulmicort® Turbohaler® 200 µg/Dosis, 400 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	800	2 x 200 2 x 400	105,92 192,72
Budesonid	Generikum, 200 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	800	2 x 200 2 x 400	73,24 146,49
Fluticason	Flutide® forte 500 Diskus®, Pulver zur Inhalation	600	2 x 500	382,28
LABA + ICS (Kombinationspräparate)				
Budesonid/ Formoterol	Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/Dosis, 320/9 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation	24 ⁶	4 x 160/4,5 ^{6,7} 2 x 320/9 ^{6,8}	596,78 888,90
Salmeterol/ Fluticason	Viani® forte 50 µg/500 µg Diskus®, Pulver zur Inhalation atmadisc® forte 50 µg/500 µg Diskus®, Pulver zur Inhalation	100 ⁹	2 x 50/500	883,46 883,46
Salmeterol/ Fluticason	Seretide® 50 µg/500 µg Diskus®, Inhalationspulver ¹⁰	100 ⁹	2 x 50/500	874,54

Stand Lauertaxe: 15.07.2011

¹Nach (7) außer Beclometason Pulver nach persönlicher Mitteilung Dr. A. Zawinell, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIÖ), 28.01.2011; ²Dosierung gemäß Fachinformation; ³Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴Kosten inkl. Inhalationsgerät; ⁵bezogen auf Formoterolhemifumarat; ⁶bezogen auf Formoterolfumaratdihydrat; ⁷Einzel dosis Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/Dosis entspricht Turbohaler-Monopräparaten mit 200 µg Budesonid bzw. 6 µg Formoterolhemifumarat; ⁸Einzel dosis Symbicort® Turbohaler® 320/9 µg/Dosis entspricht Turbohaler-Monopräparaten mit 400 µg Budesonid bzw. 12 µg Formoterolhemifumarat; ⁹bezogen auf Salmeterol; ¹⁰Import des Originalpräparates (Viani®).

In der Kostentabelle wurde nur die Darreichungsform Pulver zur Inhalation dargestellt. Zur Behandlung der COPD stehen weitere Darreichungsformen sowie weitere langwirksame Bronchodilatoren (z. B. Ipratropiumbromid) zur Behandlung der COPD zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wirkungsweise

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase-4(PDE-4)-Inhibitor, eine nichtsteroidale, antiinflammatorisch wirksame Substanz, die sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst. In strukturellen und inflammatorischen Zellen, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese der COPD spielen, stellt die PDE 4 eines der wichtigsten Enzyme für den Abbau von cAMP dar. Roflumilast inhibiert mit vergleichbarer Potenz die Splicingvarianten PDE-4A,

-4B und -4D im nanomolaren Bereich, seine Affinität zur Splicingvariante PDE-4C ist dagegen etwa 5- bis 10-fach geringer. Dieser Wirkmechanismus und die Selektivität treffen genauso auf den Hauptmetaboliten Roflumilast-N-Oxid zu. Bei COPD-Patienten reduziert Roflumilast die Neutrophilen im Sputum. Außerdem vermindert Roflumilast den Einstrom von Neutrophilen und Eosinophilen in die Atemwege gesunder Probanden nach einer Endotoxin-Provokation (4;8).

Wirksamkeit

In zwei für die Zulassung entscheidenden, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien wurden folgende Patienten eingeschlossen: ≥ 40 Jahre, FEV₁ (Post-Bronchodilatation) ≤ 50 % vom Soll, FEV₁/FVC-Rate ≤ 70 %, mit chronischer Bronchitis, ≥ 1 Exazerbation im vorangegangenen Jahr. Sie erhielten Roflumilast 500 µg/Tag oder Placebo über 52 Wochen. Die begleitende Einnahme kurz-, sowie langwirksamer Beta-2-Sympathikomimetika (LABA) oder kurzwirksamer Anticholinergika war erlaubt. Die Einnahme inhalativer (ICS) oder oraler Glukokortikosteroide war nur zur Behandlung von Exazerbationen erlaubt. Primäre Endpunkte waren die Veränderung der FEV₁ (Prä-Bronchodilatation) sowie die Anzahl von moderaten/schweren Exazerbationen. Die gepoolten Daten der ITT-Popula-

tion zeigten einen mittleren FEV₁-Ausgangswert von 1014 ml. Unter Roflumilast (n = 1475) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der FEV₁ im Vergleich zu Placebo (n = 1511). Die mittlere Differenz betrug 48 ml (95 % Konfidenzintervall [CI]: 35–62; p < 0,0001). Unter Roflumilast (n = 1537) lag die mittlere Rate der COPD-Exazerbationen bei 1,14; unter Placebo (n = 1554) bei 1,37 (RR = 0,83; 95 % CI: 0,75–0,92; p = 0,0003). Dieser Effekt war bei Patienten mit gehäuften Exazerbationen in der Vorgeschichte ausgeprägter. In vier supportiven Studien mit anderen Einschlusskriterien (z. B. auch Patienten mit moderater COPD, ohne chronische Bronchitis) führte Roflumilast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der FEV₁, nicht aber der Exazerbationsraten (4).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (4;8)*

- Kontraindikationen
 - Überempfindlichkeit gegen Roflumilast oder einen der sonstigen Bestandteile.
 - Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B oder C).
- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
 - Die Therapie sollte beendet/nicht begonnen werden bei: unerklärlichem/bedeutsamem Gewichtsverlust, schweren Immunopathien und akuten Infektionserkrankungen, Krebserkrankungen, Patienten mit Immunsuppressiva. Nicht empfohlen bei: Herzinsuffizienz (NYHA Grad 3, 4), Depression mit Suizidgedanken/-versuchen in Anamnese, als Begleitmedikation mit Theophyllin.
- Wechselwirkungen
 - Roflumilast wird durch CYP-3A4 und -1A2 zu Roflumilast-N-Oxid (hemmt ebenfalls PDE-4) metabolisiert. Eine Abbauehemmung durch Inhibitoren wie Fluvoxamin, Cimetidin und Enoxacin erhöht die PDE-4-Hemmung und könnte zu Unverträglichkeit führen. Starke CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin reduzieren die PDE-4-Hemmung. Daher könnten starke Cytochrom-P450-Induktoren (z. B. Carbamazepin) die Effektivität von Roflumilast reduzieren.

*Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Nebenwirkungen	
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gewichtsverlust, Appetitminderung, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen
gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Überempfindlichkeit, Angstzustände, Tremor, Schwindel, Benommenheit, Palpitationen, Gastritis, Erbrechen, Reflux, Ausschlag, Muskelkrämpfe und -schwäche, Rückenschmerzen, Asthenie, Müdigkeit
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Gynäkomastie, Depression, Nervosität, Geschmacksstörung, Infektion Respirationstrakt, Blut im Stuhl, Obstipation, Urtikaria, Erhöhung von γ -GT, GOT, CK

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahren: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Es gibt keine relevante Anwendung in der pädiatrischen Population (< 18 Jahre).
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A): Die klinischen Daten bei dieser Patientengruppe sind nicht ausreichend, um Aussagen über eine Dosisanpassung zu treffen. Die Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C): Sollte nicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet. Sollte während der Schwangerschaft sowie von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Literatur

1. Deutsche Atemwegsliga: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenerkrankung (COPD) (Stand 2007). <http://www.atemwegsliga.de/download/COPD-Leitlinie.pdf>. Zuletzt geprüft: 26. Juni 2011.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. MCR VISION, Inc. Updated 2007: <http://www.goldcopd.dk/docs/goldwork-07.pdf>. Zuletzt geprüft: 26. Juni 2011.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie COPD. Version 1.7: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf. Berlin, April 2011. Zuletzt geprüft: 26. Juni 2011.
4. EMA: Daxas®: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/0011179/WC500095213.pdf. Stand: 22. April 2010. Zuletzt geprüft: 26. Juni 2011.
5. Gorenov V, Schönemark MP, Hagen A: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. 1. Aufl.; Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 65. Köln: DIMDI, 2007.
6. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al.: Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev 2008; Issue 2: CD000011.
7. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Berlin: DIMDI, 2011.
8. Nycomed: Fachinformation "Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten". Stand: Mai 2011.