

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DO MEDICAMENTO

DCI – Roflumilaste

| N.º Registo | Nome Comercial | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem | Titular de AIM |
|-------------|----------------|------------------------------------------------|----------------|
| 5314232 | Daxas | 30 Comprimidos revestidos por película, 500 µg | AstraZeneca AB |
| 5750112 | Daxas | 28 Comprimidos, 250 µg | AstraZeneca AB |

Data de autorização: 26/04/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 5.1.3.3 - Outros anti-inflamatórios

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave (FEV₁ pós-broncodilatador inferior a 50% do previsto) associada a bronquite crónica em doentes adultos com historial de exacerbações frequentes como complemento do tratamento broncodilatador.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave (FEV₁ pós-broncodilatador inferior a 50% do previsto) associada a bronquite crónica, como complemento do tratamento broncodilatador, em doentes adultos que tenham tido pelo menos 2 exacerbações nos últimos 12 meses apesar de medicados com terapêutica broncodilatadora otimizada (terapêutica tripla com um antagonista muscarínico de ação longa, beta2 agonista de longa duração, e corticosteroides inalados).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado menor do roflumilaste no tratamento de doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica grave associada a bronquite crónica em doentes adultos que cumpram cumulativamente os seguintes critérios:

- Doença grave definida como um VEF₁ pós-broncodilatador inferior a 50% do previsto;
- Tenha tido pelo menos 2 exacerbações nos últimos 12 meses apesar de medicado com terapêutica broncodilatadora otimizada (terapêutica tripla com um antagonista muscarínico de ação longa, beta2 agonista de longa duração, e corticosteroides inalados).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade associados à introdução do medicamento Daxas no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados

aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

| | |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Propriedades farmacológicas | <p>O roflumilaste é um inibidor da PDE4, uma substância ativa anti-inflamatória não-esteróide concebida para combater a inflamação sistémica e pulmonar associada à DPOC. O mecanismo de ação consiste na inibição da PDE4, uma enzima metabolizadora importante da adenosina monofosfatase cíclica (cAMP) localizada em células estruturais e inflamatórias importantes para a patogénese da DPOC. O roflumilaste inibe as variantes de <i>splicing</i> PDE4A, 4B e 4D com potência similar no intervalo nanomolar. A afinidade para as variantes de <i>splicing</i> PDE4C é 5 a 10 vezes inferior. Este mecanismo de ação e a seletividade também se aplicam ao N-óxido roflumilaste, o principal metabolito ativo de roflumilaste.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p> |
| Adequação das apresentações à posologia | <p>Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.</p> |
| Enquadramento legal | <p>Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho, na sua redação atual.</p> |
| Comparador selecionado | <p>Terapêutica broncodilatadora otimizada (terapêutica tripla com um antagonista muscarínico de ação longa, beta2 agonista de longa duração, e corticosteróides inalados)</p> |
| Valor terapêutico acrescentado | <p>Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado menor do roflumilaste no tratamento de doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica grave associada a bronquite crónica em doentes adultos que cumpram cumulativamente os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Doença grave definida como um VEF1 pós-broncodilatador inferior a 50% do previsto;• Tenha tido pelo menos 2 exacerbações nos últimos 12 meses apesar de medicado com terapêutica broncodilatadora otimizada (terapêutica tripla com um antagonista muscarínico de ação longa, beta2 agonista de longa duração, e corticosteróides inalados). <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dois estudos randomizados, em dupla ocultação, que compararam roflumilaste adicionado a uma combinação fixa de beta-agonista de longa duração e |

| | |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>corticosteroides inalados, e, na maioria dos doentes, um antagonista muscarínico de ação longa, com placebo adicionado a uma combinação fixa de beta-agonista de longa duração e corticosteroides inalados, e, na maioria dos doentes, um antagonista muscarínico de ação longa, em doentes com o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crónica moderada a grave, e uma história de pelo menos duas exacerbações no último ano, não mostrou diferenças na taxa de exacerbações moderadas/grave;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma análise de síntese incluindo os dois estudos mostrou que o roflumilaste esteve associado a uma menor taxa de exacerbações moderadas/graves (<i>rate ratio</i> 0,897; IC95% 0,817 a 0,986; $p=0,024$); • Por <i>outcome</i>, o roflumilaste mostrou ser superior, em relação ao comparador, no que diz respeito a hospitalização por exacerbações, taxa anual de exacerbações moderada/grave; e foi inferior em relação ao número de eventos adversos, interrupção do tratamento por eventos adversos, perda de peso, e intolerância gastrointestinal (diarreia); • O roflumilaste esteve associado a uma maior proporção de perda de peso e sintomas gastrointestinais que podem conduzir a interrupção do tratamento. |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Termos de comparação</p> | <p>Roflumilaste comprimidos de 500 mcg em toma única diária vs Terapêutica broncodilatadora otimizada (terapêutica tripla com um antagonista muscarínico de ação longa, beta2 agonista de longa duração, e corticosteroides inalados)</p> |
| <p>Tipo de análise</p> | <p>Análise de custo-efetividade</p> |
| <p>Vantagem económica</p> | <p>De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a comparticipação do medicamento.</p> |

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Daxas
2. Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri L, Martinez F, Vogelmeier C, *et al.* FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *European Respiratory Journal* 2013;42(5):1391-401.

3. Bárbara C *et al.* Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(3):96-105.
4. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, *et al.* Roflumilast with long-acting β 2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *The European respiratory journal* 2011;38(3):553-60.
5. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, *et al.* Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet (London, England)* 2009;374(9691):685-94.
6. Calverley P. Current Drug Treatment, Chronic and Acute. *Clin Chest Med* 2014;35:177-189.
7. Daubin C, Parienti J, Vabret A, Ramakers M, Fradin S, Terzi N, *et al.* Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. *BMC infectious diseases* 2008;8(1):145.
8. Detournay B, Pribil C, Fournier M, Housset B, Huchon G, Huas D, *et al.* The SCOPE Study: Health Care Consumption Related to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in France. *Value in Health* 2004;7(2):168-74.
9. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, *et al.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137(5):1091-7.
10. European Respiratory Society. *European Lung White Book.* 2013.
11. Fink JB, Colice GL, Hodder R. Inhaler Devices for Patients with COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2013;10:523-535.
12. Hanania NA, Calverley PM, Dransfield MT, *et al.* Pooled subpopulation analyses of the effects of roflumilast on exacerbations and lung function in COPD. *Respir Med* 2014;108(2):366-75.
13. Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, *et al.* Risk of COPD From Exposure to Biomass Smoke: A Meta-analysis. *Chest Journal* 2010;138(1):20-31.
14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, *et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2010;363(12):1128-38
15. GOLD, 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Retirado de: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Acedido em: Junho 2017].
16. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, *et al.* Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
17. Mannino D, Buist A. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet.* 2007;370(9589):765-773.
18. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, *et al.* Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015;385(9971):857-66.
19. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, *et al.* Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5):559-67.
20. Masa J, Sobradillo V, Jiménez-Ruiz C, Fernández-Fau L, Viejo J, Miravittles M. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Estimation from a population-based study. *Arch Bronconeumol* 2004;40(2):72-9.
21. NICE, 2010. Nice clinical guideline 101: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Retirado de: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101> [Acedido em: Junho, 2017].
22. Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, 2013. Retirado de: http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/Relatorio_ONDR_2013.pdf [Acedido em: Junho, 2017].
23. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias, 2012-2016, DGS, retirado de: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi17lrl3qHSAhUFJ5oKHRkYBggQFggaMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.dgs.pt%2Fdocumentos-e-publicacoes%2Fprograma-nacional-para-as-doencas-respiratorias-2012-2016-pdf.aspx&usq=AFQjCNG-2FtDhceHQqWEN_fm9Znk16krMQ&bvm=bv.147448319,d.bGs [Acedido em: Junho, 2017].

-
27. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
 28. Rennard SI, Martinez FJ, Rabe KF, et al. Effects of roflumilast in COPD patients receiving inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist fixed-dose combination: RE(2)SPOND rationale and study design. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1921-8.
 29. Resumo das características do medicamento Daxas. Retirado de: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010070580352/anx_80352_pt.pdf [Acedido em: Junho, 2017].
 30. Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2002;346:988-994.
 31. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, Higgins V. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respiratory medicine* 2014.
 32. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Fact Sheet 315. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/> 2013.
 33. Wouters E. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respiratory medicine* 2003;97:S3-S14.