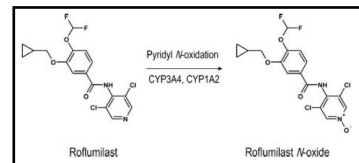


Roflumilast (Daxas^{MD})

Introduction

Le 23 novembre 2010, le roflumilast (Daxas^{MD}), un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase-4 (PDE-4), a reçu un avis de conformité de Santé Canada⁽¹⁾. Pris de façon orale à raison de 500µg une fois par jour, il s'agit d'une thérapie d'appoint pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique sévère (MPOC) associée à la bronchite chronique chez les patients adultes ayant des antécédents d'exacerbations fréquentes. Cette molécule représente une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de la MPOC et vise à supprimer l'inflammation, à réduire la fréquence et la gravité des exacerbations aiguës et ainsi espérer à modifier l'évolution de la maladie. Cette infolettre est une occasion pour les professionnels de la santé de se familiariser avec les données précliniques et cliniques, la pharmacologie, l'efficacité clinique et la sécurité du roflumilast connus à ce jour.



Mécanisme d'action

L'inflammation chronique dans la MPOC est caractérisée par une augmentation des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes T dans les voies respiratoires. La PDE est une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et de la guanine monophosphate cyclique (GMPc) dans la majorité des cellules inflammatoires. La PDE-4 est une cible thérapeutique potentielle dans les maladies respiratoires car son inhibition bloque spécifiquement l'hydrolyse de l'AMPc conduisant ainsi à la suppression de l'activité pro-inflammatoire dans les muscles lisses bronchiques⁽²⁾.

Efficacité clinique

L'efficacité et l'innocuité du roflumilast ont été évaluées par 6 études randomisées contrôlées par placebo variant entre 6 et 12 mois et totalisant 7453 patients. Les patients de ces études devaient être âgés d'au moins 40 ans, être des fumeurs actifs ou ex-fumeur (≤ 12 mois) avec une exposition ≥ 10 paquets-années et avoir un diagnostic de MPOC avec un volume expiratoire maximal (VEMS) prédit ≤ 50 %. Le VEMS pré et post-bronchodilatation représentait l'objectif primaire d'efficacité avec le taux d'exacerbations modérées à sévères comme mesure secondaire. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter.

Une 1^{ère} étude (M2-107) randomisée à double insu a comparé la réponse de 2 doses de roflumilast au placebo. Après 24 semaines, une amélioration plus marquée et significative du VEMS était observée avec la dose de 500µg vs 250µg (97ml vs 74ml, p < 0,0001). Cependant, le taux d'exacerbations et la qualité de vie des patients n'ont pas été affectés significativement pas le roflumilast⁽³⁾.

Deux études pivots (M2-111 et M2-112) d'une durée de douze mois ont permis d'évaluer l'utilisation du roflumilast (500µg vs placebo) chez 2690 patients. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) étaient utilisés chez 61% des patients. Le roflumilast améliorait le VEMS

Caractéristiques du Roflumilast⁸	
Indication	Thérapie d'appoint en traitement d'entretien de la MPOC sévère associée à la bronchite chronique chez les adultes ayant des exacerbations fréquentes Non indiqué en traitement de secours
Mécanisme	Inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase 4 (A-B-C-D)
Posologie et voie d'administration	500µg oral une fois par jour Non affecté par la nourriture ou le tabagisme Pas d'ajustement en insuffisance rénale > 10ml/min
Métabolisme	Roflumilast métabolisé par les CYP 3A4 et 1A2 Métabolite N-oxide (90 % de l'efficacité du roflumilast) Métabolite métabolisé par les CYP 3A4 et 2C19
Interactions	Pas d'interaction cliniquement significative sauf avec la fluvoxamine et la rifampicine Peu d'expérience clinique donc prudence avec les inducteurs ou inhibiteurs du 3A4
Début d'action	Jusqu'à 4 semaines
Effets indésirables	Diarrhées, Nausées, Perte de poids, Douleurs abdominales, Céphalées, Perturbation du sommeil
Grossesse/Allaitement	Utilisation non-suggérée car aucune donnée disponible
Contre-indications	Insuffisance hépatique Child B et C, Cancer actif, Infection sévère, Immunosuppression, Insuffisance rénale < 10ml/min, Hypersensibilité
Précautions	Insuffisance hépatique Child A, Idées suicidaires

d'environ 51ml avant bronchodilatateur ($p < 0,0001$) et de 53ml après bronchodilatateur ($p < 0,0001$) sans affecter le taux d'exacerbations modérées ou graves⁽⁴⁻⁵⁾.

En août 2009, deux études (M2-124 et M2-125) de phase III randomisées à double insu et multicentriques de 52 semaines ont été publiées. L'utilisation de β_2 -agonistes à courte action au besoin (100%), de β_2 -agonistes à longue action (49%) ou d'anti-cholinergiques à courte action (31%) était permise pendant l'étude. Les CSI et le tiotropium n'étaient cependant pas autorisés. Comparativement au placebo, l'administration du roflumilast a amélioré le VEMS de 39ml ($p = 0,0003$) et de 58ml ($p < 0,0001$) et diminué les exacerbations modérées à graves de 15% ($p = 0,03$) et de 19% ($p = 0,003$) dans les études M2-124 et M2-125, respectivement⁽⁶⁾.

Au même moment, deux études (M2-127, M2-128) de phase III randomisées en double-aveugle ont évalué l'effet du roflumilast sur la fonction pulmonaire lorsqu'utilisé en concomitance avec un bronchodilatateur à longue action. Après une période d'essai de 4 semaines, les patients ont été randomisés entre le roflumilast 500 μ g ou un placebo une fois par jour pendant 24 semaines, en plus du salmétérol (935 patients) ou du tiotropium (744 patients). Comparativement au placebo, le roflumilast a amélioré le VEMS de 49ml ($p < 0,0001$) chez les patients traités avec le salmétérol et 80ml ($p < 0,0001$) chez les patients traités avec le tiotropium. Des résultats similaires de VEMS en post-bronchodilatation ont été observés dans les deux groupes. Notons que les patients traités avec le roflumilast ont obtenus des taux d'exacerbation plus faibles cependant, la différence n'était pas statistiquement significative⁽⁷⁾.

Effets indésirables

Des effets indésirables tels que les diarrhées (11,6%), des douleurs abdominales (4,2%), les nausées (5,2%) et les céphalées (4,6%) ont été observés surtout pendant les quatre premières semaines de traitement⁽⁸⁻⁹⁾. Dans les études, les arrêts de traitements (~10-15%) sont également survenus principalement en début de traitement⁽⁹⁾. Par conséquent, il y a un bénéfice clinique à suivre l'apparition d'effets indésirables lors de l'introduction du médicament. Une perte de poids (environ 2,2kg) a été observée durant les 6 premiers mois de traitements. Elle serait possiblement liée aux effets indésirables gastro-intestinaux et serait indépendante de l'IMC⁽⁶⁻⁷⁾. Enfin, notons que le nombre d'événements cardiaques et neurologiques rapporté au cours des études n'a pas été supérieur au placebo^(3, 6-7).

Positionnement dans l'arsenal thérapeutique

Les études suggèrent que le roflumilast 500 μ g par jour améliore la fonction pulmonaire et pourrait réduire les exacerbations chez les patients atteints de MPOC sévère (VEMS $\leq 50\%$). Ces bénéfices ont été observés en particulier chez les patients souffrant de bronchite chronique, ayant des exacerbations fréquentes ou nécessitant l'utilisation répétée d'un inhalateur de secours. Selon les lignes directrices canadiennes actuelles, le traitement de la MPOC est de plus en plus agressif et mise sur les combinaisons de médicaments pour maximiser l'effet sur la fonction pulmonaire⁽¹⁰⁾. L'effet positif du roflumilast est conservé lors d'une utilisation concomitante de BALA ou d'ACLA. Cependant, l'effet du traitement lorsqu'il est utilisé avec une combinaison de bronchodilatateurs à longue action (BALA+ACLA), des CSI ou de la théophylline n'a pas été étudié^(9, 11). D'un point de vue clinique, l'avantage de ce médicament est sa prise unique quotidienne et orale qui rend son utilisation intéressante chez les patients inobservants et chez ceux ayant de la difficulté à manipuler les dispositifs d'inhalation.

Conclusion

Le roflumilast constitue une nouvelle voie de traitement pour les patients souffrant de MPOC sévère. Il est commercialisé conjointement par Nycomed et Merck et est disponible auprès des grossistes depuis janvier 2011. Actuellement, le roflumilast n'est pas inscrit à la liste de médicaments de la RAMQ. Il sera évalué en juin par l'INESSS.

Préparé par : Jean-Philippe Adam et Caroline Rancourt, Résidents en pharmacie, Université Laval
Révisé par : Martin Boulé, Pharmacien CHUL du CHUQ
Mars 2011

Références

1. Santé Canada. Avis de décision portant sur DAXAS. In. 13 décembre 2010 ed: Gouvernement du Canada; 2010.
2. Boswell-Smith V, Cazzola M, Page CP. Are phosphodiesterase 4 inhibitors just more theophylline? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1237-43.
3. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbroker D, Bethke TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-71.
4. Calverley PM, Sanchez-Toril F, Mclvor A et coll. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-61.
5. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM et coll. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
6. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM et coll. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
7. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et coll. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
8. Nycomed. Monographie du Daxas. Oakville, Ontario. Novembre 2010.
9. Sanford M. Roflumilast: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2010;70:1615-27.
10. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A et coll. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J* 2008;15 Suppl A:1A-8A.
11. Cazzola M, Picciolo S, Matera MG. Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease: evidence from large trials. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:441-9.