



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

| | |
|--|---|
| Principio activo | ROFLUMILAST |
| Nombre comercial y presentaciones | ▲ DAXAS® (Nycomed GmbH.); ▲ LIBERTEK® (Almirall) 500 mcg 30 comprimidos (57,84 €) |
| Excipientes de declaración obligatoria | Lactosa |
| Condiciones de dispensación | Con receta médica |
| Fecha de evaluación | Agosto 2011 |
| Fecha de comercialización | Febrero 2011 |
| Procedimiento de autorización | Procedimiento centralizado |
| Grupo terapéutico | R03DX07 - Otros para enfermedad obstructiva pulmonar, uso sistémico |

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV₁ post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica, en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad conocida a roflumilast o a alguno de sus excipientes (contiene lactosa). Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

Roflumilast es un agente anti-inflamatorio no esteroideo que actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC.

FARMACOCINÉTICA¹

La biodisponibilidad absoluta es del 80%, alcanzándose la concentración plasmática máxima una hora después de la ingesta. Se metaboliza ampliamente a través de las reacciones de fase I (citocromo P450) y de fase II (conjugación). Uno de los metabolitos, roflumilast N-óxido, es activo y se considera que es el principal responsable de la actividad del fármaco. La unión a proteínas plasmáticas es del 99% para roflumilast y del 97% para el N-óxido. Se alcanzan concentraciones plasmáticas constantes a los 4 días para el roflumilast y para el N-óxido a los 6 días. La eliminación se produce en un 20% por las heces y en un 70% por la orina como metabolitos inactivos. Las semividas de eliminación de roflumilast y de su metabolito activo son aproximadamente de 17 y 30 horas, respectivamente.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral. La dosis recomendada es de un comprimido de 500 mcg de roflumilast una vez al día. El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. Se podrá tomar con o sin alimentos.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁷

El roflumilast se ha evaluado en diversos estudios durante los últimos 15 años incluyendo a más de 15.000 pacientes³. A lo largo de este tiempo, se han modificado sustancialmente las indicaciones, los diseños de los estudios, las variables de resultados y la población diana. En pacientes con EPOC, una revisión Cochrane⁴ ha identificado nueve ensayos con 9.211 pacientes.

Frente a placebo

Los criterios de inclusión en los ensayos fueron diferentes. La EMA² ha considerado que sólo dos ensayos con 3.096 pacientes (M2-124 y M2-125)⁵ de 1 año de duración se ajustan a la población a la que se ha acotado la indicación y otros cuatro ensayos (M2-111, M2-112⁶, M2-127 y M2-128⁷) sirven para apoyarla. De estos ensayos de apoyo, los dos primeros tuvieron una duración de 1 año e incluyeron 2.690 pacientes y, los otros dos, duraron 6 meses e incluyeron 1.676 pacientes.

La medicación permitida a los pacientes incluidos en los ensayos fue muy variable y restrictiva: en los dos ensayos principales, M2-124 y M2-125, no se permitió el uso concomitante de corticoides inhalados u orales, ni anticolinérgicos inhalados de acción larga, ni teofilina. En los estudios M2-111 y M2-112 no se permitió el uso de beta2 de acción larga ni teofilina y, en los ensayos M2-127 y M2-128, sólo se autorizó el uso de salmeterol y tiotropio. Esta restricción limita la validez externa de los ensayos y, por tanto, la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica habitual.

En los estudios pivotaes⁵ se incluyeron pacientes fumadores o exfumadores con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$ del teórico), tos crónica y al menos una exacerbación moderada o grave en el último año. Los ensayos de apoyo^{6,7} incluyeron también pacientes que no habían tenido exacerbaciones por EPOC ni historial de bronquitis crónica.

Las variables principales en los ensayos pivotaes fueron los cambios en el FEV_1 pre-broncodilatador desde el comienzo del tratamiento y las exacerbaciones de EPOC. Se definieron como exacerbaciones moderadas aquellas que requirieron un tratamiento con corticoides orales o parenterales y exacerbaciones graves las que requirieron hospitalización o causaron la muerte.

El roflumilast mejoró el FEV_1 pre-broncodilatador en los dos ensayos pivotaes, con una diferencia frente a placebo de 48 ml (IC95%: de 35 a 62; $p < 0,0001$). Los datos son concordantes con los de los otros cuatro ensayos de apoyo. Las diferencias fueron menores que las que se consideran clínicamente relevantes^{2,3} y menores a las observadas con otros principios activos².

Con respecto a la tasa de exacerbaciones, se observa una mejora de las exacerbaciones moderadas o graves en los dos estudios pivotaes (tasa media de exacerbación por paciente y año del roflumilast 1,142 frente a 1,374 del placebo, RAR = 0,232 y RRR = 16,9%). En los cuatro ensayos de apoyo no hubo diferencias significativas respecto a placebo en la tasa de exacerbaciones.

Al evaluar los resultados de los estudios pivotaes, hay que tener en cuenta que:

- El tamaño del efecto en el FEV_1 pre-broncodilatador es menor que el que se suele considerar clínicamente relevante².
- La tasa de exacerbaciones se redujo de forma significativa sólo en el subgrupo de pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica e historial de exacerbaciones frecuentes (al menos dos en el último año) mientras que en pacientes con EPOC moderada no hubo diferencias significativas respecto a placebo².
- Cuando se realiza la evaluación por protocolo, los resultados no son consistentes en el ensayo M2-124 y la disminución en la tasa de exacerbaciones deja de ser estadísticamente significativa².
- En una evaluación exploratoria realizada por la FDA³, cuando se analiza la evolución de las exacerbaciones a lo largo del tiempo, se observa una reducción frente a placebo entre las semanas 4 y 28, que se atenúa entre la 28 y la 36 (8 meses) y que desaparece a partir de la semana 36.

Frente a comparadores activos.

No hay ningún ensayo frente a comparadores activos.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos la incidencia de efectos adversos con roflumilast 500 mcg fue mayor que con placebo (16% frente a 5%) y también el número de abandonos debido a los efectos adversos. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de

cabeza (1,7%). La mayoría fueron leves/moderadas, se produjeron durante las primeras semanas de tratamiento y se resolvieron durante el tratamiento continuado¹.

La clasificación de las reacciones adversas según su frecuencia es¹:

- **Frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 10\%$):** pérdida de peso, pérdida de apetito, insomnio, cefalea, diarrea, náuseas, dolor abdominal.
- **Poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$):** hipersensibilidad, ansiedad, temblor, vértigo, mareos, palpitaciones, gastritis, vómitos, reflujo gastroesofágico, dispepsia, sarpullido, espasmos musculares y debilidad, mialgia, dolor de espalda, malestar, astenia, fatiga.
- **Raras ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$):** ginecomastia, depresión, nerviosismo, disgeusia, infecciones del tracto respiratorio (excluyendo neumonía), hematoquezia, estreñimiento, aumento de la GGT y AST y de la CPK en sangre y urticaria.

En los ensayos clínicos fase III, se ha observado un incremento de las alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio) frente a placebo, incluyendo 5 casos de suicidio en el grupo tratado con roflumilast 500 mcg frente a ninguno del grupo placebo, por lo que el suicidio se ha considerado como un riesgo potencial y no está recomendado este tratamiento en pacientes con antecedentes de depresión asociados con ideaciones o comportamientos suicidas².

En los estudios de un año de duración, el tratamiento con roflumilast se asoció con pérdida de peso^{2,3}. Este efecto adverso es especialmente preocupante ya que está asociado a un peor pronóstico de EPOC.

No hay datos de seguridad para el roflumilast 500 mcg en EPOC más allá de un año de duración.

Precauciones de uso¹

- Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos y las precauciones para un uso seguro y, antes de comenzar el tratamiento, se les debe dar una **tarjeta de paciente** donde deben apuntar el peso periódicamente. La tarjeta contiene información sobre la necesidad de comunicar al médico la medicación concomitante, además de si tiene antecedentes o presenta síntomas de insomnio, ansiedad, depresión, ideaciones suicidas o infecciones graves o si tiene antecedentes de cáncer y esclerosis múltiple⁸.
- **No está indicado como medicamento de rescate** para el alivio de los broncoespasmos agudos.
- Se aconseja a los pacientes una revisión regular del peso. En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se deberá interrumpir el tratamiento en caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación.
- No se debe utilizar en pacientes con **enfermedades inmunológicas graves** (p.ej.: infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), **enfermedades infecciosas** agudas y graves, **pacientes oncológicos** (excepto los pacientes con carcinoma de células basales) o pacientes tratados con **medicamentos inmunosupresores** (p.ej.: metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado, excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.
- No se ha estudiado su uso en pacientes con **insuficiencia cardíaca congestiva** (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.
- No utilizar en pacientes con un historial de **depresión asociado a ideación o comportamiento suicida**. En ensayos clínicos se ha observado un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión y, en casos raros, ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio llevado a término. Se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas. Se debe instruir a los pacientes a notificar a sus prescriptores sobre cualquier cambio en el comportamiento o humor y sobre cualquier ideación o comportamiento suicida.
- **Intolerancia persistente.** En poblaciones especiales asociadas a una mayor exposición al fármaco, como mujeres de raza negra no fumadoras, pacientes con tratamiento concomitante con fluvoxamina, enoxacina o cimetidina, puede darse una intolerancia persistente. Se deberá volver a evaluar el tratamiento.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que no estén utilizando anticonceptivos. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva.
- **Lactancia:** no se debe usar durante la lactancia.

- **Población pediátrica:** no está indicado en esta población.
- **Pacientes de edad avanzada:** no se requiere ajuste de la dosis.
- **Insuficiencia hepática:** utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh. No utilizar en insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh.
- **Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de la dosis.

Interacciones¹

- No se recomienda el **tratamiento concomitante con teofilina**. La teofilina aumenta un 8% la actividad inhibidora de PDE-4.
- **Inhibidores de CYP3A4** (eritromicina y ketoconazol) han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total de PDE-4. Un **inhibidor de CYP1A2** (fluvoxamina) e **inhibidores duales de CYP3A4/CYP1A2** (enoxacina y cimetidina) han mostrado un aumento de la actividad inhibidora total de PDE-4 en un 59%, 25% y 47%, respectivamente. Por tanto, la administración concomitante de roflumilast con estos fármacos puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso se deberá volver a evaluar la pertinencia del tratamiento.
- **Inductores potentes del citocromo P450** (p. ej.: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) pueden reducir la eficacia terapéutica de roflumilast.
- En un estudio de interacción con un **anticonceptivo oral** que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE-4 aumentó en un 17%.

Plan de riesgos de la Agencia Europea del Medicamento²

El Plan de Riesgos incluye la evaluación de:

- Uso fuera de indicación en pacientes asmáticos, pacientes EPOC que no tienen exacerbaciones frecuentes, EPOC no asociada a bronquitis crónica o con PEV₁ mayor del 50% del normal, o pacientes con déficit de alfa 1 antitripsina. Se tratará de evitar el uso en estas poblaciones.
- Riesgos importantes identificados: pérdida de peso, alteraciones psiquiátricas (insomnio, depresión, nerviosismo, ansiedad).
- Riesgos importantes potenciales: tumores malignos, infecciones, vasculitis mesentérica/colitis isquémica, seguridad cardíaca, suicidios, diarrea grave, ginecomastia, intolerancia permanente en poblaciones con alta exposición al fármaco.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: teofilina y glucocorticoides inhalados.

Las comparaciones son indirectas al no existir ensayos clínicos frente a ellos.

Eficacia: INFERIOR. En los ensayos clínicos se ha visto una disminución no relevante clínicamente del FEV₁ y una disminución de las exacerbaciones, de relevancia clínica dudosa, de la que se desconoce si se mantiene más allá de 8 meses.

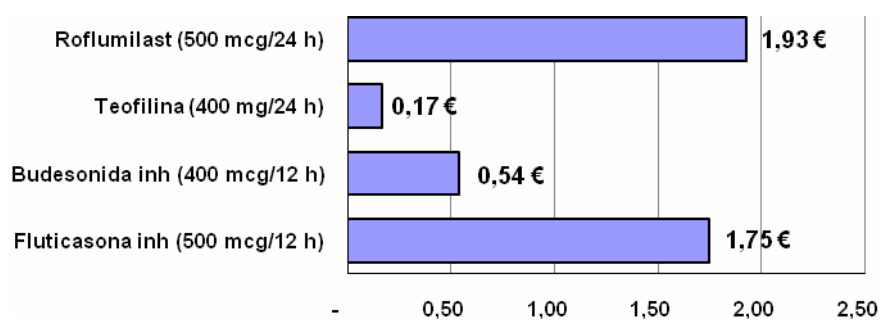
Los pacientes incluidos en los ensayos no recibían el tratamiento que se considera estándar en EPOC, por lo que los estudios no proporcionan información sobre qué combinación de terapias puede ser la más adecuada y, en particular, sobre el uso de roflumilast como alternativa o añadido a corticoides inhalados.

Seguridad: INFERIOR. No hay datos a más de un año, se desconoce la seguridad a largo plazo. En los ensayos hay datos preocupantes como las alteraciones psiquiátricas, con ideaciones suicidas, o la pérdida de peso.

Pauta: DIFERENTE, NO CONCLUYENTE. Una sola toma al día frente a dos de teofilina y, en el caso de los corticoides inhalados, una vía diferente de administración. No hay evidencias de una mejor adherencia al tratamiento o de que aporte alguna ventaja en el cumplimiento.

Coste: MÁS CARO.

COSTE (€)/TRATAMIENTO DÍA



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las complicaciones. Ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente. Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta2 adrenérgicos de acción larga y anticolinérgicos de acción larga) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes⁹. En los pacientes con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes, se recomiendan las asociaciones de varios inhaladores de acción larga incluyendo corticoides inhalados^{9,10}. Como fármacos de segunda línea, en pacientes no controlados o que no toleran los inhaladores, se puede utilizar la teofilina, aunque presenta un menor efecto broncodilatador y más efectos adversos que los fármacos inhalados⁹.

El roflumilast es un inhibidor de la PDE-4 con más de 15 años de investigación. La EMA ha autorizado su comercialización, tras una reunión de expertos², restringiendo la población diana a pacientes con EPOC grave con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes. La FDA lo ha aprobado restringiendo también la población diana¹¹, tras haber sido denegado en 2010³. Recientemente, NICE ha restringido su uso únicamente en el contexto de ensayos clínicos¹². No tiene la indicación de tratamiento de los pacientes con asma y hay un plan de vigilancia para que se ciña su uso a la indicación autorizada.

No hay ningún ensayo de roflumilast frente comparadores activos: corticoides inhalados u otros tratamientos por vía oral de segunda línea, como teofilina. Los datos de los ensayos frente a placebo, en los que se ha basado la indicación, tienen numerosas limitaciones: en algunos casos, la población seleccionada difiere de aquella para la que se ha aprobado el uso; en otros, no se permitió que los pacientes recibieran la medicación recomendada para EPOC; en todos los casos, la disminución del FEV₁ es menor que la considerada como clínicamente relevante y, en la disminución de la tasa de exacerbaciones, los datos no son consistentes más allá de los 8 meses.

En el perfil de seguridad aparecen efectos adversos preocupantes como el incremento del riesgo de suicidio y la pérdida de peso, sumado a la ausencia de datos de seguridad a más de un año.

Por todo ello, no se puede recomendar el uso de roflumilast en pacientes con EPOC grave, bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes correctamente tratados.

CONCLUSIONES

El roflumilast es un fármaco por vía oral indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional al tratamiento broncodilatador.

Eficacia. Sólo se ha comparado frente a placebo y en ensayos de corta duración, máximo un año. La disminución del FEV₁ observada no fue clínicamente relevante y se duda sobre si el efecto en la disminución de las exacerbaciones se mantiene más allá de los 8 meses. Los pacientes incluidos en los ensayos no recibían el tratamiento que se considera estándar en EPOC.

Seguridad. Aparte de la ausencia de datos de seguridad a más de un año, es preocupante la aparición de efectos adversos como el incremento de riesgo de suicidio y la pérdida de peso.

Por todo ello, no se puede recomendar el uso de roflumilast en pacientes con EPOC grave, bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes correctamente tratados.

FRASE RESUMEN: “Relación beneficio/riesgo... ¡muy cuestionable!”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Daxas®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/> (accedido 9/02/2011).
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Daxas®. DCI: roflumilast. EMA/464905/2010. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf (accedido 9/02/2011).
3. Pulmonary-allergy drugs advisory committee meeting. NDA 22-522: Daxas (roflumilast 500 mcg tablets) FDA documents. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM207377.pdf> (accedido 8/02/2011).
4. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011, Issue 5. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub3.
5. Caverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ, for the M2-124 and M2-125 study group. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet. 2009; 374: 685-94.
6. Caverley PM, Sánchez-Toril F, Mclvor 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. 2007; 176: 154-61.
7. Fabbri LM, Caverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh, Brose M, Martínez FJ, Rabe KF, for the M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-sever chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet. 2009; 374: 695-703.
8. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Daxas® CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT TO BE IMPLEMENTED BY THE MEMBER STATES (anexo IV) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001179/WC500095210.pdf.
9. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Desde la Atención Primaria a la Especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2010.
10. NICE clinical guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/CG101> (accedido el 9/02/2011).
11. FDA approves new drug to treat chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm244989.htm> (accedido el 02/03/2011).
12. NICE technology appraisal guidance 244. Roflumilast for the management of severe chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/ta244> (accedido 26/01/2012).

Otras evaluaciones

- Roflumilast. MTRAC. May 2011. Disponible en URL: <http://195.62.199.219/pctsla/mtrac/productinfo/Summaries/R/Roflumilast2.pdf> (accedido el 01/08/2011).
- Roflumilast 500 microgram tablets (Daxas®). SMC (635/10). Disponible en URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/roflumilast_Daxas.pdf (accedido el 01/08/2011).

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Unidad Docente de Medicina de Familia de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Torrecilla Sesma. Farmacéutica; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.