

Documento PTR n. 114 relativo a:

DRONEDARONE

*Ottobre 2010
Aggiornamento Marzo 2011
Aggiornamento Settembre 2012*

DRONEDARONE

Indicazioni registrate

A seguito di ulteriori evidenze sugli eventi avversi da dronedarone (v.oltre), EMA ne ha ristretto le indicazioni nel modo seguente. “Mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione con esito soddisfacente in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente. Dato il suo profilo di sicurezza, Multaq® deve essere prescritto solo dopo che siano state valutate opzioni alternative di trattamento. Multaq® non deve essere somministrato a pazienti con disfunzione ventricolare sistolica sinistra o a pazienti con insufficienza cardiaca pregressa o in corso”.

ATC C01BD07 – Antiaritmici, classe III

Regime di fornitura: ricetta limitativa ripetibile (prescrizione di specialisti).

Classe di rimborsabilità: A/PT/PHT.

Procedura di registrazione: centralizzata europea.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Attualmente, i farmaci disponibili per la prevenzione della FA sono gli antiaritmici della classe IC (flecainide e propafenone) e della classe III (sotalolo ed amiodarone). I farmaci della classe I C e il sotalolo sono utilizzabili nei casi con assente o lieve cardiopatia, il sotalolo nei casi con cardiopatia ischemica, mentre l'amiodarone è di scelta nei casi con cardiopatia ischemica e/o disfunzione ventricolare sinistra.

L'amiodarone è altamente lipofilo, si concentra in molti tessuti ed è eliminato molto lentamente. I suoi effetti avversi si manifestano soprattutto a livello della tiroide, pelle, fegato e polmoni e in taluni soggetti ne limitano l'impiego.

Meccanismo d'azione

Il dronedarone è un bloccante multicanale che inibisce le correnti del K^+ , prolungando il potenziale d'azione cardiaco e il periodo refrattario, oltre che i canali del Na^+ e del Ca^+ . Inoltre, antagonizza in modo non competitivo l'attività adrenergica.

La molecola del dronedarone ha una struttura benzofuranica, chimicamente correlata all'amiodarone ma modificata allo scopo di migliorarne le proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche e il profilo di tollerabilità. Il farmaco non possiede i gruppi iodati ritenuti responsabili delle alterazioni tiroidee associate all'uso di amiodarone. Inoltre, l'aggiunta del gruppo metansulfonamidico ha ridotto la lipofilia della molecola di dronedarone, abbreviandone l'emivita plasmatica e riducendone la tendenza ad accumularsi nei tessuti. Questa caratteristica potrebbe ridurre il rischio di tossicità d'organo.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità(1)

La registrazione del dronedarone da parte dell'EMA è avvenuta sulla base di 5 studi clinici che hanno impiegato il farmaco in pazienti con FA o flutter atriale (FLA), quattro controllati vs placebo (ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO) e uno studio comparativo vs amiodarone (DIONYSOS). Un ulteriore studio (ANDROMEDA) ha verificato l'efficacia e la sicurezza del dronedarone nel trattamento di pazienti con scompenso cardiaco.

Studio ATHENA(2)

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo condotto in pazienti con almeno un episodio di FA parossistica o persistente o di FLA negli ultimi 6 mesi e con almeno un fattore di rischio (tra cui età, ipertensione, diabete, evento cerebrovascolare pregresso); per ogni paziente veniva richiesta la documentazione relativa ai 6 mesi precedenti di un ECG con FA o FLA e un ECG in ritmo sinusale. I pazienti che erano stati in terapia con amiodarone nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione erano esclusi. Lo studio ha arruolato pazienti trattati fino a un massimo di 30 mesi (follow-up medio 22 mesi).

Il dronedarone ha ridotto in modo significativo (-24,2%, $p < 0,0001$) il rischio di prima ospedalizzazione per cause CV o la mortalità per tutte le cause rispetto al placebo (endpoint primario): in particolare, l'endpoint si è verificato nel 31,9% di pazienti con dronedarone vs il 39,4% con placebo. Questa riduzione è risultata uniforme in tutti i sottogruppi definiti in funzione delle caratteristiche iniziali dei pazienti o dei trattamenti cardiovascolari in corso. La mortalità per tutte le cause non è risultata

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

significativamente diversa nei due gruppi (dronedarone 116/2301, placebo 139/2327; $p < 0,18$). Nei pazienti trattati con il dronedarone sono stati osservati significativi incrementi della creatininemia e significativi allungamenti del QT rispetto al placebo. Si sottolinea che vi è stata un'alta percentuale di pazienti che ha sospeso il trattamento nel corso dello studio (30,2% nel gruppo dronedarone e 30,8% nel gruppo placebo); la principale ragione della sospensione del trattamento è stata la comparsa di effetti collaterali (dronedarone 12,7%, placebo 8,1%).

Studi EURIDIS e ADONIS(3)

Nei due studi, 1237 pazienti con un pregresso episodio di FA o FLA ed in ritmo sinusale da almeno 1 ora all'arruolamento sono stati randomizzati in ambiente ambulatoriale a ricevere dronedarone (828 pazienti) o placebo (409 pazienti) per 12 mesi in aggiunta alla terapia convenzionale. I dati aggregati dei due studi mostrano che dronedarone ha ridotto il rischio di prima recidiva di FA/FLA del 25,7% ($p=0,00007$) rispetto al placebo (endpoint primario); in particolare, il tempo medio alla prima recidiva è 116 giorni nel gruppo trattato con dronedarone rispetto a 53 giorni nel gruppo con placebo. Circa $\frac{3}{4}$ dei pazienti stavano assumendo farmaci antiaritmici prima della randomizzazione (sospesi per il trial); circa il 30% dei pazienti era in terapia con amiodarone al momento della randomizzazione (sospeso per il trial).

Studio ERATO(4)

Studio in doppio cieco, controllato vs placebo, condotto su 174 pazienti con FA sintomatica permanente (di durata superiore a 6 mesi). L'endpoint primario era definito come il cambiamento della frequenza ventricolare media dopo due settimane valutata con ECG dinamico sec Holter. Al 14° giorno, dronedarone ha diminuito la frequenza ventricolare media e tale effetto si è mantenuto per 4 mesi con una riduzione media rispetto a quella iniziale di 8,8 bpm ($p < 0,0001$) rispetto al placebo. Al 14° giorno si è osservata inoltre una diminuzione della frequenza ventricolare sotto il massimo sforzo (-24,5 bpm, $p < 0,0001$).

Studio DIONYSOS(5)

Studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, in cui sono stati confrontati dronedarone e amiodarone sia in termini di efficacia sia di sicurezza. Lo studio è stato condotto in 504 pazienti con FA persistente di durata maggiore di 72 h nei quali era indicata cardioversione ed una terapia antiaritmica nell'opinione dello sperimentatore; la terapia è stata protratta per almeno 6 mesi. L'incidenza dell'endpoint primario, definito come prima recidiva di FA o sospensione prematura del farmaco in studio per intolleranza o per mancanza di efficacia a 12 mesi, è stata del 75% nel gruppo trattato con dronedarone e

del 59% in quello trattato con amiodarone (HR 1,59; $p < 0,0001$). La recidiva di FA è stata del 63,5% vs 42% rispettivamente; una percentuale maggiore di pazienti con dronedarone (33%) non ha avuto una conversione del ritmo sinusale rispetto alla popolazione in terapia con amiodarone (11%), di conseguenza le procedure di cardioversione elettrica sono state maggiori nei pazienti trattati con dronedarone, rispettivamente 200 vs 153. La sospensione prematura del farmaco in studio per intolleranza è stata più frequente nel gruppo trattato con amiodarone (13,3% vs 10,4% non significativo). L'incidenza di eventi avversi considerati gravi è stata simile per i due farmaci (13,7% per dronedarone e 14,5% per amiodarone).

Studio ANDROMEDA(6)

Studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 627 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco inquadabili in classe 3°-4° NYHA con FE all'Ecocardiografia $< 35\%$. Il dronedarone è stato somministrato alla dose di 400 mg bid vs placebo. Lo studio era stato programmato nell'ipotesi che il dronedarone riducesse il tasso di ospedalizzazione dovuto a insufficienza cardiaca ed eventualmente anche il tasso di mortalità riducendo l'incidenza di eventi fatali conseguenti ad aritmia. Lo studio, invece, è stato prematuramente interrotto per eccesso di mortalità dovuta a cause cardiologiche (scompenso cardiaco progressivo, aritmia ventricolare) nel gruppo di pazienti trattato con dronedarone (8,1%) rispetto al gruppo trattato con placebo (3,8%), dopo un periodo di follow-up medio di soli due mesi. Il trattamento con dronedarone ha determinato frequentemente un incremento significativo della creatininemia.

Meta-analisi(6)

In una recente meta-analisi, che ha riunito i dati provenienti da 4 studi clinici, si è osservato che in pazienti affetti da FA/FLA, la recidiva si presenta nel 43% dei pazienti trattati con dronedarone rispetto al 54% di quelli trattati con placebo (una differenza di rischio assoluto pari a 11%; NNT= 9, $p < 0,0001$). Secondo gli autori, questi dati suggeriscono una modesta efficacia antiaritmica del dronedarone che dovrebbe essere riservato solo ai pazienti intolleranti all'amiodarone.

Studio PALLAS(7)

Studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato il beneficio clinico del dronedarone (400 mg per 2/die) in aggiunta alla terapia standard in pazienti con età > 65 anni con FA permanente da almeno 6 mesi e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica, precedente ictus o TIA, frazione di eiezione ventricolare $\leq 40\%$, e pazienti ≥ 75 anni con ipertensione e diabete). Lo studio è stato prematuramente interrotto dopo la

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

randomizzazione di 3149 pazienti a causa del significativo aumento di casi di insufficienza cardiaca (placebo = 33; dronedarone = 80; HR = 2,49; IC 1,66-3,74), di ictus (placebo = 8; dronedarone = 17; HR = 2,14; IC 0,92-4,96;) e di decessi correlati a cause cardiovascolari (placebo=6; dronedarone=15; HR=2,53; IC 0,98-6,53).

Costo della terapia

Una confezione di dronedarone (60 compresse da 400 mg) costa 100,09€ (prezzo al pubblico).

Considerando la dose raccomandata in scheda tecnica (400 mg due volte al giorno), il dronedarone presenta un costo/die di 3,34€.

Una confezione di amiodarone (20 compresse da 200 mg) costa 4,52€ (prezzo al pubblico). Considerando la dose di mantenimento (da 100 a 400 mg/die), il costo giornaliero della terapia varia da 0,11 a 0,45€.

Sicurezza

Lo studio DIONYSOS(5) ha valutato anche la tollerabilità della terapia con il dronedarone, definendo come principale endpoint di sicurezza la comparsa di eventi specifici a livello tiroideo, epatico, polmonare, neurologico, cutaneo, oculare o gastrointestinale oppure la sospensione prematura del farmaco in studio in seguito a qualsiasi evento avverso. Dall'analisi dei risultati non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento ($p=0,129$). L'incidenza di reazioni avverse gravi è risultata simile per i due farmaci (13,7% per dronedarone e 14,5% per amiodarone). Un maggior numero di eventi avversi gastrointestinali, principalmente diarrea, è stato osservato nel gruppo trattato con dronedarone (12,9% vs 5,1%). Gli effetti indesiderati più comuni (rilevati in più di un paziente su dieci) sono stati l'aumento dei livelli di creatinina nel sangue e un allungamento del QTc.

Nello studio ANDROMEDA(6), il dronedarone ha dimostrato di raddoppiare il numero di morti nella popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca grave e disfunzione ventricolare sinistra. Per questo motivo, il RCP(8) del farmaco è stato aggiornato inserendo la controindicazione in pazienti con condizioni emodinamiche instabili inclusi i pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca a riposo o al minimo sforzo (corrispondente alla classe *New York Heart Association*, NYHA, IV e pazienti instabili di classe III).

A un anno dall'entrata in commercio del dronedarone, sono stati riportati alcuni casi di danno epatico, inclusi due gravi casi di insufficienza epatica potenzialmente fatale che hanno portato al trapianto di fegato nei soggetti coinvolti(9). Per questo, il RCP del dronedarone raccomanda un controllo dei test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento, dopo una settimana e dopo un mese dall'inizio del

trattamento e poi ripetuti mensilmente per sei mesi, al 9° ed al 12° mese e da allora in poi periodicamente.

Nel luglio 2011, lo studio PALLAS è stato interrotto prematuramente per il significativo incremento di casi di insufficienza cardiaca, ictus e decessi correlati a cause cardiovascolari nel gruppo trattato con dronedarone rispetto al placebo(10).

Inoltre, alcuni casi di possibile tossicità polmonare hanno portato all'aggiornamento del RCP del dronedarone, sia da parte dell'EMA sia dell'FDA, che ad oggi descrive la possibile comparsa di pneumopatia interstiziale compresa polmonite e fibrosi polmonare

Nel gennaio 2011, a seguito dei problemi di sicurezza epatica e polmonare emersi nel periodo *post-marketing*, nonché dei risultati dello studio PALLAS, la Commissione europea ha iniziato una procedura di rivalutazione del rapporto rischio/beneficio conclusasi alla fine dello stesso anno (11), al termine della quale è stato deciso di restringere le indicazioni terapeutiche del farmaco e di aggiornare il RCP inserendo nuove informazioni di sicurezza e controindicazioni. Una sintesi di queste modifiche è riportata nella Nota informativa EMA/AIFA pubblicata nel mese di Ottobre 2011.

Infine, resta da chiarire l'azione del dronedarone a livello renale. Secondo quanto riportato nel RCP, nei soggetti sani e nei pazienti è stato osservato un aumento della creatinemia in seguito a somministrazione di dronedarone che andrebbe incontro a plateau dopo 7 giorni dall'inizio della terapia. Il RCP(12) approvato dalla FDA indica che tale incremento si verifica con una incidenza del 51% nei soggetti trattati con dronedarone rispetto al 21% con placebo

Secondo uno studio condotto su volontari sani(13), il dronedarone inibisce parzialmente il trasporto tubulare di creatinina determinando un leggero e limitato incremento della creatinemia (10%-20%) che non porterebbe a un declino della funzionalità renale. Tuttavia, dai risultati dello studio PALLAS è emerso un maggior numero di reazioni avverse (ADR) correlate all'attività renale nei trattati con dronedarone rispetto al placebo. Anche nel rapporto(14) del *Institute for Safe Medication Practices* pubblicato nel novembre 2010, vengono citati 4 casi di insufficienza renale acuta reperiti nel database Medwatch dalla data di approvazione del farmaco negli Stati Uniti (agosto 2009). Alcuni casi di insufficienza renale, compresa insufficienza renale acuta, sono stati reperiti anche nel database di segnalazione spontanea italiano e descritti nel segnale pubblicato sul portale dell'AIFA all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dronedarone_e_ira_0.pdf(15).

CONCLUSIONI

I dati a oggi disponibili sul dronedarone confermano l'assenza di studi di confronto diretto con i farmaci di prima scelta nei pazienti con FA non permanente e un'efficacia nella prevenzione della FA nettamente inferiore a quella dell'amiodarone, che rimane quindi da preferire ad eccezione dei casi clinicamente manifesti di distiroidismo.

Gli importanti problemi di sicurezza (epatica, cardiovascolare, polmonare e renale) emersi nella fase *post-marketing* del farmaco, così come il suo profilo di rischio altamente critico nei pazienti con scompenso cardiaco, impongono di limitarne l'impiego a casi selezionati e attentamente monitorati, che non abbiano risposto alle altre opzioni di trattamento disponibili, solo dopo che vi sia stato un accurato bilancio del rapporto beneficio/rischio nel singolo paziente e nel pieno rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate del dronedarone.

La CRF, pur mantenendo il dronedarone in PTR, ne vincola la prescrizione alla compilazione del nuovo Piano Terapeutico Regionale (PT-RER, in allegato) nei pazienti con FA persistente dopo cardioversione con esito soddisfacente o con FA parossistica. Si riconferma il rilascio del PT-RER da parte delle Cardiologie o, in assenza di queste, delle Medicine Generali con competenza cardiologica, e la esclusiva distribuzione tramite erogazione diretta.

BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency. Multaq. Procedure No. EMEA/H/C/001043. 2009.
2. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Feb 12;360(7):668-78.
3. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007 Sep 6;357(10):987-99.
4. Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedARone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008 Sep;156(3):527-9.
5. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 Jun 1;21(6):597-605.
6. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008 Jun 19;358(25):2678-87.
7. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Dec 15;365(24):2268-76.
8. European Medicines Agency. Multaq. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. 2012 Sep 19.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante su Multaq (21/01/2011). 2012.
10. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota Informativa Importante su Multaq (dronedarone) (29/07/2011).
11. Assessment report for MULTAQ. EMA/905311/2011. 2011 Dec 22.
12. Food and Drug Administration. Multaq. Prescribing information. Reference ID: 2898473. 2011.
13. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007 Dec;64(6):785-91.
14. Institute for Safe Medication Practices. Monitoring MedWatch Reports. Signals for Acetaminophen, Dronedarone and Botulinum Toxin Products. 2010 Nov 4. Report No.: 2010, quarter 1.
15. AIFA in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza. *I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2011 (II° semestre)*. DRONEDARONE E INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA). 2012.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato al Doc PTR n.114

Piano terapeutico per la prescrizione di Dronedarone

Centro prescrittore _____
 Medico prescrittore (nome e cognome) _____
 Tel. _____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____
 Data di nascita _____ sesso M F
 Codice fiscale _____
 Residente a _____ Tel. _____
 Regione _____
 ASL di residenza _____ Prov. _____
 Medico di Medicina Generale _____

Il piano terapeutico regionale è a carico del SSR se rilasciato dalle Cardiologie o, in assenza di queste, dalle Medicine Generali con competenza cardiologica, autorizzate dalla Regione Emilia-Romagna.

La prescrizione del Dronedarone è a carico del SSR per le seguenti indicazioni: **“Mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione con esito soddisfacente in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione parossistica o persistente Dato il suo profilo di sicurezza, il dronedarone deve essere prescritto solo dopo che siano state valutate opzioni alternative di trattamento. Il dronedarone non deve essere somministrato a pazienti con disfunzione ventricolare sistolica sinistra o a pazienti con insufficienza cardiaca pregressa o in corso”**. Inoltre, la rimborsabilità del farmaco a carico del SSR è da intendersi limitata alla seguente categoria di soggetti:

Pazienti che **non possono** utilizzare l'amiodarone per problemi di distiroidismo.

Dose e durata del trattamento.

Dronedarone 400 mg compresse

Dose/die: _____ Durata prevista del trattamento: _____

Il PT è da rinnovare volta per volta, in relazione alla tempistica e agli esiti dei parametri clinici monitorati*.

Indicare se:

Prima prescrizione

Prosecuzione della cura

* PARAMETRI DA MONITORARE NELLA TERAPIA CON DRONEDARONE

- Test di funzionalità epatica da eseguire: prima dell'inizio della terapia, dopo una settimana e un mese di trattamento, poi su base mensile per sei mesi, al 9° e al 12° mese, e successivamente su base periodica.
- Valore delle ALT: se i livelli di ALT sono elevati a ≥ 3 volte il limite superiore del valore di normalità (ULN), i livelli di ALT dovranno essere rimisurati entro 48-72 ore. Se i livelli di ALT sono confermati a $\geq 3 \times$ ULN, il trattamento con dronedarone deve essere sospeso.
- Monitoraggio dei valori di creatinina plasmatica.
- Monitoraggio del tratto Qtc. (prima dell'inizio della terapia ed in seguito ECG periodici, almeno ogni 6 mesi)
- Esecuzione di ecocardiogramma con valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sx prima dell'inizio della terapia

Farmaco distribuito in esclusiva erogazione diretta

Data _____

Timbro e firma del medico prescrittore