

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DRONEDARONE ATC C01BD  
(MULTAQ®)**

**Presentata da:** Dott. Carlo Lai – P.O. SS Trinità ASL 8 di Cagliari

**In data** novembre 2010

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi):

*Trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA non permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La fibrillazione atriale (FA) ha una prevalenza stimata nella popolazione generale dello 0,4%, con aumento proporzionale all'età, non è comune nell'infanzia, se non in associazione ad altre patologie cardiache.

Al di sotto dei 60 anni la prevalenza è inferiore all'1%, mentre è superiore al 6% al di sopra degli 80 anni. La prevalenza è maggiore nei pazienti di sesso maschile.

Gli obiettivi del trattamento farmacologico della FA sono la prevenzione di eventi tromboembolici (i.e. ictus ischemico), la riduzione dei sintomi (dovuti più che altro alla frequenza ventricolare irregolare o comunque non ben controllata), la prevenzione di peggioramenti di eventuali cardiopatie concomitanti.

Un farmaco antiaritmico ideale dovrebbe ripristinare e mantenere il ritmo sinusale e non dovrebbe causare effetti indesiderati (se non trascurabili). Tuttavia gli antiaritmici finora disponibili presentano numerose limitazioni, legate alla loro efficacia, che è modesta con l'eccezione dell'amiodarone, alla loro elevata tossicità cardiaca (proaritmie) ed alla tossicità extra-cardiaca (come nel caso dell'amiodarone che presenta tossicità a livello tiroideo, epatico, polmonare e cutanea).

Per queste motivazioni il trattamento con farmaci antiaritmici si instaura solo se i sintomi persistono nonostante un adeguato controllo della frequenza.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Il controllo del ritmo in pazienti senza malattia cardiaca o con patologia di modesta entità (i.e.: ipertensione senza ipertrofia ventricolare sinistra), si ottiene utilizzando come prima linea farmaci come flecainide, propafenone e sotalolo. Sono raccomandati come seconda linea amiodarone o dofetilide (quest'ultimo non in commercio in Italia).

In caso di soggetti con ipertensione e ipertrofia ventricolare sinistra sostanziale, come trattamento di prima scelta è l'amiodarone.

In presenza di malattia coronarica ma non di scompenso manifesto sono raccomandati come trattamento di prima linea dofetilide e sotalolo o in seconda linea amiodarone.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Per i pazienti con insufficienza cardiaca, patologia che presenta un gruppo considerevole di pazienti con FA, si attua una strategia di controllo del ritmo con amiodarone o dofetilide come farmaci di prima linea, in base al loro effetto neutro sulla sopravvivenza.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il Dronedarone è autorizzato nel trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA non permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare. La dose raccomandata in scheda tecnica è di 400 mg due volte al giorno.

E' stato inserito in classe A nell'elenco PHT con piano terapeutico. La prescrizione è limitata a cardiologo, internista, geriatra, medico di medicina d'urgenza

Procedura di registrazione: centralizzata europea.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

La letteratura scientifica riporta 5 studi clinici sull'impiego di dronedarone in pazienti con fibrillazione atriale (FA) o flutter atriale (FLA), quattro studi sono controllati vs placebo (ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO) e uno studio è 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**

RCT multicentrico, in doppio cieco, condotto confrontando l'efficacia del farmaco vs placebo in 4628 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). Il trattamento con amiodarone nelle quattro settimane precedenti la randomizzazione ha costituito un criterio di esclusione dal trial. Il trattamento è durato al massimo 30 mesi (follow-up medio 22 mesi). 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) (54,5% vs 71,7%  $p<0,001$ ). 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 significativamente diversa nei due gruppi (dronedarone 116/2301, placebo 139/2327;  $p=0,18$ ). Nei pazienti trattati con dronedarone sono stati osservati significativi incrementi della creatininemia e significativi allungamenti del QT rispetto al placebo.

La sospensione del trattamento nel corso dello studio è avvenuta in un'alta percentuale di pazienti (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%).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### **Studi EURIDIS e ADONIS**

Nei due studi, sono stati selezionati 1237 pazienti con un precedente episodio di FA o FLA ed in ritmo sinusale da almeno 1 ora all'arruolamento. Sono stati sospesi per il trial i trattamenti precedenti a base di amiodarone (circa il 30%) e altri antiaritmici ( $\frac{3}{4}$  dei pazienti). I pazienti sono stati randomizzati in ambiente ambulatoriale a ricevere dronedarone (828 pazienti) o placebo (409 pazienti) per 12 mesi. 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.

### **Studio ERATO**

RCT in doppio cieco, condotto su 174 pazienti con FA sintomatica permanente (di durata superiore a 6 mesi) sui quali è stata confrontata l'efficacia di dronedarone vs placebo. L'endpoint primario individuato dallo studio è 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**

RCT in doppio cieco di valutazione di efficacia e sicurezza di dronedarone vs amiodarone condotto in 504 pazienti con FA persistente di durata maggiore di 72 h nei quali era indicata cardioversione ed una terapia antiaritmica. I trattamenti sono stati protratti 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 stato 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 a 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).

Lo studio DIONYSOS ha valutato anche la tollerabilità e sicurezza della terapia con 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.

Il gruppo trattato con dronedarone ha mostrato una riduzione del 20% rispetto al gruppo trattato con amiodarone riguardo l'endpoint principale di sicurezza ( $p=0,129$ ), in particolare l'endpoint si è verificato nel 39,3% dei pazienti trattati con dronedarone e nel 44,5% di quelli con amiodarone.

L'incidenza di reazioni avverse gravi è risultata simile per i due farmaci (13,7% per dronedarone e 14,5% per amiodarone).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Altri tipi di reazioni avverse, in particolare a livello gastrointestinale, principalmente diarrea, sono risultati più frequenti nel gruppo trattato con dronedarone (12,9% vs 5,1%).

### **Studio ANDROMEDA**

Lo studio ANDROMEDA ha randomizzato in doppio cieco 627 pazienti a ricevere dronedarone, alla dose di 400 mg bid, oppure placebo. I soggetti arruolati erano pazienti ricoverati per scompenso cardiaco inquadrabili in classe 3°-4° NYHA con FE all'ecocardiografia <35%. L'obiettivo dello studio era dimostrare l'ipotesi che il dronedarone poteva ridurre 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 l'incremento significativo della creatinemia.

I risultati dello studio ANDROMEDA hanno portato all'inserimento nella scheda tecnica del farmaco della controindicazione in pazienti in 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)

### **META-ANALISI**

La recente metanalisi, che ha riunito i dati provenienti dai 4 studi clinici DAFNE- EURIDIS- ADONIS- ATHENA, ha evidenziato 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 pertanto dovrebbe essere riservato solo ai pazienti intolleranti all'amiodarone.

## **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI**

Attualmente, il farmaco di maggiore efficacia per la prevenzione della FA è l'amiodarone, antiaritmico di classe III che blocca i canali del Na<sup>+</sup> allo stato inattivato e i canali del K<sup>+</sup>. L'amiodarone è altamente lipofilo, si concentra in molti tessuti ed è eliminato molto lentamente. I suoi effetti avversi che si manifestano soprattutto a livello della tiroide, pelle, fegato e polmoni possono limitarne l'impiego in alcuni pazienti.

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

Dronedarone è una molecola con 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 che sono stati imputati nelle alterazioni tiroidee associate all'uso di amiodarone. Inoltre, l'aggiunta del gruppo metansulfonamidico, ha ridotto la lipofilia della molecola di dronedarone,

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

abbreviando l'emivita plasmatica e riducendo la tendenza ad accumularsi nei tessuti. Questa caratteristica sembra correlata ad un diminuito rischio di tossicità d'organo.

Il NICE raccomanda Dronedarone come una possibile opzione per il trattamento della fibrillazione atriale non-permanente SOLO nelle persone in cui la fibrillazione atriale non è controllata dalla terapia di prima scelta (generalmente comprendente beta-bloccanti), che hanno almeno uno dei seguenti fattori di rischio cardiovascolari:

- ipertensione richiedente farmaci di almeno due classi differenti;
- diabete mellito;-precedente TIA, ictus, o embolia sistemica;
- diametro atriale sinistro di 50 mm o maggiore;
- frazione d'eiezione ventricolare sinistra inferiore a 40% (la scheda tecnica non raccomanda l'uso del Dronedarone per le persone con FEVS inferiore a 35% a causa della limitata esperienza d'impiego in questo gruppo);
- età di 70 anni o maggiore, e che non hanno insufficienza cardiaca instabile, classe NYHA III o IV.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il recente lavoro di Sigh et al. (2010) ha formulato una valutazione non positiva sull'efficacia antiaritmica del dronedarone sulla base degli studi DAFNE, EURIDIS, ADONIS, ATHENA. Le motivazioni per cui il farmaco è stato definito di modesta efficacia sono di seguito riportate:

*"In tutti gli studi dronedarone dimostra di ritardare il tempo della prima recidiva di FA e ridurre la percentuale di tale evento ma i risultati aggregati dei 4 studi sopra riportati dimostrano che una prima recidiva di fibrillazione o flutter atriale si è manifestata nel 43% di soggetti trattati con dronedarone e nel 54% dei soggetti sottoposti a placebo (differenza del rischio assoluto 11%; NNT= 9;  $p < 0,0001$ )."*

Confrontando questi risultati con altri studi su farmaci usati per il trattamento della FA, dronedarone non appare molto più efficace della chinidina, la cui efficacia nel mantenere il ritmo sinusale a un anno è risultata pari al 50% rispetto al 25% del placebo. Inoltre in base ad una recente metanalisi di 11 studi condotti su 5.044 pazienti è stato evidenziato che, rispetto a placebo o a farmaci per il controllo della frequenza cardiaca, l'amiodarone determina un miglioramento tre volte maggiore nel conseguire e mantenere il ritmo sinusale. Inoltre dronedarone va evitato nei pazienti con insufficienza cardiaca, soprattutto quelli con patologia avanzata o scompensata di recente (classe funzionale NYHA > II o frazione di eiezione < 35%).

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Una confezione di dronedarone (60 compresse da 400 mg) costa 100€ (prezzo al pubblico). Il prezzo ex factory è euro 67,20 (-5% euro 60,65) (G.U. 185 DEL 10/8/2010), è inserito nel PHT. Considerando la dose raccomandata in scheda tecnica (400 mg due volte al giorno), dronedarone presenta un costo/die di 3,33 €, se consideriamo il prezzo al pubblico e di 2,0 €, se consideriamo il prezzo ex-factory.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Cordarone (200mg 20 cp) il costo è pari a euro 5,42, la dose di mantenimento è pari 400mg/die pertanto il costo è pari a 0.54 euro/die).

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

L'efficacia di dronedarone, secondo quanto riportato in letteratura, è risultata essere di gran lunga inferiore all'amiodarone e il migliore profilo di tollerabilità è riferibile quasi esclusivamente alla tossicità tiroidea per l'assenza nella molecola di dronedarone di gruppi iodati. Per il resto il profilo di tollerabilità è sovrapponibile a quello dell'amiodarone a fronte di un costo notevolmente superiore.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Fuster et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 854-906.
2. Doyle JF et al. Benefits and risks of long-term amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. Mayo Clin Proc 2009; 84: 234-42.
3. Coplen SE et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. Circulation 1990; 82: 1106-16.
4. Dialogo Sui Farmaci n.6/2010 « Dronedarone »
5. Multaq - H/C/001043: EPAR – Assessment Report
6. Hohnloser SH et al. "Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation" (Studio ATHENA) N Engl J Med 2009;360:668-78.
7. Singh BN et al. "Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter" (Studio EURIDIS). N Engl J Med 2007;357:987-999.
8. Singh BN et al. "Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter" (Studio ADONIS). N Engl J Med 2007;357:987-999.
9. Davy JM 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;156: 527.e1-527.e9
10. Krishnamoorthv S. et al. "Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: focus on dronedarone" (Studio DIONYSOS) Exper Rev Cardiovasc Ther 2009;7: 473-481.
11. Lars Kober, M.D. et al. "Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure" (Studio ANDROMEDA) N Engl J Med 2008;358:2678-87.
12. NICE Technology Appraisal Guidance 197, Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation, agosto 2010
13. Singh D et al. Dronedarone for atrial fibrillation: Have we expanded the antiarrhythmic armamentarium? J Am Coll Cardiol 2010; 55; 1569-76.