

Dronedarona en FA

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Multaq[®]
Presentaciones: E/60 comp 400mg
Laboratorio: Sanofi
Precio adquisición: PVP+IVA: 104,9€. PVL+ IVA= 69,88 €
Grupo Terapéutico: C01BD07: Antiarrítmicos

2.- Solicitud:

Dr. Manuel Pan. Jefe Sección Cardiología.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

El desarrollo clínico de Dronedarona ha demostrado que debe ser el fármaco antiarrítmico de elección para mantener el ritmo sinusal en todos los pacientes con FA no permanente salvo cuando se acompañe de ICC clase III-IV o clase II descompensada.

Es el único antiarrítmico que ha demostrado reducir las hospitalizaciones cardiovasculares en FA no permanente y factores de riesgo cardiovascular asociados, y en ICC clase I-II de la NYHA.

Aunque es inferior a amiodarona en las recurrencias de FA, presenta un perfil de seguridad favorable y no tiene interacción con los anticoagulantes orales.

3.2.-Resumen del informe

Dronedarona posee 5 EC frente a placebo en pacientes con FA y otro frente a amiodarona. En los ensayos frente a placebo ha demostrado mejores resultados de eficacia: en los estudios EURIDIS/ADONIS demostró ser capaz de mantener el ritmo sinusal en muchos pacientes, y en el ERATO, demostró también controlar la frecuencia cardiaca en caso de que reaparezca la fibrilación auricular. En el ATHENA se encontró una reducción significativa de la necesidad de rehospitalizaciones por causas cardiovasculares y una reducción en las muertes de origen cardiovascular y de ictus

En el ensayo frente a amiodarona, estudio DIONYSIS, los resultados de eficacia en cuanto a la recurrencia de FA fueron inferiores, aunque se encontró un mejor perfil de seguridad. También presenta ausencia de interacciones con anticoagulantes orales.

El NICE ha evaluado el fármaco aprobando su uso en segunda línea en pacientes con al menos 1 factor de riesgo cardiovasculares que no tengan una ICC clase III-IV NYHA.

El coste, que mayoritariamente estará en atención primaria, es superior a amiodarona o flecainida. Los análisis de coste eficacia son variables, aunque según el NICE hay escenarios con un coste eficacia incremental aceptable.

Las ventajas que presenta frente a amiodarona serían:

- mejor perfil de seguridad y tolerabilidad
- menor necesidad de monitorización, incluyendo función tiroidea, placa rayos X y función hepática. No hay interacción relevante con anticoagulantes orales.
- no requiere dosis de carga, lo que facilita la prescripción y evita potenciales errores de dosificación.

Como desventajas:

- menos eficaz que amiodarona, careciendo de comparación directa frente a otros antiarrítmicos, aunque probablemente más eficaz que ellos.
- no hay preparación inyectable.
- presenta más interacciones con digoxina y simvastatina (y el resto de estatinas).
- abandonos por mala tolerancia gastrointestinal, que puede dificultar el cumplimiento.
- mayor coste.

La CFT acuerda incluirlo su inclusión para reducir la hospitalización cardiovascular en pacientes con FA no permanente y factores de riesgo cardiovascular tras el empleo de antiarrítmicos clase 1c (flecainida, propafenona...).

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

AGEMED: Dronedaronona está indicada para prevenir recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente.

Mecanismo de acción.

Dronedaronona es un bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de potasio (incluyendo IK(Ach), IKur, IKr, IKs) y que por lo tanto prolonga el potencial de acción cardíaca y los periodos refractarios (Clase III). También inhibe las corrientes de sodio (Clase Ib) y las corrientes de calcio (Clase IV). Y antagoniza de forma no competitiva las actividades adrenérgicas (Clase II).

Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día en adultos. Se debe tomar un comprimido con el desayuno y un comprimido con la cena.

Debe discontinuarse el tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona...) antes de iniciar tratamiento con dronedaronona.

4.4 Farmacocinética.

La absorción de dronedaronona administrada con alimentos es del 70%. Debido al efecto de primer paso metabólico, la biodisponibilidad de dronedaronona es de un 15%, la ingesta concomitante con alimentos incrementa la biodisponibilidad de 2 a 4 veces.

La unión plasmática a proteínas de dronedaronona *in vitro* y de su metabolito N-debutilo es de 99,7% y 98,5%, respectivamente, y no es saturable. Ambos compuestos se unen principalmente a la albúmina.

Dronedaronona se metaboliza principalmente por el CYP3A4 transformándose en su metabolito activo. Se excreta principalmente en forma de metabolito, aproximadamente el 6% en orina y el 84% en heces. La semivida de eliminación es de aproximadamente 25-30 horas.

En mujeres, los niveles de dronedaronona y de su metabolito N-debutilo son, por término medio, de 1,3 a 1,9 veces más altas comparadas con hombres.

En pacientes de 65 años o mayores, los niveles de dronedaronona son un 23% más altos en comparación con pacientes de menos de 65 años.

En sujetos con insuficiencia hepática moderada, los niveles de dronedaronona no ligada aumentan 2 veces, y los del metabolito activo disminuyen alrededor de un 47%. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de dronedaronona.

No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dronedaronona, aunque no se espera que se modifique.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.-Resultados de los ensayos clínicos en la indicación solicitada:

Hay publicados hasta 7 ensayos, 6 de ellos frente a placebo y uno frente a amiodarona. Evaluaremos fundamentalmente este último como pivotal, junto a 2 de los estudios frente a placebo, el ATHENA y el ADONIS/EURIDIS.

Estudio DIONYSIS

Diseño: Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, realizado en 112 centros de 23 países

Pacientes. Se incluyeron 504 pacientes mayores de 21 años con FA de más de 72h para los que la cardioversión y el tratamiento antiarrítmico estaba indicado.

Tratamiento:

Brazo A: Dronedaronona 400mg/12h

Brazo B: Amiodarona 600mg/día durante 28 días y luego 200mg/24h hasta 6 meses mínimo.

Variables: La variable principal de eficacia fue una variable combinada de primera recurrencia de FA o discontinuación prematura del medicamento en estudio por intolerancia o falta de eficacia a los 12 meses.

Resultados:

	Dronedaron	Amiodarona	RAR	NNT
V.ppal 12 meses	75.1%	58.8%		
Vppal (tasa bruta)	73.9%	55.3%	18.6 (10.4-26.8)	6 (4-10)
Recurrencia FA	63.5%	42.0%	21.5 (13-30)	5 (4-8)
FA tras conversión	36.5%	24.3%	12.2 (4.3-20.2)	9 (5-24)
Cardioversión fallida	11.6%	6.3%	5.4 (0.4-10.3)	19 (10-251)
No conversión+no cardioversión	15.3%	11.4%	3.9 (-2 -9.8)	-
Discontinuación	10.4%	13.3%	-2.9 (-8.5- 2.8)	-

Seguridad: Los efectos adversos fueron inferiores en el grupo de dronedarona, debido principalmente a un menor número de eventos tiroideos, neurológicos, oculares y cutáneos. También es importante destacar una menor interacción con los anticoagulantes orales. En el grupo de amiodarona hubo un mayor porcentaje de pacientes con INR por encima de 4.5, lo que se refleja en un también mayor porcentaje de hemorragias: 29/255 vs 14/249, p=0.03.

El % de pacientes con efectos adversos que obligó a una discontinuación definitiva del tratamiento fue de un 12.9% en dronedarona vs 17.6% en amiodarona. Esta diferencia podría haber sido mayor si el estudio hubiese sido más largo, pues los principales problemas de seguridad de amiodarona aparecen tras 1 año.

Conclusión: Dronedaron fue inferior a Amiodarona en cuanto a la recurrencia de FA, aunque presentó un mejor perfil de seguridad

Components of the Main Safety Endpoint†	Dronedaron 400 mg bid (n = 249)	Amiodarone 600 mg/ 200 mg once qd (n = 255)
Number of patients with endpoint, n (%)	83 (33.3)	107 (42.0)
Thyroid events	2 (0.8)	15 (5.9)
Hypothyroidism	2 (0.8)	7 (2.7)
Hyperthyroidism	0	3 (1.2)
Thyroid function test abnormal (requiring medical intervention)	0	5 (2.0)
Neurologic events	3 (1.2)	17 (6.7)
Tremor	0	5 (2.0)
Sleep disorder	3 (1.2)	12 (4.7)
Skin events	2 (0.8)	4 (1.6)
Photosensitivity reaction (skin)	2 (0.8)	4 (1.6)
Eye events	1 (0.4)	3 (1.2)
Photophobia	0	2 (0.8)
Vision blurred	1 (0.4)	1 (0.4)
GI events	32 (12.9)	13 (5.1)
Diarrhea	20 (8.0)	5 (2.0)
Nausea	10 (4.0)	6 (2.4)
Vomiting	2 (0.8)	2 (0.8)
Premature study drug discontinuation due to any adverse event	13 (5.2)	28 (11.0)
Hepatic events	30 (12.0)	27 (10.6)
Liver enzymes (AST/ALT)‡	30 (12.0)	27 (10.6)

Estudio ATHENA

Diseño: Estudio fase III, multicéntrico, internacional, randomizado, doble ciego, realizado en 551 centros de 37 países

Pacientes. Se incluyeron 4628 pacientes con FA paroxística o persistente que presentaban además otros factores de riesgo cardiovasculares. Había un elevado uso de antagonistas de la angiotensina, betabloqueantes, anticoagulantes orales y estatinas.

Tratamiento:

Brazo A: Dronedaron 400mg/12h

Brazo B: Placebo/12h.

Variables: La variable principal de eficacia fue una variable combinada de mortalidad por cualquier causa u hospitalización por causas cardiovasculares. El seguimiento medio fue de 21.5 meses

Resultados:

	Dronedaron N=2301	Placebo N=2327	RAR	NNT
Variable principal	734 (31.9%)	917 (39.4%)	7.5% (4.8-10.3)	14 (10-21)
Hospitalización causa CV	675 (29.3%)	859 (36.9%)	7.6% (4.9-10.3)	14 (10-21)
Por FA	335 (14.6%)	510 (21.9%)	7.4% (5.1-9.6)	14 (11-20)
Por ICC	112 (4.9%)	132 (5.7%)	-	-
Por SCA	62 (2.7%)	89 (3.8%)	1.1% (0.1-2.2)	89 (46-100)
Por síncope	27 (1.2%)	32 (1.4%)	-	-
Por arritmia ventricular	13 (0.6%)	12 (0.5%)	-	-
Muerte por cualquier causa	116 (5.0%)	139 (6.0%)	-	-
Causas no CV	53 (2.3%)	49 (2.1%)	-	-
Causas CV	63 (2.7%)	90 (3.9%)	1.1% (0.1-2.2)	89 (46-100)
Causas no arrítmicas	17 (0.7%)	18 (0.8%)	-	-
Arritmia cardíaca	26 (1.1%)	48 (2.1%)	1.0% (0.5-1.8)	87 (56-200)
Causas vasculares no cardíacas	20 (0.9%)	24 (1.0%)	-	-
Hospitalización por evento CV o muerte por cualquier causa	1253 (54.5%)	1668 (71.7%)	17.2% (14.5-20)	6 (5-7)

Seguridad:				
Discontinuación	30.2%	30.8%		
Discontinuación por EA	12.7%	8.1%		
Discontinuación por pacientes	7.5%	7.5%		

Los efectos adversos con diferencias entre ambos grupos fueron bradicardia, prolongación del intervalo QT, diarrea, náuseas, rash y aumento del nivel de creatinina sérica, superiores en el grupo de dronedarona.

Estudio EURIDIS/ADONIS

Diseño: Son 2 estudios idénticos, uno europeo y otro denominado no europeo(USA, Canadá, Argentina, Sudáfrica y Australia). Estudios fase III, multicéntrico, internacional, randomizado, doble ciego.

Pacientes. Se incluyeron 1237 pacientes con un episodio previo de FA o flúter auricular que recibían tratamiento convencional (betabloqueantes, IECAs, ARA-II, estatinas, diuréticos, etc)

Tratamiento:

Brazo A: Dronedarona 400mg/12h (n=828)

Brazo B: Placebo/12h. (n=409)

Variables: La variable principal de eficacia fue tiempo hasta la primera recurrencia de FA o flúter.

Resultados:

	Dronedarona N=828	Placebo N=409	RAR	NNT
Tiempo hasta recurrencia (días)	116	53		
% recurrencia a los 12 meses	64.1%	75.2%	10.9% (5.6-16.2)	10 (7-18)
Hospitalización o muerte	22.8%	30.9%	8% (2.7-13.3)	13 (8-35)
Seguridad (diferencias):				
Hipertiroidismo	8.4%	14.1%	5.8% (1.8-9.7)	18 (11-56)
Elevación de creatinina sérica	2.4%	0.2%	2.2% (1-3.3)	47 (31-101)

A destacar también los resultados del ANDROMEDA. Se trata de un ensayo clínico, doble ciego, que comparó dronedarona 400 mg dos veces al día frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca. La variable principal fue la combinación de muerte por cualquier causa u hospitalización por IC. El ensayo finalizó antes de tiempo por tener los resultados preliminares un mayor riesgo de muerte u hospitalización por empeoramiento de IC en el grupo de dronedarona (25/310) vs placebo (12/317).

Tras los resultados de este estudio, el uso de dronedarona en pacientes inestables con clase funcional III y IV de la NYHA está contraindicado.

5.2.- Fuentes secundarias

NICE: La evaluación publicada en Julio 2010 recomienda su uso como opción para el tratamiento de la FA no permanente en pacientes:

- cuya FA no está controlada tras un tratamiento de primera línea incluyendo betabloqueantes
- y que poseen al menos un factor de riesgo cardiovascular (HTA, diabetes, ataque isquémico transitorio previo, ACVA, embolismo sistémico, diámetro auricular izquierdo>50mm, fracción de eyección ventricular izquierda<40%, edad>70 años)
- y no tienen IC clase III-IV NYHA.

6.- Evaluación de la seguridad

Reacciones adversas

En ensayos clínicos, la interrupción temprana debido a reacciones adversas ocurrió en el 11,8 % de los pacientes tratados con dronedarona y en el 7,7% en el grupo placebo. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento fueron trastornos gastrointestinales (3,2% de los pacientes frente al 1,8% en el grupo placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con dronedarona 400 mg dos veces al día en los 5 estudios fueron diarrea, náuseas y vómitos, fatiga y astenia.

Sistema, órgano, clase	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos de sistema nervioso	Disgeusia			Ageusia
Trastornos cardíacos	Bradicardia			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Vómitos Nauseas Dolor abdominal Dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash	(incluyendo generalizado, macular, máculo-papular) Prurito	Eritemas (incluyendo eritema y rash eritematoso) Eczema Reacción de fotosensibilidad Dermatitis alérgica Dermatitis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	Astenia		
Investigaciones	Aumento de creatinina en sangre* Prolongación del QTc Bazett #			

* ≥ 10 % cinco días después del inicio del tratamiento

> 450 mseg en hombres ≥ 470 mseg en mujeres

Interacciones

Dronedarona es metabolizada principalmente por el CYP 3A4. Por lo tanto los inhibidores e inductores del CYP 3A4 tienen potencial para interactuar con dronedarona. Dronedarona es un inhibidor moderado del CYP 3A4, es un inhibidor leve del CYP 2D6 y un inhibidor potente de glicoproteínas-P (Gp-P). Por lo tanto Dronedarona tiene potencial para interactuar con medicamentos que son sustratos de las glicoproteínas-P, CYP 3A4 o CYP 2D6. Dronedarona no tiene potencial significativo para inhibir el CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 y CYP 2B6.

Por tanto no debe utilizarse con:

- Los inhibidores del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina o ritonavir.
- Inductores del CYP3A4 como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hierba de S.Juan.
- También puede esperarse una potencial interacción farmacodinámica con betabloqueantes, antagonistas del calcio y digital. Betabloqueantes deben iniciarse a dosis bajas y ajustarse si fuese necesario según ECG. Digoxina debe reducirse aproximadamente un 50%. Antagonistas del calcio, diltiazem, verapamilo y nifedipino

incrementan los niveles de dronedarona. El ajuste de dosis debe hacerse teniendo en cuenta el ECG.

- No debe emplearse con inductores potenciales de torsades de pointes como fenotiazinas, cisaprida, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y macrólidos orales.
- Tampoco debe emplearse con antiarrítmicos de clase I o III como flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, sotalol o amiodarona.

Advertencias

- Está contraindicado en pacientes inestables con insuficiencia cardiaca de las clases III y IV de la NYHA.
- No se recomienda en IC clase III o con FEVI<35%.
- Se recomienda medir los valores de creatinina en plasma 7 días tras el inicio de tratamiento con dronedarona, pues se ha visto un incremento en pacientes y en voluntarios sanos que sucede al comienzo y alcanza su meseta a los 7 días.
- Está contraindicada en pacientes en CICr<30 ml/min.
- Dronedarona aumenta los niveles de estatinas, al menos de simvastatina, y probablemente también de atorvastatina y lovastatina, por lo de se deben emplear dosis más bajas de éstas para evitar reacciones adversas de miopatías.
- También puede aumentar los niveles de sirolimus y tacrolimus, por lo que se aconseja una especial monitorización de los niveles de inmunosupresores en estos casos.

Comparativa Dronedarona-Amiodarona

	Dronedarona	Amiodarona
EA gastrointestinales	9.2%	3.1%
EA tiroideos	1.20%	7.85%
EA neurológicos	1.20%	9.4%
EA cutáneos	1.20%	1.96%
EA hepáticos	0.80%	0.80%
Aumento creatinina sérica	2.4%	0.2%
Interacción digoxina	+++	+
Interacción simvastatina	+++	+
Anticoagulantes orales	No	+++
Betabloqueantes	Precaución	No recomendado
Diltiazem y Verapamilo	Precaución	No recomendado
Antidepresivos tricíclicos	Precaución	No recomendado

7.- Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

	Comparación de costes- del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento		
	Dronedarona	Amiodarona	Diferencia
Precio unitario (PVL+IVA) Hospitalario	400 mg: 1.16 €	Comp 200 mg: 0.09 €	1.07 €
Precio unitario (PVP+IVA) Atención Primaria	400 mg: 1.74 €	Comp 200 mg: 0.22 €	1.52 €
Posología	400mg/12h	200-600mg/24h	
Coste diario a nivel hospitalario	2.32 €	0.27 €	2.05 € más/día
Coste diario a nivel ambulatorio	3.48 €	0.66 €	2.82 € más día
Coste tratamiento/ año/paciente ambulatorio	1270.2 €	241 €	1029.2 € más/año (un 427% más)

8.- CONCLUSIONES.

Dronedaron ha demostrado frente a placebo disminuir la frecuencia ventricular, la recurrencia de FA y la mortalidad y hospitalización por causas cardiovasculares. Frente a Amiodarona ha sido inferior en la reducción de las recurrencias de la.

No se conoce su perfil de seguridad a largo plazo y está contraindicada en IC. Los EA gastrointestinales parece que pueden ser limitantes, pero presenta mejor perfil de seguridad a nivel tiroideo, pulmonar y hepático que amiodarona. La discontinuación del tratamiento fue inferior a amiodarona.

A nivel de interacciones destaca su no interacción con anticoagulantes orales.

El coste es superiora amiodarona.

Dronedaron suponer una opción en pacientes con FA no permanente y factores de riesgo cardiovascular no controlados con antiarrítmicos de la clase 1c.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Ficha técnica de Dronedaron. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multag/emea-combined-h1043es.pdf> (consultado en mayo de 2010).
- Dronedaron for atrial fibrillation. London New Drugs Group APC/DTC Briefing. UKMi. April 2010. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/Download/?file=MDs1MTY2Nzi7L3VwbG9hZC9kb2N1bWVudHMvRXZpZGVuY2UvRHJ1ZyBTcGVjaWZpYyBSZXZpZXdzL0Ryb25lZGFyb25lIDA0MTAucGRm.pdf>
- 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 Dronedaron versus Amiodaron in patients with persistent atrial fibrillation: The DIONYSOS Study. J Cardiovas Electrophysiol 2010; DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01764.x.
- Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. Eur Heart J. 2003; 24: 1481–1487.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A et al. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med. 2007; 357: 987–99.
- Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D et al. Dronedaron 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 (3): 527.e1-9.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H et al. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008; 358: 2678–87.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C et al. Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 360 (7): 668–78.
- NICE. Dronedaron. Final Appraisal Determination. Disponible en : <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave19/57/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>

Fecha de aprobación de este informe por la CFT: 24 de noviembre de 2010