

Dronedarone (Multaq®): forti dubbi sulla sicurezza del nuovo antiaritmico

DRONEDARONE: AUMENTANO GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI

L'antiaritmico Dronedarone è stato approvato dall'Agenzia Regolatoria Europea, nel corso del 2009, per il trattamento dei 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.

I dati di efficacia e sicurezza derivano da 6 studi, inclusi nel dossier registrativo, tutti multinazionali, multicentrici, in doppio cieco, placebo-controllati (eccetto lo studio DIONYSOS che ha usato il confronto con amiodarone), con disegno parallelo e caratteristiche demografiche comparabili.

Studio EURIDIS/ADONIS

I due studi, uno europeo (EURIDIS) e l'altro americano-australiano-africano (ADONIS), sono stati condotti per valutare l'efficacia del dronedarone (400 mg BID), rispetto a placebo, nei pazienti con FA o Flutter nel mantenere il ritmo sinusale dopo cardioconversione elettrica, farmacologica o spontanea (endpoint primario: tempo dalla randomizzazione alla prima recidiva di FA/FLA documentata mediante ECG). In totale sono stati arruolati 1237 pazienti randomizzati al trattamento con dronedarone (829) o placebo (409) in aggiunta a terapie convenzionali (inclusi anticoagulanti orali, beta bloccanti, ACE inibitori o AIIIRA (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), antiaggreganti piastrinici usati in cronico, diuretici, statine, digitale e calcio antagonisti). L'età dei pazienti era compresa tra 20 e 88 anni, prevalentemente di razza caucasica (97%), di sesso maschile (69%). Le co-morbilità più comunemente osservate erano: ipertensione (56,8%) e cardiopatia strutturale (41,5%) incluse le malattie coronariche (21,8%).

Dronedarone ha ridotto il rischio della prima recidiva di FA/FLA durante i 12 mesi di durata dello studio del 25% (p=0,00007) rispetto a placebo (i risultati ottenuti nei pazienti con FA erano paragonabili a quelli osservati per i pazienti con flutter atriale). Il tempo mediano dalla randomizzazione alla prima recidiva di FA/FLA nel gruppo trattato con dronedarone era di 116 giorni, cioè 2,2 volte più lungo di quello osservato nel gruppo trattato con placebo (53 giorni). Ad 1 anno il beneficio assoluto in termini di endpoint primario era dell'11,2% e dell'11,8% in EURIDIS e ADONIS e il NNT (number needed to treat) per prevenire un evento è 12 in EURIDIS e 9 in ADONIS. Relativamente a questo risultato è stato fatto notare che nello studio a tre bracci di confronto tra amiodarone, sotalolo e placebo [N. Eng J Med 352; 18; 2005], il tempo mediano di recidiva sembrava essere clinicamente più rilevante rispetto a quello degli studi EURIDIS e ADONIS. Inoltre, relativamente al controllo della frequenza cardiaca (incluso tra gli endpoint secondari), non sono stati raggiunti i valori target stabiliti dalla ESC (società europea di cardiologia).

Studio ERATO

Ha arruolato 174 pazienti con FA sintomatica permanente (di durata superiore a 6 mesi) per i quali non era stata considerata la cardioversione, randomizzati a dronedarone (400 mg BID) o placebo in aggiunta alla terapia convenzionale, trattati per 6 mesi al fine di valutare l'efficacia del dronedarone nel controllo della risposta ventricolare. Come endpoint primario è stata scelta la variazione, rispetto al baseline, nella HR (heart rate) misurata attraverso registrazione Holter per 24 h alla fine del 14° giorno (steady state). Al 14° giorno, dronedarone ha diminuito la frequenza ventricolare media rispetto a placebo. Questo effetto era indipendente dalle terapie di base somministrate per il controllo della frequenza e si è mantenuto per 4 mesi dopo l'inizio del trattamento con una riduzione media rispetto a quella iniziale pari a 8,8 bpm (p<0,0001). Durante la somministrazione di beta bloccanti, digitale e calcio antagonisti con effetto bradicardizzante, la riduzione media della frequenza ventricolare e l'intervallo di confidenza 95% erano rispettivamente di 14,9 bpm [-20; -10], 11,5 bpm [-17; -6,9], e 5,05 bpm [-11; -0,92]. Al 14° giorno, si è osservata inoltre una diminuzione della frequenza ventricolare sotto massimo sforzo (-24,5 bpm, p<0,0001).

Tuttavia, queste riduzioni della frequenza non si accompagnavano con un miglioramento nella capacità di esercizio o nella soglia anaerobica o nel punteggio dei sintomi, limitando così la rilevanza clinica di questi risultati.

Studio ATHENA

Ha valutato l'efficacia del dronedarone (400 mg BID), rispetto a placebo, nel prevenire le ospedalizzazioni da malattie cardiovascolari e morte per qualsiasi causa in 4000 pazienti con FA o flutter atriale o con storia di pregressa FA/flutter con fattori di rischio aggiuntivi ed età \geq 75 anni, con un follow-up minimo di 12 mesi. Il trattamento poteva prevedere la co-somministrazione di betabloccanti, calcio-antagonisti o digossina.

L'endpoint primario di incidenza dell'ospedalizzazione per malattie cardiovascolari o morte per qualsiasi causa è risultato significativamente ridotto con dronedarone rispetto a placebo (-24,2%, $p < 0,0001$), tuttavia è la prevenzione dell'ospedalizzazione l'elemento di traino per l'endpoint combinato. Infatti, l'incidenza di morte non era statisticamente differente tra i due gruppi. Ad 1 anno il beneficio assoluto per l'endpoint primario era del 7.4% ed il NNT per prevenire 1 evento era 16.

Studio DIONYSOS

Ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di dronedarone (400 mg due volte al giorno) verso amiodarone (600 mg al giorno per 28 giorni, e successivamente 200 mg al giorno) per un periodo di 6 mesi. Sono stati randomizzati un totale di 504 pazienti con FA documentata (249 trattati con dronedarone e 255 trattati con amiodarone). L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia, 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% nel gruppo trattato con amiodarone (hazard ratio=1,59, log-rank p-value $< 0,0001$). Le recidive di FA (inclusa l'assenza di cardioversione) erano più frequenti nel gruppo trattato con dronedarone (63,5% vs 42% rispettivamente).

La sospensione prematura del farmaco in studio per mancanza d'efficacia è stata maggiore nel gruppo in trattamento con dronedarone (21.3% vs 5.5%), mentre quella per intolleranza è stata più frequente nel gruppo trattato con amiodarone (12.9% vs 17.6%). L'incidenza del principale endpoint di sicurezza, definito come 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, ha avuto una riduzione non statisticamente significativa ($p=0,129$).

Sulla base dei risultati osservati in questo studio, il dronedarone sembra essere meno efficace dell'amiodarone nel mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con storia di FA, ma più sicuro in termini di eventi a livello tiroideo e neurologico, sebbene con una maggiore frequenza di diarrea. Per gli altri eventi avversi, disordini cutanei ed oculari, il vantaggio è meno chiaro.

Studio ANDROMEDA

Lo studio ANDROMEDA è stato condotto su 627 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra, ospedalizzati con insufficienza cardiaca di nuova insorgenza o aggravata e che hanno avuto almeno un episodio di dispnea al minimo sforzo o a riposo (classe NYHA III o IV) o dispnea parossistica notturna entro il mese precedente al ricovero. Lo studio, che aveva come obiettivo specifico la valutazione del potenziale beneficio clinico del trattamento con dronedarone (400 mg BID) nel ridurre le morti e le ospedalizzazioni per peggioramento dell'insufficienza cardiaca, è stato interrotto prematuramente per uno sbilanciamento nel numero di decessi osservati nel gruppo trattato con dronedarone [n=25 verso 12(placebo), $p=0,027$]; [IRR: 2.13 (95%CI: 1.07-4.25)], che potrebbe essere dovuto all'incremento dei livelli sierici di creatinina. A causa di questi risultati, che comunque non sono stati confermati dallo studio ATHENA, l'uso di dronedarone in pazienti instabili con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV è controindicato e non è raccomandato in pazienti stabili con insufficienza cardiaca di classe NYHA III recente (1-3 mesi) o con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) $< 35\%$ e si raccomanda di misurare i valori di creatinina plasmatica 7 giorni dopo l'inizio del trattamento.

Il National Institute for Clinical Excellence, valutando i dati forniti dagli studi clinici, ha concluso per una minor efficacia del dronedarone rispetto agli altri antiaritmici e lo ha pertanto raccomandato in seconda linea di trattamento per i pazienti con FA non permanente solo:

- ⇒ se la FA non è controllata dalla prima linea di trattamento,
- ⇒ in presenza di almeno un fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete mellito, precedente TIA/stroke/embolismo sistemico, etc.) o età \geq 75 anni.

Anche i ricercatori del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles, in un *Commentary* pubblicato sul Journal of American College of Cardiology, hanno concluso per una modesta efficacia ed un non chiaro beneficio in termini di sicurezza, che suggerisce di limitarne l'utilizzo in pazienti selezionati e come seconda o terza linea di terapia [Singh et al. *J Am Coll Cardiol* 55 : 1569].

A rendere ancora più incerto il profilo di sicurezza del nuovo antiaritmico è un *alert*, emesso a gennaio 2011 da FDA ed EMA a seguito della segnalazione di casi di danno epatico in pazienti trattati con dronedarone, alcuni dei quali manifestatisi subito dopo l'inizio del trattamento, inclusi due casi di insufficienza epatica con necessità di trapianto; che ha portato alla raccomandazione di effettuare un monitoraggio periodico (prima dell'inizio della terapia, su base mensile per sei mesi, al 9° e al 12° mese, e successivamente su base periodica) con test di funzionalità epatica. A questo, segue l'annuncio dell'interruzione precoce dello studio PALLAS, che stava valutando il tasso di eventi cardiovascolari maggiori (stroke o infarto del miocardio) o ospedalizzazioni dovute ad eventi cardiovascolari, o decesso nei 3.148 pazienti già arruolati (era previsto l'arruolamento di circa 10 mila soggetti) con fibrillazione atriale cronica ed età > 65 anni, di cui il 70% presentava sintomi aritmici da più di 2 anni ed insufficienza cardiaca di classe NYHA I-III. L'azienda che commercializza il farmaco Multaq® ha deciso per l'interruzione prematura a seguito del riscontro di una maggiore frequenza di eventi cardiovascolari ed ospedalizzazioni con dronedarone rispetto a placebo, senza specificare quali eventi CV siano stati riscontrati né l'entità dell'aumento del rischio.

Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA aveva iniziato, a gennaio 2011, una revisione sul rapporto beneficio-rischio complessivo del Multaq per le segnalazioni di severo danno epatico ed ha, attualmente, esteso questa revisione alle nuove informazioni derivanti dallo studio PALLAS.

Fonte: AIFA, luglio 2011 [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/pr_multaq.php .pdf]