Dronedarone riduce ricoveri e decessi nella fibrillazione atriale

Data 17 maggio 2008
Categoria cardiovascolare

Nello studio ATHENA dronedarone riduce del 24 per cento i ricoveri ed i decessi cardiovascolari nei pazienti con fibrillazione o flutter atriale non permanente.

La fibrillazione atriale - che è una causa maggiore di ricoveri ospedalieri e di mortalità e colpisce circa 2,5 milioni di persone negli Stati Uniti e 4,5 milioni di persone in Europa - si sta imponendo quale problema sanitario emergente per via del progressivo invecchiamento della popolazione. I pazienti affetti da fibrillazione atriale hanno un rischio di morte raddoppiato e un aumento del rischio di ictus e di complicazioni cardiovascolari, compreso lo scompenso cardiaco.
ATHENA (A Placebo-Controlled,Double-Blind,Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400mg Bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death From Any Cause in patiENts With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter AF/AFL), è uno studio randomizzato e in doppio cieco su pazienti con fibrillazione o flutter atriale, non permanente, condotto in più di 550 centri in 37 Paesi, che ha arruolato complessivamente 4.628 pazienti. Lo studio ATHENA è il primo trial di morbilità e mortalità nell'ambito del programma di sviluppo clinico di fase III previsto per dronedarone, che comprende altri cinque studi clinici multinazionali, uno studio pilota sullo scompenso cardiaco grave, lo studio ANDROMEDA sullo scompenso di recente insorgenza e quattro studi internazionali sulla fibrillazione atriale: EURIDIS/ADONIS, ERATO e lo studio, tuttora in corso, DIONYSOS. Dronedarone è un analogo dell'amiodarone, bloccante multicanale attivo sui canali del calcio, potassio e sodio dotato anche di proprietà antiadrenergiche. Dronedarone, contrariamente ad amiodarone, non contiene iodio e negli studi clinici non ha mai mostrato alcuna evidenza di tossicità tiroidea né polmonare. Lo studio in questione ha valutato il trattamento con dronedarone in confronto alla terapia standard di fondo nella gestione dei pazienti con fibrillazione atriale, per valutare le possibilità di ridurre la morbilità e la mortalità attraverso la prevenzione dei ricoveri cardiovascolari e dei decessi per ogni causa. L'obiettivo primario dello studio era dimostrare il potenziale beneficio di dronedarone su un endpoint primario composito formato da mortalità per ogni causa e ricovero cardiovascolare, in confronto a placebo. Gli endpoint secondari pre-specificati erano mortalità per ogni causa, mortalità cardiovascolare e ricovero cardiovascolare. L'endpoint di sicurezza pre-specificato era l'incidenza di eventi avversi riferiti al trattamento (tempo di osservazione per eventi avversi riferiti al trattamento) tra i quali: tutti gli eventi avversi, eventi avversi maggiori ed eventi avversi seguiti dalla sospensione del farmaco in studio. La durata minima prevista per il follow-up è di un anno, quella mediana di 1,75 anni quela massima di 30 mesi.
La popolazione di pazienti con fibrillazione o flutter atriale NON PERMANENTE oggetto dello studio era composta da soggetti di 75 anni o più (con o senza fattori di rischio cardiovascolare) o con meno di 75 anni, ma con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo (ipertensione, diabete, precedente episodio cerebrovascolare, dimensioni dell'atrio sinistro > 50 mm o frazione di eiezione ventricolare sinistra < 40%). I portatori di scompenso cardiaco congestizio o con bradicardia < 50 bpm e/o intervallo PR-interval > 0.28 sec. o con malattia del nodo del seno (documentata da pause di 3 o più secondi) or con blocco atrioventricolare di secondo e terzo grado, se non portatori di pace-maker, sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sono stati assegnati casualmente al trattamento con dronedarone 400 mg bid o placebo.
I risultati dello studio, presentati alla sessione dei late breaking clinical trial di Heart Rhytm 2008, 29 Congresso annuale della Heart Rhytm Society che si sta svolgendo a San Francisco, California (USA), hanno dimostrato che nel braccio trattato con dronedarone è stata osservata una riduzione significativa (<0,001) del rischio di ricovero cardiovascolare o decesso per ogni causa nella misura del 24 per cento, raggiungendo l'endpoint primario dello studio. Il rischio di morte cardiovascolare si è ridotto del 30% (p=0,03) nel braccio randomizzato a dronedarone, rispetto alle terapie di riferimento, compresi i farmaci per il controllo della frequenza ed i farmaci antitrombotici. Dronedarone ha inoltre ridotto significativamente il rischio di morte aritmica del 45% (p=0,01) e ha anche ridotto il numero dei decessi per ogni causa del 16% (p=0,17) rispetto al placebo. Nel gruppo dronedarone, infine, sono stati ridotti significativamentedel 25% , (p<0,001) anche i primi ricoveri cardiovascolari.
Gli eventi avversi più frequenti riferiti a dronedarone contro placebo comprendono disturbi gastrointestinali (26 vs 22%), disturbi cutanei (10 vs 8%, soprattutto rash) e aumento della creatininemia (4,7 vs 1%). Il meccanismo d'azione che produce l'aumento della creatininemia è noto: inibizione della secrezione di creatinina a livello del tubulo renale. In confronto al placebo, dronedarone non è stato osservato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco. Infine, nei due bracci dello studio si sono registrati tassi di abbandono della terapia sovrapponibili.

Sulla base di questi nuovi dati clinici, sanofi-aventis intende presentare un dossier di registrazione all'European Medicines Agency (EMEA) e una New Drug Application alla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel III trimestre del 2008.

Fonte: I M M E D I A P R E S S - http://www.immediapress.it

Commento di Luca Puccetti

Lo studio conferma i risultati di un'analisi retrospettiva dei trials EURIDIS (European Trial In Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm) ed ADONIS (American-Australian Trial With Dronedarone in Atrial Fibrillation or Flutter Patients for the Maintenance of Sinus Rhythm) in cui era stata evidenziata

una riduzione delle ospedalizzazioni o di morti per ogni causa del 27% rispetto al placebo (P = .01). Ovviamente l'inclusione dell' evento ospedalizzazione per tutte le cause si presta sempre a valutazioni elastiche sul significato delle ospedalizzazioni in relazione alla gravità delle cause che l'hanno determinata. Tuttavia è opportuno ricordare che nel 2003 lo studio ANDROMEDA (Antiarrhythmic trial with Dronedarone in Moderate to severe CHF Evaluating morbidity Decrease) fu interrotto prima della conclusione per un eccesso di mortalità non cardiaca. Lo studio ANDROMEDA era un RCT, controllato con placebo, su pazienti con scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra che fu stoppato in base alle raccomandazioni del comitato di sicurezza allorquando l'arruolamento era giunto a 627 dei mille soggetti previsti. La richiesta di approvazione per il dronedarone fu inviata a FDA ed EMEA nel giugno 2005, ma la FDA nell'agosto 2006 inviò all'azienda che aveva formulato la richiesta una lettera in cui negava l'approvazione per la mancanza di certezza sul 'clinically meaningful' dei dati riguardanti dronedarone. Parimenti Il 6 settembre 2006 la ditta produttrice ha notificato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMEA la sua decisione di ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per dronedarone. In base all'esame dei dati e delle risposte fornite dalla ditta all'elenco di domande formulate dal CHMP, al momento del ritiro della domanda il CHMP aveva delle perplessità ed era provvisoriamente del parere che non potesse essere autorizzata la commercializzazione di dronedarone per il trattamento della fibrillazione atriale o del flutter atriale. Il CHMP temeva che negli studi presentati dalla ditta non fosse stato possibile dimostrare con sufficiente chiarezza che gli effetti di dronedarone sulla frequenza cardiaca e sul ritmo cardiaco sarebbero stati benefici per i pazienti, poiché dronedarone non era stato paragonato con un medicinale già autorizzato per il trattamento delle stesse condizioni. In base alle linee guida sui medicinali usati per correggere le aritmie cardiache, il CHMP dovrebbe valutare i risultati di uno studio in cui dronedarone venga confrontato con un medicinale già autorizzato, prima di poter a sua volta raccomandare l'autorizzazione. Il CHMP aveva inoltre il dubbio che le concentrazioni di dronedarone potrebbero essere alterate nei pazienti che contemporaneamente assumono altri medicinali, tra cui i farmaci usati nel trattamento delle cardiopatie. Il CHMP era perplesso anche per il maggior numero di effetti collaterali osservato nei pazienti trattati con dronedarone rispetto ai soggetti trattati con placebo. Pertanto, al momento del ritiro della domanda era opinione del CHMP che fossero necessari ulteriori studi per dimostrare in maniera adeguata il rapporto rischi/benefici di dronedarone. Adesso sulla base dei risultati dello studio ATHENA in cui la mortalità per tutte le cause, pur non essendo un end point primario, ma secondario, si è comunque ridotta, la ditta produttrice ritiene di poter ripresentare una nuova richiesta di approvazione sia alla FDA che alla EMEA.

Referenze

1) http://en.sanofi-aventis.com/Images/060831_MULTAQ_FDA_en_tcm24-13467.pdf
2) http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/361489it.pdf
3) http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/361489en4.pdf
4) http://content.nejm.org/cgi/reprint/357/10/987.pdf