

# DRONEDARONA en fibrilación auricular

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
Octubre de 2010

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Dronedarona hidrocloreuro.

**Indicación clínica solicitada:** Prevención de recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducción de la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente.

**Autores / Revisores:** Luis González Rivas\*, Raquel Sánchez del Moral\*, Emilio Jesús Alegre del Rey\*\*.

\* Hospital "Juan Ramón Jiménez" (Huelva). \*\* Tutor. Hospital Universitario de Puerto Real

Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue hecho público para la aportación de propuestas al mismo. Las propuestas presentadas se refieren en el anexo.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria primaria y especializada.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Dronedarona hidrocloreuro.

**Nombre comercial:** Multaq®.

**Laboratorio:** Sanofi-Aventis S.A.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Antiarrítmicos clase III.

**Código ATC:** C01BD.

**Vía de administración:** Oral.

**Tipo de dispensación:** Con receta médica.

**Vía de registro:** Centralizado.

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Unidades envase	por	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
400 mg comprimidos recubiertos con película	60		664343	104,90 €	67,20 €
400 mg comprimidos recubiertos con película	100		603673	122,61 €	100,80 €

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Su mecanismo de acción aún no es bien conocido. En animales, dronedarona previene la fibrilación auricular o restablece el ritmo sinusal normal dependiendo del modelo utilizado. En varios modelos animales también previene la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular. Lo más probable es que estos efectos resulten de sus propiedades electrofisiológicas que pertenecen a las cuatro clases de Vaughan-Williams. Dronedarona 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).

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

**EMEA** (26/11/2009) y **AEMyPS** (15/12/2009): Prevención de recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducción de la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente.

**FDA** (01/07/2009): Reducción del riesgo de hospitalización por causa cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente (FA) o flutter auricular (FLA), con un episodio reciente de FA / AFL y su asociación con factores de riesgo cardiovascular (edad > 70 años, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, aurícula izquierda diámetro  $\geq$  50 mm o fracción de eyección ventricular izquierda <40%), que están en ritmo sinusal o que serán sometidos a cardioversión.

#### 4.3 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 otro con la cena. Si se olvida una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis en su horario habitual y no deben doblar la dosis.

El tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (tales como flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona) debe discontinuarse antes de comenzar tratamiento con dronedarona.

#### 4.4 Farmacocinética.

##### Absorción:

Después de la administración oral, en condiciones de alimentación, dronedarona se absorbe bien (al menos un 70%). Sin embargo debido al efecto de primer paso metabólico presistémico, la biodisponibilidad absoluta de dronedarona (junto con la comida) es de un 15%. La ingesta concomitante con alimentos incrementa la biodisponibilidad de dronedarona de 2 a 4 veces de media. Después de la administración oral en condiciones de alimentación el pico de concentraciones plasmáticas de dronedarona y del principal metabolito circulante (metabolito N-debutilo) se alcanzan en 3-6 horas. Después de administraciones repetidas de 400 mg dos veces al día, se alcanza el estado de equilibrio en 4-8 días de tratamiento y la tasa de acumulación media fluctúa entre 2,6 y 4,5. La media del estado de equilibrio de la  $C_{m\acute{a}x}$  de dronedarona es de 84-147 ng/ml y la exposición del principal metabolito N-debutilo es similar al del compuesto original. La farmacocinética tanto de la dronedarona como de su metabolito N-debutilo se desvían moderadamente de la proporcionalidad de la dosis: un aumento de 2 veces en la dosis resulta en un aumento aproximadamente de 2,5 a 3 veces con respecto a  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC.

##### Distribución:

La unión plasmática a proteínas de dronedarona *in vitro* y de su metabolito N-debutilo es de 99,7% y 98,5% respectivamente y no es saturable. Ambos compuestos se unen a la albúmina principalmente. Después de la administración intravenosa (IV) el volumen de distribución y el estado de equilibrio ( $V_{ss}$ ) variaron de 1.200 a 1.400 l.

##### Metabolismo:

Dronedarona se metaboliza ampliamente, principalmente por el CYP 3A4 (ver sección 4.5). La principal vía metabólica incluye la N-debutilación para formar el principal metabolito activo seguida de oxidación, desaminación oxidativa para formar el metabolito ácido propanoico inactivo, seguida de oxidación, y oxidación directa. El metabolito N-debutilo muestra actividad farmacodinámica pero es de 3 a 10 veces menos potente que dronedarona. Este metabolito contribuye a la actividad farmacológica de dronedarona en humanos.

Eliminación:

Después de la administración oral, aproximadamente el 6% de la dosis marcada se excreta en orina principalmente como metabolitos (compuesto alterado excretado en orina) y el 84% se excreta en heces, principalmente, como metabolitos. Después de la administración IV de dronedarona el aclaramiento plasmático varía entre 130-150 l/h. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 25-30 horas y la de su metabolito N-debutilo alrededor de 20-25 horas. En pacientes, dronedarona y su metabolito se eliminan completamente del plasma a las 2 semanas después de discontinuar el tratamiento con 400 mg dos veces al día.

Poblaciones especiales:

La farmacocinética de dronedarona en pacientes con FA es consistente con la de los sujetos sanos. El sexo, edad y peso son factores que influyen en la farmacocinética de dronedarona. Cada uno de estos factores tiene una influencia limitada en dronedarona.

**4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.**

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Multaq <sup>®</sup> (Dronedarona)	Trangorex <sup>®</sup> (Amiodarona)
Presentación	400 mg comp. recub. c/60. 400 mg comp. recub. c/100.	150 mg/3 ml ampolla c/6. 150 mg/3 ml ampolla c/100. 200 mg comp c/30. 200 mg comp c/500.
Posología	<b>Vía oral:</b> 400 mg dos veces al día (desayuno y cena).	<b>Perfusión intravenosa:</b> - <u>Dosis inicial o de ataque:</u> la dosis habitual es de 5 mg/kg de peso administrada en 250 ml de dextrosa al 5 % exclusivamente, administrado en un periodo de 20 minutos a 2 horas. La perfusión puede repetirse de 2 a 3 veces en 24 horas. - <u>Dosis de mantenimiento:</u> de 10 a 20 mg/kg de peso / 24 horas (generalmente de 600 a 800 mg/24 horas, límite 1.200 mg/24 horas) en 250 ml de dextrosa al 5% durante varios días. Tomar el relevo de la administración oral desde el primer día de perfusión.  <b>Inyección intravenosa:</b> La dosis es de 5 mg/kg de peso.  <b>Vía oral:</b> - <u>Tratamiento inicial de estabilización:</u> comenzar con 3 comprimidos (600 mg)/día durante 8-10 días. En ciertos casos la dosis de ataque puede ser superior 4-5 comprimidos (1000 mg) /día. - <u>Tratamiento de mantenimiento:</u> después del tratamiento inicial, la dosificación debe reducirse en función de la respuesta de cada paciente, a dosis que se encuentren entre ½ comprimido (100 mg)/día y 2 comprimidos (400 mg)/día. Ya que amiodarona posee una vida media prolongada, el tratamiento puede ser administrado a días alternos o bien se aconseja realizar periodos de descanso (2 días a la semana).
Características diferenciales	Dronedarona es un derivado benzoflurano no yodado. No modifica las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas. El estado estacionario se alcanza a los 5-7 días de tratamiento. La t <sub>1/2</sub> es de 24 horas. Su biodisponibilidad se incrementa de 2-3 veces al administrarla con alimentos. Produce menos reacciones adversas a nivel hepático, pulmonar, neurológico, tiroideo y oftalmológico.	Amiodarona es un derivado benzofuránico yodado. El estado estacionario se alcanza entre la 1ª y 3ª semana de tratamiento. Muy lipófilo con un elevado volumen de distribución. Reúne un mayor número de indicaciones terapéuticas como por ejemplo taquicardia paroxística y síndrome de Wolf-Parkinson-White. Se puede emplear tanto por vía oral como intravenosa.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

La evidencia que respalda su uso son 4 estudios: EURIDIS-ADONIS, ATHENA, ANDROMEDA y DIONYSOS. Los tres primeros están hechos frente a placebo y el último frente a amiodarona.

**EURIDIS-ADONIS:** En los estudios EURIDIS y ADONIS, un total de 1.237 pacientes con un episodio previo de FA o FLA fueron aleatorizados de forma ambulatoria a recibir tratamiento con dronedarona 400 mg dos veces al día (n=828) o placebo (n=409) además de los tratamientos convencionales (incluyendo anticoagulantes orales, betabloqueantes, inhibidores de la ECA o ARaII, agentes antiagregantes crónicos, diuréticos, estatinas, digitálicos, y antagonistas del calcio). Los pacientes tuvieron al menos un episodio FA/FLA documentado por ECG durante los 3 últimos meses, estuvieron en ritmo sinusal durante al menos una hora y fueron seguidos durante 12 meses. En los pacientes previamente tratados con amiodarona, se realizó un ECG después de aproximadamente 4 horas de la primera administración para verificar su buena tolerabilidad. Se tuvieron que retirar otros medicamentos antiarrítmicos con al menos 5 semividas plasmáticas antes de la primera administración. El intervalo de edad de los pacientes varió de 20 a 88 años, siendo la mayoría pacientes caucásicos (97%), hombres (69%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (56,8%) y cardiopatía estructural (41,5%) incluyendo enfermedad coronaria cardíaca (21,8%). Tanto en el análisis conjunto de los estudios EURIDIS y ADONIS, como en los ensayos individuales, dronedarona retrasó sistemáticamente el tiempo hasta la primera recurrencia de FA/FLA (variable principal). Comparado con el placebo, dronedarona disminuyó el riesgo de la primera recurrencia de FA/FLA durante el periodo de estudio de 12 meses alrededor de un 25% (p=0,00007). La mediana del tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia de FA/FLA en el grupo dronedarona fue de 116 días, es decir 2,2 veces más largo que en el grupo placebo (53 días). La tasa de recurrencia en 12 meses fue de 67,1% vs 77,7% favorable a dronedarona (p=0,001; RAR=10,6%; NNT=9,4).

**ATHENA:** En el estudio ATHENA, estudio multinacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, se demostró la eficacia de dronedarona en la reducción del riesgo de hospitalización relacionada con FA en pacientes con FA o con antecedentes de FA y factores de riesgo adicionales. Los pacientes debían tener al menos un factor de riesgo (incluyendo edad, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro de la aurícula izquierda  $\geq 50$  mm o FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda)  $< 0,40$ ) junto con FA/FLA y ritmo sinusal ambos documentados en los últimos 6 meses. No se incluyeron pacientes que habían recibido amiodarona durante las 4 semanas previas a la aleatorización. Los pacientes podían estar en FA/FLA o en ritmo sinusal después de una cardioversión espontánea o después de cualquier procedimiento. Se aleatorizaron y trataron 4.628 pacientes hasta un máximo de 30 meses (mediana del seguimiento: 22 meses) con dronedarona 400 mg dos veces al día (2.301 pacientes) o placebo (2.327 pacientes), además del tratamiento convencional que incluía betabloqueantes (71%), inhibidores de la ECA o ARaIIs (69%), digitálicos (14%), antagonistas del calcio (14%), estatinas (39%), anticoagulantes orales (60%), tratamiento antiagregante crónico (6%) y/o diuréticos (54%). La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la primera hospitalización por razones cardiovasculares o muerte por cualquier causa. El intervalo de edad de los pacientes fue de 23 a 97 años y el 42% estaban por encima de 75 años. El cuarenta y siete por ciento (47%) de los pacientes eran mujeres y la mayoría eran caucásicos (89%). La mayoría tenía hipertensión (86%) y cardiopatía estructural (60%) (incluyendo enfermedad arterial coronaria: 30%; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): 30%; FEVI  $< 45\%$ : 12%). El 25% tenía FA al inicio del estudio. Dronedarona redujo la incidencia de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa en un 24,2% comparado con placebo (p  $< 0,0001$ ). La reducción en la hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa fue consistente en todos los subgrupos, con independencia de las

características o medicaciones basales (inhibidores de la ECA o ARAII; betabloqueantes, digitálicos, estatinas, antagonistas del calcio y diuréticos) Se obtuvieron resultados similares en la incidencia de hospitalización cardiovascular con una reducción del riesgo del 25,5% ( $p < 0,0001$ ). Durante el curso del estudio, el número de muertes por cualquier causa fue comparable entre los grupos dronedarona (116/2.301) y placebo (139/2.327).

**ANDROMEDA:** El estudio ANDROMEDA se llevó a cabo en 627 pacientes con disfunción ventricular izquierda, hospitalizados por insuficiencia cardíaca de nueva aparición o empeoramiento de la misma y que habían presentado al menos un episodio de dificultad respiratoria en situación de mínimo esfuerzo o en reposo (clase funcional III o IV de NYHA) o disnea paroxística nocturna durante el mes previo a la admisión. El estudio se interrumpió prematuramente debido a que se observó un balance desfavorable de muertes en el grupo dronedarona [ $n = 25$  frente a 12 (placebo),  $p = 0,027$ ].

Para la evaluación de la eficacia en este informe nos basaremos en el estudio DIONYSOS, ya que compara frente a la estrategia de tratamiento actual para esta indicación.

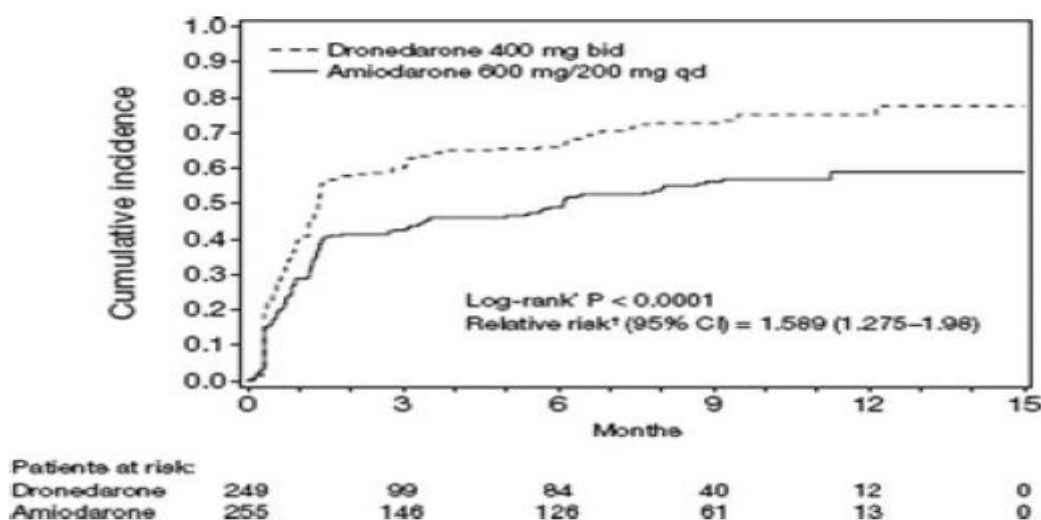
## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1. Estudio DIONYSOS: Le Heuzey JY et al. 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. Journal of Cardiovascular Electrophysiology Vol. 21, No. 6, June 2010.**

- Nº de pacientes:** 504 (249 pacientes en el grupo activo y 255 en el grupo control).
- Diseño:** Fase III, internacional, multicéntrico, controlado, paralelo, doble ciego, aleatorizado de forma centralizada en una proporción de 1:1.
- **Grupos de Tratamiento:**
  - Tratamiento grupo activo: Dronedarona 400 mg dos veces al día durante al menos 6 meses.
  - Tratamiento grupo control: Amiodarona 600 mg una vez al día durante 28 días y luego 200 mg una vez al día a partir de entonces, durante al menos 6 meses.
- En ambos grupos la cardioversión eléctrica iba a ser realizada entre los días 10 y 28 si el paciente no se había convertido de forma espontánea a ritmo sinusal.
- **Criterios de inclusión principales:** Pacientes mayores de 21 años con FA documentadas por más de 72 horas para los que la cardioversión y el tratamiento antiarrítmico estaba indicado, a juicio de los investigadores, y quienes estaban recibiendo anticoagulantes orales.
- Criterios de exclusión principales:** Tratamiento crónico previo con amiodarona, hipo o hipertiroidismo, o otras contraindicaciones a la amiodarona, intervalo QT corregido (QTc)  $\geq 500$  ms, FA paroxística, aleteo auricular, insuficiencia cardíaca congestiva grave NYHA III o IV, bradicardia severa o alto grado de bloqueo aurículo-ventricular. Pacientes en los que tratamiento concomitante estaba contraindicado fueron excluidos obligatoriamente (incluidos antiarrítmicos clase I y III de Vaughan-Williams, fármacos que causan Torsades de Pointes, inhibidores potentes del citocromo P [CYP] 3A4 y sustratos del CYP3A4 con margen terapéutico estrecho).
- Pérdidas:** Ninguna.
- Objetivo primario:** La variable principal de eficacia fue definida como la aparición de la primera recurrencia de la FA o la interrupción prematura del fármaco en estudio, lo que ocurra primero.
- Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar (ITT).  
La duración media del tratamiento en el estudio fue de 7 meses, con un máximo de 13,8 meses en ambos grupos de tratamiento.
- **Características basales de los pacientes:** La edad media fue  $64,0 \pm 10,7$  años y la proporción global de pacientes con edad  $\geq 75$  años fue alrededor del 20%. Un tercio de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes fueron caucásicos (83,9%) y 15,3% eran asiáticos. En cuanto a los antecedentes cardiovasculares la mayoría de los pacientes tenían hipertensión (66,9%), el 18% tenían enfermedad coronaria y el 16,5% de los pacientes tenían FA aislada. Alrededor de un tercio (28,4%) tenían insuficiencia cardíaca congestiva clase I o II de la NYHA, con una distribución similar en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes tenía antecedentes de FA persistente (62,9%), y para el 21,6% de los pacientes fue el primer episodio de FA (Tabla 1). La duración media del episodio actual de FA (rango) fue de 49 (3-368) días. La media basal de los valores de PAS y PAD tomadas en posición decúbito supino estaba dentro de los rangos normales y similares en ambos grupos de tratamiento. Al inicio del estudio la mayoría de los pacientes fueron tratados con anticoagulantes orales (95,6%), betabloqueantes (62,5%), e IECA/ARA2 (51,6%), con una distribución similar en ambos grupos. Alrededor de una quinta parte (20,6%) de los pacientes estaban recibiendo digitálicos.

VARIABLE PRINCIPAL Y SUS COMPONENTES AL FINAL DEL ESTUDIO					
Eventos tras 12 meses de seguimiento en todos los pacientes					
	Dronedaronona	Amiodarona	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
<b>Todos los pacientes</b>	<b>N=249</b>	<b>N=255</b>			
<b>Variable principal</b> (aparición de la primera recurrencia de la FA o interrupción prematura del fármaco en estudio)	184 (73,9%)	141 (55,3%)	18,6% (10,4- 26,8)	5 (4-10)	P<0,001
<u>Recurrencia de la FA</u>	158 (63,5%)	107 (42,0%)	21,5% (13,0-30,0)	5 (3-8)	<0,05
FA documentadas tras conversión	91 (36,5%)	62 (24,3%)	12,2% (4,3-20,2)	8 (5-23)	<0,05
Cardioversión eléctrica sin éxito	29 (11,6%)	16 (6,63%)	5,4% (0,4-10,3)	19 (10-250)	<0,05
Conversión no espontánea y cardioversión no eléctrica en los días 10 a 28.	38 (15,3%)	29 (11,4%)	3,9%(-2,0-9,8)	-	n.s
<u>Interrupción prematura</u>	26 (10,4%)	34 (13,3%)	-2,9% (-8,5-2,8)	-	n.s.
Pérdida de eficacia	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0,4% (-0,4-1,2)	-	n.s.
Intolerancia	25 (10,0%)	34 (13,3%)	-3,3% (-8,9-2,3)	-	n.s.

Aparte de los datos anteriormente mostrados, también se analizó la incidencia de la variable compuesta como tiempo hasta la aparición de la primera recurrencia de FA o tiempo hasta la interrupción prematura del tratamiento, tanto para el grupo activo como control, a los 12 meses de tratamiento. El análisis principal para la comparación de los 2 grupos de tratamiento fue una prueba no estratificada asintótica con dos caras de log-Rank (nivel de significación: 0.05). Las funciones de incidencia acumulada de casos en cada grupo de tratamiento se calcularon mediante estimación no paramétrica de Kaplan-Meier. El hazard ratio (HR) con intervalos de confianza del 95% (IC) se calculó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El valor del HR obtenido fue de 1.59, IC 95% 1.28-1.98,  $p < 0,0001$ , como se observa en la siguiente figura:



## 5.2. b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### **-Validez interna del estudio DIONYSOS. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

La validez interna puede considerarse adecuada (ver anexo 2).

Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, paralelo, aleatorizado de forma centralizada en una proporción de 1:1. El comparador es amiodarona con la pauta habitual en esta indicación, y considerada como el tratamiento de referencia por diversas sociedades científicas.

Los criterios de inclusión del estudio parecen correctos; no obstante en los criterios de exclusión cabría la necesidad de preguntarse qué ocurre con los pacientes que se encuentran con insuficiencia cardíaca grado III-IV NYHA, ya que en esta población es frecuente la presencia de recurrencias de la FA.

Tras la aleatorización, los grupos fueron comparables respecto a las características basales, por lo que no se evidencia sesgos de selección.

En relación al seguimiento, destaca el que no se hayan producido abandonos durante el estudio.

La variable principal de eficacia del estudio es una variable compuesta de la aparición de la primera recurrencia de la FA o la interrupción prematura del fármaco en estudio, lo que ocurra primero, no se sabe si esta variable es buena para ser utilizada de forma habitual en los estudios que evalúan la eficacia de este tipo de terapias, debido a que nos encontramos ante el primer ensayo clínico realizado entre un nuevo fármaco y el tratamiento estándar para esta patología.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de las autoridades europeas para proporcionar elementos de comparación de la relación beneficio/riesgo de dronedarona en relación con un agente comercializado y utilizado ampliamente para el tratamiento de la FA, la amiodarona. Sabiendo que la amiodarona es efectiva para la prevención de recurrencias de FA, pero es a menudo interrumpida por los efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser graves, el estudio fue diseñado para tener en cuenta aspectos de eficacia y seguridad, especialmente en la definición de la variable principal.

No hubo variables secundarias de eficacia pre-especificadas.

Se necesitaron un total de 472 pacientes (236 en cada grupo de tratamiento) para mostrar el resultado de una reducción relativa en la variable principal del 30% a los 6 meses en el grupo de dronedarona en comparación con el grupo de amiodarona. Este tamaño de la muestra se basó en una primera relación de recurrencia de FA / aleteo auricular de amiodarona sobre alrededor del 34% a los 6 meses del estudio SAFE-T, y permitió un poder del 80% con un error tipo I de 5% (prueba de dos caras) para la detección de una reducción relativa del riesgo del 30%.

Como limitación del estudio cabe resaltar el corto periodo de duración y el pequeño número de pacientes incluidos.

### **-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:**

Dronedarona se ha estudiado exclusivamente en una población limitada por los criterios de exclusión del estudio. Los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con dronedarona serán aquellos que no cumplan ninguno de estos criterios.

### -Relevancia clínica de los resultados:

Los resultados del ensayo clínico en fase III DIONYSOS no justifican la introducción en terapéutica de este nuevo derivado benzoflurano no yodado, en sustitución de amiodarona.

Durante el corto periodo de estudio, el resultado para la variable compuesta primaria fue a favor de la amiodarona. El análisis de los componentes de la variable principal mostró que había una diferencia en la recurrencia de la FA tras la cardioversión a favor de la amiodarona: la recurrencia de la FA tras la cardioversión se produjo en el 36,5% de los pacientes con dronedarona y en el 24,3% de los tratados con amiodarona. Un desequilibrio en el número total de cardioversiones eléctricas debido al menor número de conversiones espontáneas proporciona una explicación para explicar la mayor tasa de cardioversiones eléctricas sin éxito en el grupo de dronedarona.

El problema de las variables combinadas ha sido ampliamente discutido, especialmente en el área cardiovascular, y parece claro que pueden tener validez cuando se dan tres circunstancias: los eventos del combinado tienen la misma relevancia clínica para los pacientes, aparecen con una frecuencia similar y sus RRR son similares. Estas tres condiciones no parecen darse en nuestro caso.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

**Piccini JP et al. Comparative Efficacy of Dronedarone and Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009; 54:1089-95:** Se realizó una revisión sistemática de todos los ensayos controlados aleatorios en los que los autores evaluaron dronedarona o amiodarona para la prevención de la FA. El efecto de amiodarona frente a dronedarona fue resumido por la comparación indirecta de los meta-análisis y un modelo de regresión logística normal. Se concluye que dronedarona es menos eficaz que amiodarona para el mantenimiento del ritmo sinusal, pero tiene menos efectos adversos. Por cada 1.000 pacientes tratados con dronedarona en lugar de amiodarona, se estiman unas 228 más recurrencias de la FA, a cambio de 9,6 muertes menos y 62 menos eventos adversos que requieran interrumpir el tratamiento. En definitiva considera a dronedarona un fármaco menos eficaz pero más seguro que amiodarona.

En nuestra opinión, las conclusiones de la comparación directa mediante ensayo clínico aleatorizado son claramente preferibles a las de este meta-análisis que realiza comparaciones indirectas.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation. Guía NHS-NICE Agosto 2010:** En esta guía se afirma textualmente que dronedarona está indicada como una alternativa de tratamiento en pacientes con una fibrilación auricular transitoria en los siguientes casos: "Cuando la fibrilación auricular no se controle con los tratamientos considerados de primera línea (incluyendo los betabloqueantes) y el paciente tenga al menos uno de los siguientes factores de riesgo: HTA que requiera tratamiento farmacológico con al menos dos fármacos; DM; diámetro auricular izquierdo  $\geq 50$  mm; fracción de eyección ventricular izquierda  $< 40\%$ ; edad  $\geq 70$  años y que no tengan una ICC inestable de grados III ó IV".

- **Canadian Expert Drug Advisory Committee. Common Drug Review:** Desaconseja su inclusión en el listado de medicamentos financiados. Para ello se basa en que el precio de dronedarona es mayor que el de amiodarona y no se sabe si dronedarona tiene una ventaja terapéutica en comparación con amiodarona, ya que en un ECA doble ciego, los acontecimientos adversos graves y los retiros debidos a eventos adversos fueron similares entre dronedarona y amiodarona. También resalta el no valorar ni da resultados en los ECA sobre la calidad de vida de los pacientes.

- **Regional Drug and Therapeutics Centre (Marzo 2010, nº103):** En este boletín se recomienda utilizar dronedarona sólo como una opción de tratamiento en aquellos pacientes con factores adicionales de riesgo cardiovascular donde la FA no se controla adecuadamente



con la terapia de primera línea. Dronedaron es menos eficaz que amiodarona. Los datos a corto plazo, sin embargo, sugieren que dronedaron es probablemente produce menos efectos adversos que amiodarona, Concluye que son necesarios datos comparativos a largo plazo para establecer plenamente la eficacia y seguridad de dronedaron.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas y vómitos, fatiga y astenia. Los más graves eritemas (incluyendo eritema y rash eritematoso), eczemas, aumento de creatinina en sangre y prolongación del QTc Bazett.

El perfil de seguridad en pacientes con fibrilación auricular o flutter auricular se basa en cinco estudios controlados con placebo, un total de 6.285 pacientes fueron randomizados (3.282 pacientes recibieron dronedaron 400 mg dos veces al día y 2.875 recibieron placebo). La exposición media de los estudios fue de 13 meses. En el estudio ATHENA, el seguimiento máximo fue de 30 meses. La valoración de factores intrínsecos como sexo o edad en la incidencia de cualquier reacción adversa durante el tratamiento, mostró interacciones para el género femenino, tanto por la incidencia de cualquier reacción adversa como por reacciones adversas graves.

### 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

A continuación se presentan los resultados de seguridad del estudio DIONYSOS frente a amiodarona.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos (estudio DIONYSOS vs. amiodarona). Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco en 249 pacientes para la indicación aprobada, expuestos durante 7 meses.

<b>Referencia:</b>					
Breve descripción del ensayo y diseño					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Dronedaron (n=249)</b>	<b>Amiodaron (n=255)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
<b>Variable principal de toxicidad*</b>	33,3%	42,0%	8,6% (0,2 a 17,0)	<0,05	12(6-493)
<b>Retirada por reacciones adversas</b>	5,2%	11,0%	5,8% (1,0 a 10,5)	<0,05	17 (10-97)
<b>Eventos tiroideos</b>	0,8%	5,9%	5,1% (2,0 a 8,2)	<0,05	20(12-50)
- Hipotiroidismo	0,8%	2,7%	1,9% (-0,3 a 4,2)	n.s.	-
- Hipertiroidismo	0,0%	1,2%	1,2% (-0,1 a 2,5)	n.s.	-
- Función tiroidea anormal (que requiere intervención médica)	0,0%	2,0%	2,0% (0,3 a 3,7)	<0,05	51(27-386)
<b>Eventos neurológicos</b>	1,2%	6,7%	5,5% (2,1 a 8,8)	<0,05	18 (11-47)
- Temblor	0,0%	2,0%	2,0% (0,3 a 3,7)	<0,05	51(27-386)
- Alteración del sueño	1,2%	4,7%	3,5% (0,6 a 6,4)	<0,05	29 (16-175)
<b>Efectos dérmicos</b>					
- Fotosensibilidad	0,8%	1,6%	0,8% (-1,1 a 2,6)	n.s.	-
<b>Efectos oculares</b>	0,4%	1,2%	0,8% (-0,8 a 2,3)	n.s.	-
- Fotofobia	0,0%	0,8%	0,8% (-0,3 a 1,9)	n.s.	-
- Visión borrosa	0,4%	0,4%	0,0% (-1,1 a 1,1)	n.s.	-
<b>Efectos gastrointestinales</b>	12,9%	5,1%	7,7% (2,8 a 12,7)	<0,05	13 (8-36)
- Diarrea	8,0%	2,0%	6,1% (2,3 a 9,8)	<0,05	16 (10-44)
- Náuseas	4,0%	2,4%	1,7% (-1,4 a 4,7)	n.s.	-
- Vómitos	0,8%	0,8%	0,0% (-1,6 a 1,5)	n.s.	-
<b>Efectos hepáticos</b>					
- Aumento AST/ALT**	12,0%	10,6%	1,5% (-4,1 a 7,0)	n.s.	-

\* Variable principal de toxicidad : pacientes que presentan alguna de las reacciones siguientes (la que ocurra primero): tiroidea, pulmonar, neurológica, dérmica, ocular, gastrointestinal, o retirada por efectos adversos, o enzimas hepáticas alteradas.

\*\* AST/ALT > 2xLSN y diferencia sobre valor basal > 0,5xLSN.

Dronedarona resulta ser más segura que amiodarona. No parece aportar toxicidad pulmonar ni tiroidea atribuida a amiodarona. Su evento adverso más frecuente son las alteraciones gastrointestinales, que se presentan en un 13% de los pacientes y consisten en diarrea y náuseas.

EVALUACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO: Dronedarona aporta más seguridad, con un RAR del 8% para la variable principal de toxicidad, a costa de una menor eficacia, con un 21% más de recurrencias de la FA, todo esto en un período de estudio de 7 meses. Con estos datos, estimamos que el balance beneficio/riesgo para la generalidad de los pacientes es negativo frente a amiodarona. Podría ser útil en pacientes en los que sería de elección amiodarona, pero se encuentra contraindicada o no se tolera, y en los cuales se carece de otras alternativas.

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No consultadas.

En diciembre del 2010 ha aparecido una nota de seguridad de la FDA advirtiendo de casos de toxicidad hepática grave, con fallo hepático que ha condicionado en dos casos el trasplante de hígado. Una nota posterior de la AEMPS se hace eco de estos datos y refiere la necesidad de monitorizar, previamente y durante el tratamiento, las enzimas hepáticas.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Población pediátrica: No hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto no se recomienda dronedarona en esta población.
- Pacientes de edad avanzada: La eficacia y seguridad fueron comparables en pacientes de edad avanzada y adultos. Aunque los niveles plasmáticos en mujeres de edad avanzada se incrementaron en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos, no se consideran necesarios ajustes de dosis.
- Insuficiencia hepática: Dronedarona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, por ausencia de datos. No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.
- Insuficiencia renal: Dronedarona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 30 ml/min). No se requieren ajustes de dosis en otros pacientes con insuficiencia renal.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca estable de la clase III de la NYHA o FEVI < 35%: Debido a los resultados sin explicación del estudio ANDROMEDA, el uso de dronedarona está contraindicado en pacientes inestables con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA. Debido a la limitada experiencia en pacientes estables con insuficiencia cardíaca reciente (1 a 3 meses) de clase III o con Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) < 35%, el uso de MULTAQ no está recomendado.
- Pacientes con intolerancia a la galactosa: No deben tomar este medicamento.
- Embarazo: Dronedarona no está recomendada durante el embarazo. Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con el fármaco.
- Lactancia: La decisión sobre continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con dronedarona debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio del tratamiento con el fármaco para la mujer.
- Fertilidad: Dronedarona no mostró alteraciones de la fertilidad en estudios con animales.

-Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos).
- Bradicardia < 50 latidos por minuto.
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica incluyendo pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo (que se corresponden con pacientes de la clase funcional IV y de la clase funcional III inestables de la NYHA).
- Administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P 450 (CYP) 3A4 como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.
- Medicamentos que pueden inducir torsade de Pointes como fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos macrólidos orales, antiarrítmicos de clases I y III.
- Intervalo QTc de Bazett  $\geq$  500 milisegundos.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (CrCl) < 30 ml/min).

-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). 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.

- Medicamentos inductores de torsade de Pointes: fenotiazinas, cisaprida, bepridil, antidepresivos tricíclicos, algunos macrólidos orales, terfenadina y antiarrítmicos clases I y III, están contraindicados debido al riesgo potencial de proarritmia. También se debe tener precaución cuando se administra conjuntamente con betabloqueantes o digoxina.
- Inhibidores potentes del CYP 3A4: El uso concomitante de ketoconazol junto con otros inhibidores potentes del CYP 3A4 como itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, o nefazodona está contraindicado.
- Inhibidores moderados/leves del CYP 3A4: Antagonistas del calcio debido a la interacción farmacocinética y la posible interacción farmacodinámica, los antagonistas del calcio con efecto depresor del nódulo sinusal y aurículo-ventricular como verapamilo y diltiazem deben utilizarse con precaución cuando se asocian con dronedarona. Otros inhibidores moderados del CYP3A4 como eritromicina también es probable que incrementen los niveles de dronedarona.
- Inductores del CYP 3A4: La administración conjunta de rifampicina con otros inductores potentes del CYP 3A4 como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan no está recomendada por disminuir los niveles de dronedarona.
- Efecto de dronedarona sobre otros fármacos:
  - ✓ Dronedarona puede aumentar los niveles de estatinas que son sustratos del CYP 3A4 y/o sustratos de Gp-P.

- ✓ Dronedarona podría aumentar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus.
- ✓ Con anticonceptivos orales no se observaron descensos de etinilestradiol y levonorgestrel en sujetos sanos que recibieron dronedarona.
- ✓ Los betabloqueantes que se metabolizan en el CYP 2D6 pueden incrementar sus niveles por dronedarona.
- ✓ Antidepresivos se prevé tener una interacción limitada con medicamentos antidepresivos metabolizados por el CYP 2D6.
- ✓ Dronedarona incrementa los niveles de digoxina 2,5 veces por inhibición del transportador Gp-P. Además, digital tiene la posibilidad de interactuar con dronedarona desde el punto de vista farmacodinámico. Es posible un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y sobre la conducción aurículo-ventricular.
- ✓ Se debe advertir a los pacientes que eviten las bebidas con zumo de pomelo mientras estén tomando dronedarona.

#### 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No se prevé ningún error en particular.

### 7. AREA ECONOMICA

#### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Hemos considerado que el balance beneficio/riesgo frente a amiodarona es negativo, por lo que no cabe comparar dronedarona –que además es más costosa- frente a ésta en términos económicos-. El escenario que nos planteamos es el uso de amiodarona para prevenir la recurrencia de FA en pacientes que no han tolerado amiodarona o en los que ésta se encuentra contraindicada. Los pacientes que no toleran amiodarona, según el ensayo DIONYSOS, son el 11%.

En la tabla siguiente se presentan los costes comparados únicamente a título informativo, no porque consideremos estos fármacos como alternativas reales de tratamiento. Aunque parte del consumo puede iniciarse en el hospital, lo más probable es que la inmensa mayoría del consumo se haga en pacientes ambulatorios. Por tanto, los costes se han calculado según PVP. La posología está tomada del estudio DIONYSOS, que compara ambos tratamientos.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	medicamento	
	Amiodarona Trangorex® 200 mg 30 cmpr.	Dronedarona Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *	0,19 €/compr.	1,23 €/compr
Posología	600 mg/24h durante 28 días, luego 200 mg/24h	400 mg/12h
Coste día	Dosis inicial: 0,57€ Dosis mantenimiento: 0,19€	2,46€
Coste tratamiento/año	78,28€	875,76€
Costes asociados	Monitorización tiroidea, placas pulmonares	-
Coste global *** o coste global tratamiento/año	78,28€	875,76€
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	referencia	797,48€

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: +797,48€, a lo que habría que restar los costes de la monitorización tiroidea y las placas pulmonares.

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Uso en pacientes que no toleran amiodarona y que carecen de alternativas de tratamiento (comparación con ausencia de tratamiento para profilaxis secundaria de FA). Datos obtenidos de los estudios EURIDIS/ADONIS.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)*	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
EURIDIS/ADONIS	Variable secundaria	recurrencia de FA	Placebo	9,4	875,76€	8.232€

En pacientes que han presentado intolerancia a amiodarona y carecen de alternativas como profilaxis de FA, el uso de dronedarona supondría un coste de 8.232€ por cada recurrencia evitada.

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Sin datos.

### 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

En un hospital medio de 500 camas, hemos calculado extrapolando los datos de nuestro propio hospital, que el consumo anual de comprimidos de amiodarona sería de 5.165 dosis de 200 mg, con un coste anual de 981€. Suponiendo que hay un 11% de pacientes intolerantes que van a ser tratados con dronedarona, eso supondría un consumo de 620 dosis diarias anuales, con un coste de 762€.

### 7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Carecemos de datos sobre el consumo de amiodarona en Atención Primaria. Es de esperar que la mayor parte de impacto económico tenga lugar a este nivel.

### 7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No se ha estimado.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Balance beneficio/riesgo: Según la investigación precomercialización, consideramos que dronedarona es un fármaco más seguro que amiodarona (RAR 8% para la variable principal de toxicidad), pero con una eficacia inferior (RAR 12% para recurrencia de FA). La farmacovigilancia postcomercialización está poniendo en tela de juicio estos datos, con la aparición de hepatotoxicidad grave, cuya incidencia habrá que seguir según la evolución de notificaciones en los próximos meses. En cualquier caso, independientemente de la hepatotoxicidad, la posible ventaja de seguridad consideramos que no compensa, en el global de los pacientes, la falta de eficacia, y por tanto no sería un tratamiento candidato a sustituir a amiodarona. Podría ser razonable usarlo en pacientes que son intolerantes o presentan contraindicación a amiodarona y no a dronedarona, y que carecen de alternativas de tratamiento.

Comodidad: Como ventaja importante, no hay que controlar la función tiroidea ni hacer placas pulmonares para evitar reacciones adversas a ese nivel, que sí son posibles con amiodarona, algo que está indicado en ficha técnica pero que probablemente no es frecuente que se haga, lo que supone asumir un cierto riesgo. En cambio, a partir de los casos de hepatotoxicidad, será necesario un seguimiento de enzimas hepáticas. Tiene la desventaja de su uso c/12h, frente a amiodarona que es una vez al día.

Coste: El coste supondría para el hospital añadir un 78% más de lo que ya se está consumiendo en amiodarona, si se utilizara sólo en los pacientes que son intolerantes a la misma. La mayor parte del coste recaería sobre Atención Primaria. El coste/eficacia incremental frente a no tratamiento, sería de 8.232€ por cada FA evitada.

#### EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación: 13.12.2010

Decisión adoptada por el Comité: **B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital.**

#### 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Sólo en pacientes para los que se solicite individualmente, justificándolo por su intolerancia o contraindicación a amiodarona, como fármaco no incluido en la Guía. Es importante evitar un uso fuera de estas condiciones sustituyendo amiodarona, que repercutiría en un aumento de la incidencia de fibrilación auricular, dada la menor eficacia clínica de dronedarona.

#### 8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

No procede.

#### 8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No

#### 8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No. El intercambio de dronedarona por amiodarona, consideramos que no puede hacerse al tener la primera algunos condicionamientos de seguridad específicos.

#### 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica MULTAQ®. Disponible en [www.agemed.es](http://www.agemed.es). Acceso el 01 de octubre de 2010.
2. Informe EPAR de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Acceso disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001043/human\\_med\\_001207.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001043/human_med_001207.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125). Acceso el 01 de octubre de 2010.
3. Informe de la Food and Drug Administration (FDA). Acceso disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory>. Acceso el 01 de octubre de 2010.

4. Singh BN et al. Dronedaronone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. N Engl J Med 2007;357:987-99.
5. Hohnloser SH et al. Effect of Dronedaronone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:668-678.
6. Lars Kober L et al. Increased Mortality after Dronedaronone Therapy for Severe Heart Failure. N Engl J Med 2008;358:2678-87.
7. Le Heuzey JY et al. A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedaronone versus Amiodaronone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study. Journal of Cardiovascular Electrophysiology Vol. 21, No. 6, June 2010.
8. Piccini JP et al. Comparative Efficacy of Dronedaronone and Amiodaronone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009; 54:1089-1095.

## **ANEXO**

### **APARTADO 5.2.b del informe modelo base**

#### **Referencia del ensayo evaluado:**

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1	
<b>Rango de puntuación:</b> 0-5	
<b>Estudio de baja calidad:</b> Puntuación < 3	

#### **b) Análisis de Aplicabilidad**

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Sí	Es el tratamiento estándar actual para esta indicación terapéutica.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	No	Las variables compuestas presentan los problemas expuestos en el apartado 5.2.b. de este informe.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	No	Se excluyen pacientes subsidiarios de tratamiento para la prevención de la FA como los que padecen insuficiencia cardíaca III-IV NYHA.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		