

LEVOSIMENDAN

una promessa non mantenuta?

■ P Schincariol, A Gine, MG Troncon - Farmacia Ospedaliera S Maria della Misericordia, Udine

PREMESSA

Levosimendan (**LVS**) appartiene alla classe dei calcio-sensibilizzanti con proprietà inotrope positive e vasodilatatorie: aumenta la forza di contrazione del miocardio incrementando la sensibilità al calcio della troponina C e determina vasodilatazione a livello del circolo venoso e arterioso attraverso l'apertura dei canali vascolari del potassio ATP-dipendenti.

È indicato come terapia aggiuntiva in pazienti con scompenso cardiaco cronico grave in fase di instabilità acuta, nei casi in cui la normale terapia (es. diuretici, ACE-inibitori e digitale) non sia sufficiente. L'opzione terapeutica utilizzata per il miglioramento, a breve termine, della contrattilità cardiaca è rappresentata dal β -agonista dobutamina (**DBT**).

LVS, commercializzato nel 2003, **in virtù del suo peculiare meccanismo d'azione e dei risultati degli studi LIDO¹ e RUSSLAN² prometteva**, seppur su un numero limitato di pazienti, **vantaggi clinici rilevanti rispetto a DBT e a placebo**. Tuttavia la valutazione del profilo di efficacia e sicurezza del farmaco (**box 1**) suggeriva la necessità di nuovi trial per acquisire maggiori informazioni, soprattutto sulla mortalità a medio e lungo termine³.

La scelta di un farmaco in base alle sole caratteristiche farmacodinamiche può ingannare. Nel caso levosimendan le reazioni avverse emerse nei recenti studi permettono una valutazione più completa sul farmaco.

NUOVI TRIALS

Recentemente sono stati completati 2 studi di grandi dimensioni, mai pubblicati, presentati al convegno dell'American Heart Association nel novembre 2005⁴⁻⁶. Nel primo LVS è stato confrontato con DBT (studio **SURVIVE-W**) mentre nel secondo la molecola è stata testata contro placebo (studio **REVIVE-II**).

• Lo **studio SURVIVE-W**, il cui obiettivo era quello di confrontare il tasso di mortalità a 31 e a 180 giorni, ha arruolato circa 1.300 pazienti ospedalizzati con diagnosi di grave scompenso cardiaco in fase di instabilità acuta (volume di eiezione ventricolare $\leq 30\%$ nonostante l'utilizzo di vasodilatatori e diuretici). La dose impiegata di LVS (n=663) è stata di 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in bolo seguita da un'infusione di 24 ore di 0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vs DBT (n=664) alla dose $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ per almeno 2 ore. A fronte di un'adeguata numerosità del campione, **LVS non ha dimostrato alcun beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza rispetto a DBT**.

Un'analisi post-hoc dello studio non ha evidenziato alcuna differenza significativa nella diminuzione della mortalità dopo 5 giorni: 29 decessi nei trattati con LVS vs 40 nel gruppo DBT (HR 0,72, IC 95%: 0,55-1,16; p = ns). Dopo 31 giorni sono stati osservati 79 decessi tra i trattati con LVS vs 81 del gruppo DBT (p = ns); a 180 giorni la percentuale dei decessi risultava praticamente sovrapponibile⁶.

Relativamente al profilo di sicurezza, un maggior numero di pazienti nel braccio LVS ha presentato aritmie cardiache, in particolare fibrillazione atriale (9,1% vs 6,1%, p<0,05) mentre la percentuale di insufficienze cardiache è risultata maggiore nel gruppo DBT (17% vs 12,3%, p<0,02). **I risultati di questo trial suggeriscono una sostanziale equivalenza tra i 2 trattamenti**. Sorprendentemente **LVS sembra essere più aritmogeno di DBT**, in contrasto con le aspettative iniziali del farmaco che, non interferendo sull'ingresso di calcio intracellulare, sembrava non essere gravato da questo tipo di evento avverso⁸.

• Lo **studio REVIVE-II** ha confrontato LVS, alla dose di 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in bolo seguita da 0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in infusione per 24 ore vs placebo in 600 pa-

zienti con grave scompenso cardiaco in fase di instabilità acuta (frazione di eiezione ventricolare $\leq 35\%$ e dispnea a riposo nonostante l'utilizzo di diuretici per via ev). Rispetto all'end point primario dello studio (miglioramento degli stati clinici soggettivi dei pazienti dopo 5 giorni di trattamento) **il 6% in più dei pazienti trattati con LVS è stato classificato come migliorato rispetto al gruppo placebo**⁶. Più interessante appare il dato sulla minore durata dell'ospedalizzazione (7 giorni con LVS vs 9, $p = 0,001$). Anche se non significativo, **è stato rilevato un trend d'aumento della mortalità a 90 giorni con LVS rispetto a placebo** (45 vs 35 pazienti, $p = ns$). Gli eventi avversi più frequenti con LVS rispetto a placebo sono stati ipotensione (49% vs 35,5%), tachicardia ventricolare (24% vs 17%), fibrillazione atriale (8% vs 2%), extrasistole ventricolare (7% vs 2%)⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Follath F et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study). *Lancet* 2002; 360: 196-202.
2. Moiseyev VS et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-32.
3. Dialogo sui Farmaci 2003; 3; 188-9.
4. Packer M et al. American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16.
5. Dallas, TX. Mebazaa A. American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16.
6. Cleland J.G.F et al. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 105-10.
7. Figgitt DP et al. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-27.
8. Orion withdraws its US NDA for Simdax (Levosimendan) to enable a re-submission of an amended file. www.orion.fi/english/investors/stock-releases.shtml/a05?21463 (accesso del 09.10.2006).
9. Orion Capital Markets Day, 26 november 2003. <http://img.orion.fi/iititeet/305.pdf> (accesso del 09.10.2006).

CONCLUSIONI

LVS è stato approvato solo in alcuni Paesi europei, tra cui l'Italia, secondo la procedura di mutuo riconoscimento, mentre negli USA la ditta nel 1999 ha ritirato volontariamente la richiesta di AIC sottoposta alla FDA solo un anno prima⁸. Secondo quanto riportato nel sito internet della ditta farmaceutica i nuovi studi saranno presentati alla FDA per un ulteriore tentativo di commercializzare il farmaco⁹. **Tali studi tuttavia**, disegnati per rispondere alle questioni non risolte dallo studio LIDO¹, in cui rigidi criteri di esclusione hanno impedito al 50% dei pazienti candidati alla terapia di essere arruolati prefigurando così un sostanziale bias di selezione, **non hanno confermato una superiorità di LVS rispetto a DBT in termini di sopravvivenza**.

Le conclusioni di entrambi gli studi dimostrano che operare delle scelte terapeutiche sulla base di caratteristiche innovative di tipo farmacodinamico, quali in questo caso il meccanismo di azione e l'assenza di interferenza con i β -bloccanti, può essere prematuro ed **è sempre necessaria una verifica degli esiti clinici di morbilità e mortalità**.

Da rilevare, infine, come la mancata pubblicazione di nuovi dati, forse perché poco vantaggiosi per la ditta, renda difficile la reperibilità di informazioni indispensabili per verificare il reale profilo rischio/beneficio di un farmaco rispetto a quanto documentato dai trial registrativi.

box 1

IL GIUDIZIO DI DIALOGO SUI FARMACI SU LEVOSIMENDAN (2003 E 2006)

2003

- Levosimendan è il primo agente di una nuova classe di "inodilatatori" in grado di migliorare lo stato emodinamico dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave.
- Nei 2 principali studi clinici disponibili, di dimensioni non adeguate a trarne conclusioni definitive in termini di efficacia sull'outcome clinico, il farmaco ha mostrato di ridurre la mortalità rispetto a placebo e a dobutamina, tuttavia, questo potenziale vantaggio deve essere confermato.
- Rispetto ad altri farmaci inotropi con indicazioni simili, non determinando un aumento del calcio intracellulare, potrebbe risultare meno aritmogeno, ma non esistono studi di confronto che lo dimostrino.
- Ulteriori ricerche sono necessarie anche per chiarire per quanto tempo il farmaco debba essere somministrato e quale sia il suo effetto sulla mortalità a medio e lungo termine.
- Con queste incertezze, il prezzo con cui viene proposto pare inaccettabile.



2006

Bibliografia di riferimento

- Cleland JGF, Mc Gowan J. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 257-65.
- Drugdex Drug Evaluation.
- Follath F et al. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
- Levosimendan. *Informacion Terapeutica del Sistema Nacional de Salud* 2002; 26: 161-2.
- Moiseyev VS et al. *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-32.

Nuove evidenze

- * Cleland J.G.F et al. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 105-10.

