

INFORME TECNICO DE EVALUACION **LEVOSIMENDAN** **Insuficiencia Cardiaca Grave**

Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Levosimendan.

Indicación clínica solicitada: Insuficiencia cardiaca severa y refractaria.

Autores / Revisores: Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No.

Fecha: Julio 2007

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Pascual

Servicio: Cardiología.

Justificación de la solicitud: su uso resulta útil e indicado en:

- Pacientes hospitalizados con IC severa en lista de espera de trasplante cardiaco y dependientes de inotrópicos iv, que dado lo prolongado del tiempo de espera desarrollan tolerancia
- Pacientes hospitalizados con IC severa por enfermedad coronaria grave, no revascularizable y clínica de isquemia refractaria. Levosimendan no agrava la isquemia, además de que permite mantener tratamiento betabloqueante asociado.

Fecha recepción de la solicitud: 22 de mayo de 2007.

Petición a título: consensuada y con el visto bueno del Jefe de Servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Levosimendan

Nombre comercial: Simdax®.

Laboratorio: Abbot Laboratories.

Grupo terapéutico. Denominación: Otros estimulantes cardiacos. Código ATC: C01CX.

Vía de administración: Perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario.

Vía de registro: reconocimiento mutuo. En Europa solo aprobado en España, Italia, Suecia y Finlandia. No aprobado por la EMEA ni por la FDA.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad (PVL)	Coste por unidad PVL con IVA
Simdax 2.5 mg/mL vial 5 mL	1	922773	628,79 €	653,94 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

Levosimendan potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, mediante la unión a la tropina C cardiaca, por un mecanismo calcio-dependiente. Aumenta la fuerza de contracción pero sin afectar a la relajación ventricular. Además, abre los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, provocando la vasodilatación de los vasos arteriales de resistencia sistémicos y coronarios, así como los vasos venosos sistémicos de capacitancia. En pacientes con fallo cardiaco, las acciones inotrópica positiva y vasodilatadora de levosimendan producen un aumento de la fuerza contráctil y una reducción, tanto de la precarga como de la postcarga, sin afectar de forma negativa a la función diastólica.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM y PS: Simdax está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardiaca crónica en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico. (3 de agosto de 2001).

EMEA: No aprobado.

FDA: No aprobado.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Simdax se debe diluir antes de su administración. La perfusión debe realizarse exclusivamente por vía intravenosa, tanto por vía periférica como por vía central.

La dosis y la duración de la terapia deben ser individualizadas de acuerdo con la situación clínica y la respuesta del paciente. El tratamiento se debe iniciar con una dosis de carga de **6-12 microgramos/kg perfundida durante 10 minutos** y se debe continuar con una **perfusión continua de 0,1 microgramos/kg/min.**

Se debe de evaluar la respuesta del paciente a la dosis de carga o en el plazo de 30 a 60 minutos tras el ajuste de la dosis. Si la respuesta se considerase excesiva (hipotensión, taquicardia) se debe disminuir la velocidad de perfusión a 0,05 microgramos/kg/min o suspenderla. Si la dosis inicial es tolerada y se necesita un mayor efecto hemodinámico, la velocidad de perfusión se puede aumentar a 0,2 microgramos/kg/min. La duración de la perfusión que se recomienda a pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardiaca crónica severa es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efecto rebote después de suspender la perfusión de Simdax. Los efectos hemodinámicos persisten durante al menos 24 horas y se pueden observar durante 9 días después de suspender una perfusión de 24 horas.

Durante el tratamiento se debe monitorizar el electrocardiograma, la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, así como realizar una cuantificación de la diuresis. Es recomendable hacer una monitorización de estos parámetros durante al menos 3 días después del final de la perfusión o hasta que el paciente esté clínicamente estable. En pacientes con daño renal o hepático leve a moderado, se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

4.4 Farmacocinética.

La farmacocinética de levosimendan es lineal en el rango de dosis 0.05-0.2 mcg/Kg/min.

El volumen de distribución es aproximadamente 0.2 L/kg.

Se una a proteínas plasmáticas en un 97-98%, principalmente a albúmina.

Se metaboliza completamente, principalmente por conjugación.

El aclaramiento es de unos 3 mL/min/kg y la semivida de aproximadamente 1 hora.

Los metabolitos circulantes se eliminan lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 días después de terminar la perfusión de levosimendan. Las semividas de los metabolitos son aproximadamente de 75-80 horas.

Los análisis de población han demostrado que ni la edad, ni la raza, ni el sexo influyen en la farmacocinética de levosimendan.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Levosimendan	Dobutamina
Presentación	Vial 12.5 mg	Ampollas 250 mg
Posología	bolo 6-12 mcg/Kg seguido de 0.1mcg/Kg/min	Perfusión de 2.5-10 mcg/Kg/min

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Al no pasar por el sistema centralizado de registro no se dispone del informe técnico de evaluación de la EMEA ni de la FDA.

Para su registro inicial en Suecia se evaluaron 2 ensayos clínicos publicados:

- **Ensayo LIDO.** Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan infusion versus Dobutamina (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with dobutamina in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double blind trial. Lancet 2002; 360: 196-202.
- **Ensayo RUSLAN.** Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double blind study (RUSLAN). Eur Heart J 2002 Sep 15; 23 (18): 1422.

Posteriormente han aparecido nuevos ensayos:

- **CASINO.**
- **REVIVE-1.**
- **REVIVE-2.**
- **SURVIVE.**

5.2a Resultados de los ensayos clínicos pivotaes.

LIDO.

Referencia: Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan infusion versus Dobutamina (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with dobutamina in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double blind trial. Lancet 2002; 360: 196-202.

Nº de pacientes: 203

Diseño: doble-ciego, randomizado

Tratamiento grupo activo: dosis inicial de 24 mcg/kg durante 10 min, seguido de infusión continua de 0,1-0,2 mcg/kg/min durante 24 h

Tratamiento grupo control: infusión de dobutamina 5-10 mcg/kg/min durante 24 h.

Criterios de inclusión: pacientes con fallo cardiaco grave asociado a bajo gasto (FE<0,35, índice cardiaco < 2,5 L/min/m², presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) >15 mm Hg) y con necesidad de soporte inotrópico.

Criterios de exclusión: presión sistólica sanguínea < 90 mm Hg y frecuencia cardiaca > 120 latidos/minuto.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Variable principal	Levosimendan (n=103)	Dobutamina (n=100)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Proporción de pacientes con un incremento del gasto cardiaco > 30% y simultáneamente descenso de PCWP ≥ 25% a las 24 h.	28.2%	15%	13.2 % (2%-24.3%)	0.022	8 (5-51)
Objetivos secundarios					
Mortalidad a los 31 días	7.8%	17.0%	-9.2 % (-0.2% a -8.2%)	0.049	11 (6-501)
Mortalidad a los 180 días	26.2%	38.0%	-11.8 % (+1% a -24.5%)	ns	-----

Limitaciones del estudio LIDO:

La variable principal seleccionada, aunque se considera de relevancia, es una variable intermedia y compleja.

La mortalidad evaluada a los 31 días presenta una reducción del 9% pero es un objetivo secundario y su significación estadística está muy próxima al límite y con un rango muy amplio (NNT = 6-501). La mortalidad a 180 días ya no es significativa.

El comparador dobutamina es el adecuado, aunque en la práctica habitual se utilizan frecuentemente dosis mayores y durante más de 24 horas.

La dosis inicial de levosimendan (24 mcg/Kg/min) es el doble de la aconsejada actualmente en ficha técnica (6-12 mcg/Kg/min).

Conclusiones:

El estudio LIDO aporta evidencias sobre la eficacia de levosimendan. Tiene un buen nivel de validez interna, pero presenta problemas de validez externa, sobre todo debido a la dosis y a la duración de dobutamina.

RUSSLAN.

Referencia: Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double blind study (RUSSLAN). Eur Heart J 2002 Sep 15; 23 (18): 1422.

Nº de pacientes: 504

Diseño: doble-ciego, randomizado controlado con placebo.

Tratamiento grupo activo: levosimendan a diferentes dosis (de 0.1 a 0.4 mcg/kg/min) durante 6 h tras un bolo de 24 mcg/Kg.

Criterios de inclusión: pacientes con descompensación cardiaca tras infarto agudo de miocardio, en los que se determinó la necesidad de soporte inotrópico.

Variable principal	Levosimendan (n=402)	Placebo (n=102)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Proporción de pacientes con isquemia miocárdica o hipotensión clínicamente significativa.	13.4 %	10.8%	2.6 % (-4.2 a +9.5)	ns	---
Objetivos secundarios					
Riesgo combinado de muerte y agravamiento de IC durante las primeras 6 horas	2%	5.9%	- 3.9 %	0.033	26
Riesgo combinado de muerte y agravamiento de IC durante las primeras 24 horas	4%	8.8%	- 4.8 %	0.044	21
Riesgo combinado de muerte y agravamiento de IC durante los primeros 14 días	11.7%	19.6%	- 7.9 %	0.031	13
Riesgo combinado de muerte y agravamiento de IC durante los primeros 180 días.	22.6%	31.4%	- 8.8 %	ns	---

Se trata de un estudio para determinar principalmente la seguridad de levosimendan, en el que se demostró que no había diferencias significativas en la incidencia de la variable hipotensión y/o isquemia entre los grupos de tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que la disminución en el riesgo de muerte es un objetivo secundario del estudio y además el grupo control era placebo.

5.2b. Otros ensayos clínicos.

SURVIVE.

Referencia: Mebazaa A, Markku S, et al. Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute descompesated Heart failure. The SURVIVE randomized trial. JAMA 2007 May 2; 297 (17):1883-91.

Nº de pacientes: 1327

Diseño: doble-cego, randomizado

Tratamiento grupo activo: dosis inicial de 12 mcg/kg durante 10 min, seguido de infusión continua de 0,1mcg/kg/min durante 50 min. La velocidad se incrementó a 0.2 mcg/kg/min según tolerancia.

Tratamiento grupo control: infusión de dobutamina 5 mcg/kg/min inicialmente. Podía incrementarse hasta 40 mcg/kg/min y se mantenía durante un máximo de 24 h.

Criterios de inclusión: pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardiaca que requerían tratamientos adicionales después de una respuesta inadecuada a diuréticos intravenosos o vasodilatadores.

Criterios de exclusión: presión sistólica sanguínea < 85 mm Hg, frecuencia cardiaca > 130 latidos/minuto, creatinina sérica > 5.1 mg/dL, historia de torsade de pointes, uso de fármacos inotrópicos intravenosos durante la hospitalización (excepto dopamina < 2 mcg/kg/min o digoxina), obstrucción grave de flujo ventricular.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Variable principal	Levosimendan (n=664)	Dobutamina (n=663)	HR (IC 95%)	p
Mortalidad por cualquier causa a los 180 días	26%	28%	0.91 (0.74-1.13)	ns
Objetivos secundarios				
Mortalidad a los 31 días	12%	14%	0.85 (0.63-1.15)	ns
Cambios en el BNP a las 24 desde la basal, pg/mL	-631	-397		<0.001
Mortalidad cardiovascular a los 180 días	24%	26%	0.90 (0.72-1.12)	ns

Se trata del estudio más recientemente publicado (mayo de 2007).

Las dosis de levosimendan y del comparador (dobutamina) fueron adecuadas.

Es el único en el que se utiliza como variable principal la mortalidad por cualquier causa a 180 días. En el resto de estudios se utilizan variables intermedias o compuestas.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el objetivo primario (mortalidad por cualquier causa a 180 días).

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna variable secundaria, excepto un descenso en el nivel de BNP a las 24 h que favorecía al grupo de levosimendan.

La incidencia de hipotensión y taquicardia ventricular fue similar entre los dos grupos, mientras que se observó una mayor incidencia de fibrilación auricular en el grupo de

levosimendan. No se hallaron diferencias entre los grupos en la incidencia de efectos adversos renales y en las cifras de creatinina.

REVIVE I y REVIVE II.

Se realizó en principio un estudio piloto doble ciego controlado con placebo en 100 pacientes con descompensación aguda de insuficiencia cardiaca y a continuación se realizó el REVIVE II, de características similares.

Referencia: Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely descompesated Heart failure. Comunicación oral: American Heart Association Congress, 13-16 nov 2005 Dallas (EEUU).

Nº de pacientes: 600

Diseño: doble-cego, randomizado controlado con placebo.

Tratamiento grupo activo: levosimendan 0.2 mcg/kg/min tras un bolo de 12 mcg/Kg durante 10 minutos.

Criterios de inclusión: pacientes con descompensación aguda de la IC, FEVI < 35% dentro de los 12 meses previos y disnea de reposo. Se permitieron todos los tratamientos basales excepto milrinona iv.

Criterios de exclusión: obstrucciones severas del tracto de salida ventricular, shock cardiogénico, tensión arterial sistólica < 90 mmHg o frecuencia cardiaca \geq 120 latidos por minuto o requerimiento de ventilación mecánica.

Variable principal	Levosimendan + tratamiento estandar	Placebo + tratamiento estandar	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable compuesta que incluye cambios en la sintomatología, muerte o empeoramiento de la IC en los primeros 5 días.	19.4%	14.6%	4.8%	0.015	21
Objetivos secundarios					
Cambios en el BNP a las 24 desde la basal, pg/mL	NC	NC	--	0.001	--
Tasa de mortalidad a los 90 días	15 %	12 %	3%	ns	--
Estancia hospitalaria	7 días	8.9 días	1.9 días	0.001	--

Se trata de un estudio presentado en un congreso pero no ha sido publicado.

La variable principal vuelve a ser una variable combinada intermedia que incluía la percepción subjetiva del estado sintomatológico.

La tasa de mortalidad a 90 días no se consideró como variable principal, y además fue mayor en el grupo de levosimendan que en el de placebo (15% vs 12%), aunque estas diferencias no fueron significativas.

CASINO.

Referencia: Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P et al. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated Heart failure: Results from the calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure Study (CASINO). Journal of the American College of Cardiology, March 3, 2004, vol 43, n° 5 supplement A; 206A-207A.

Nº de pacientes: 227

Diseño: doble-ciego, randomizado controlado con placebo.

Tratamiento: levosimendan, dobutamina o placebo durante 24 horas.

Criterios de inclusión: pacientes con descompensación aguda de la IC, FEVI < 35%.

Variable principal	Levosimendan n=74	Dobutamina n=76	Placebo n=77	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable compuesta que incluye muerte, rehospitalización o empeoramiento de la IC durante el seguimiento (6 meses)	30.6%	52.7%	48.1%	17.5%	0.01	6

Se trata de un estudio presentado en un congreso pero no ha sido publicado. No se informa de las dosis de los tratamientos ni tampoco hay datos del tipo de pacientes a los que se les aplicó. Además, el objetivo principal es una variable compuesta muy heterogénea, que incluye muerte, re-hospitalización y empeoramiento de la IC.

5.3. Otras fuentes consultadas.

- **Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda de la Sociedad Europea de cardiología.**

Levosimendan está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca con un gasto cardíaco reducido sintomático secundario a una disfunción sistólica sin hipotensión grave. Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos

En el ensayo clínico REVIVE controlado con placebo para descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca, el 53% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las más frecuentes fueron taquicardia ventricular, hipotensión y cefalea.

En un ensayo clínico SURVIVE con dobutamina para descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca, el 18% de los pacientes presentaron reacciones adversas. Las

más frecuentes fueron taquicardia ventricular, fibrilación auricular, hipotensión, extrasístoles ventriculares, taquicardia y cefalea.

Resumen de los efectos adversos Estudio Clínico SURVIVE, Programa REVIVE, y combinación de los estudios clínicos LIDO/RUSSLAN/300105/3001024

Organo o Sistema	Frecuencia	Término preferente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuente	Hipocaliemia
Trastornos Psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Taquicardia ventricular
	Frecuente	Fibrilación auricular
		Taquicardia
		Extrasístoles ventricular
		Insuficiencia cardiaca
		Isquemia miocárdica
		Extrasístoles
Trastornos Vasculares	Muy frecuente	Hipotensión
Trastornos Gastrointestinales	Frecuente	Nauseas.
		Estreñimiento
		Diarrea
		Vómitos
Exploraciones Complementarias	Frecuente	Disminución de Hb

6.2 Efectos secundarios descritos tras su comercialización

En la experiencia postcomercialización se ha referido muy raramente fibrilación ventricular en pacientes que estaban siendo tratados con Simdax.

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Pediatría.

Datos limitados indican que la farmacocinética de levosimendan después de una dosis única en niños (entre 3 meses – 6 años de edad) es similar a la de adultos. No se ha investigado la farmacocinética del metabolito activo en niños. No se han publicado ensayos clínicos controlados en pediatría, pero se han encontrado dos *case report* y un artículo con una serie de 15 niños en los que se utilizó levosimendan. Su uso no está autorizado en niños.

Embarazo.

No hay experiencia en la utilización de levosimendan en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado efectos tóxicos en la reproducción. Por lo tanto,

sólo se debe utilizar levosimendan en mujeres embarazadas si el beneficio para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto.

Lactancia.

Se desconoce si levosimendan es excretado a la leche humana.

Insuficiencia renal.

La farmacocinética de levosimendan es similar en sujetos sanos y en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada. No se han determinado los efectos de la hemodiálisis en la farmacocinética de levosimendan. Hay datos limitados de la farmacocinética del metabolito activo en caso de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

La eliminación de levosimendan está ligeramente reducida en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a cirrosis. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática de moderada a grave, en la farmacocinética de levosimendan. La farmacocinética del metabolito activo en la insuficiencia hepática, no se ha investigado.

Interacciones.

Levosimendan debe usarse con precaución cuando se administre con otros medicamentos vasoactivos intravenosos debido a un potencial incremento del riesgo de hipotensión.

No se han visto interacciones farmacocinéticas en el análisis de pacientes que recibieron digoxina y perfusión de Simdax. Se puede utilizar la perfusión de Simdax en pacientes que reciban agentes beta-bloqueantes sin pérdida de eficacia. La administración conjunta de mononitrato de isosorbide y levosimendan en voluntarios sanos, dio como resultado una potenciación significativa de la respuesta hipotensora ortostática.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Levosimendan debe usarse con precaución en pacientes con tensión arterial sistólica y diastólica bajas, o en aquellos en riesgos de episodios hipotensivos.

La hipovolemia severa debe corregirse antes de la perfusión con Levosimendan. Si se observan cambios excesivos en la tensión arterial o en la frecuencia cardiaca, se debe reducir o suspender la perfusión.

Los efectos hemodinámicos favorables sobre el gasto cardíaco y sobre la presión capilar pulmonar de enclavamiento persisten durante al menos 24 horas después de suspender la perfusión, pero no se ha determinado la duración exacta de todos los efectos hemodinámicos. Sin embargo, los efectos sobre la tensión arterial duran generalmente 3-4 días y los efectos sobre la frecuencia cardiaca 7-9 días. Se

recomienda la monitorización no invasiva durante al menos 3 días después del final de la perfusión o hasta que el paciente está clínicamente estable. En pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada se recomienda la monitorización durante al menos 5 días.

La perfusión de Simdax puede producir una disminución en la concentración de potasio sérico. Por lo tanto, las concentraciones bajas de potasio sérico deben corregirse antes de la administración de Simdax y, durante el tratamiento, se debe monitorizar el potasio sérico.

Como con otros medicamentos que se utilizan en el fallo cardiaco, las perfusiones de Simdax pueden ir acompañadas de descensos en la hemoglobina y el hematocrito y debe ponerse especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica y anemia coincidentes.

La perfusión con Simdax se debe utilizar con precaución en pacientes con taquicardia, o fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida o arritmias potencialmente mortales.

La experiencia de administración repetida de Simdax es limitada. La experiencia del uso simultaneo con otros agentes vasoactivos, incluyendo agentes inotrópicos (excepto con digoxina) es limitada. Se debe evaluar el beneficio y el riesgo de forma individualizada para cada paciente.

Simdax se debe utilizar con precaución y bajo una estricta monitorización electrocardiográfica en pacientes con isquemia coronaria en curso, con alargamiento del intervalo QT independientemente de su etiología, o cuando se administra junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT.

No se ha estudiado el uso de levosimendan en el shock cardiogénico. No hay información disponible sobre el uso de Simdax en las siguientes patologías: miocardiopatía restrictiva, miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia valvular mitral grave, rotura miocárdica, taponamiento cardiaco e infarto de ventrículo derecho.

Sólo hay una experiencia limitada con el uso de Simdax en pacientes con fallo cardiaco después de cirugía, y fallo cardiaco grave en pacientes en espera de trasplante cardíaco.

7. AREA ECONÓMICA

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

- Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento		
	Levosimendan vial 12.5 mg	Dobutamina ampollas 250 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	653,94 €	3,42 €
Posología	bolo 6-12 mcg/Kg seguido de 0.1 mcg/Kg/min	Perfusión de 2,5-10 mcg/Kg/min
Número de viales/amp.	1-2	2-3
Coste tratamiento completo	653,94 € (1vial) 1307,88 € (2 viales)	6,84 € (2 ampollas) 10,26 € (3 ampollas)
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	647,1 € 1297,62 €	-----

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	Variable evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC 95%)
LIDO	Principal	Proporción de pacientes con un incremento del gasto cardiaco > 30% y simultáneamente descenso de PCWP \geq 25% a las 24 h.	Dobutamina	8 (5-51)	647,1 €	5.177 € (3.235-33.002)
	Secundario	Mortalidad a los 31 días	Dobutamina	11 (6-501)	647,1 €	7.118 € (3.883-324.197)

Tomando como referencia el estudio pivotal LIDO para las variables principal y secundarias con significación y suponiendo que solo se utiliza un vial de Levosimendan por paciente, se calcula un coste incremental de **647,1 €** un coste eficacia incremental de **5.177 €** (de 3.235 a 33.002) para la variable principal y un coste eficacia incremental de **7.118 €** (3.883 a 324.197) para la variable secundaria mortalidad a los 31 días.

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- Los datos clínicos disponibles en la actualidad son limitados y contradictorios. En un principio, el estudio LIDO mostró una ligera superioridad en cuanto a supervivencia frente a dobutamina, aunque se trataba de un ensayo con una validez externa limitada (dosis y duración de tratamiento con dobutamina inadecuado). Además, esa disminución en la tasa de mortalidad no existía a largo plazo (180 días).
- En el estudio SURVIVE, publicado en mayo de 2007 con un mayor número de pacientes y frente a un comparador administrado a las dosis correctas, ya no existe

ninguna diferencia de supervivencia ni a 31 días ni a 180; solamente se presentan diferencias en cuanto al nivel de BNP (mayor descenso con levosimendan).

- Los estudios REVIVE II y CASINO no han sido publicados. Los datos aportados son de comunicaciones a congresos.
- El ensayo RUSLAN se diseñó básicamente para estudiar la seguridad de levosimendan, y en él se demostró que no había diferencias significativas en la incidencia de la variable hipotensión y/o isquemia entre los grupos de tratamiento. Se apreció una disminución en el riesgo de muerte temprana, aunque no así a largo plazo (180 días). Sin embargo, éste era un objetivo secundario del estudio y además fue controlado con placebo.

8.2 Conclusiones.

- Levosimendan ya se encuentra incluido en la GFT del hospital para pacientes quirúrgicos con dificultad en la salida de cirugía extracorpórea.
- Levosimendan no ha demostrado ser superior a dobutamina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda grave.
- Levosimendan no ha sido aprobado ni por la FDA ni por la EMEA. En Europa solo está disponible en España, Italia, Suecia y Finlandia.
- Su precio es desmesurado en relación a dobutamina sin aportar ningún beneficio en cuanto a supervivencia.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan infusion versus Dobutamina (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with dobutamina in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double blind trial. Lancet 2002; 360: 196-202.
2. Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double blind study (RUSLAN). Eur Heart J 2002 Sep 15; 23 (18): 1422.
3. Mebazaa A, Markku S, et al. Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute decompensated Heart failure. The SURVIVE randomized trial. JAMA 2007 May 2; 297 (17):1883-91.

4. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompesated Heart failure. Comunicación oral: American Herat Association Congreso, 13-16 nov 2005 Dallas (EEUU).
5. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P et al. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated Heart failure: Results from the calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure Study (CASINO). Journal of the American College of Cardiology, March 3, 2004, vol 43, nº 5 supplement A; 206A-207A.
6. Ventanyol P, Carrillo A et al. Levosimendan en descompensación aguda de insuficiencia cardiaca. El Farmacéutico Hospitales. Septiembre 2005, 168, Suplemento 1; 3-18.
7. Micromedex ® 2007.
8. Ficha técnica Simdax® 2007.
9. Braun JP, Schneider M et al. Treatment of acute Herat failure in an infant alter cardiac surgery using levosimendan. European Journal of Cardio-thoracic surgery 26 (2004) 228-30.
10. Namachivayam P et al. Early experience with levosimendan in children with ventricular dysfunction. Pediatr Crit Care Med. 2006 Sep; 7(5):493-4.
11. Lechner E et al. Use of levosimendan, a new inodilator, for postoperative myocardial stunning in a premature neonate. Pediatr Crit Care Med. 2007 Jan; 8(1):61-3.