

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
13 avril 2016***Date d'examen par la Commission : 3 février 2016**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 17 février 2016
a fait l'objet d'une audition le 13 avril 2016.****lévosimendan*****ZIMINO 2,5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**

Flacon de 5 mL en verre (B/1) (CIP : 34009 300 210 4 0)

Flacon de 5 mL en verre (B/4) (CIP : 34009 550 078 0 7)

Flacon de 5 mL en verre (B/10) (CIP : 34009 550 078 1 4)

Flacon de 10 mL en verre (B/1) (CIP : 34009 300 210 5 7)

Flacon de 10 mL en verre (B/4) (CIP : 34009 550 078 4 5)

Flacon de 10 mL en verre (B/10) (CIP : 34009 550 078 3 8)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	C01CX08 (Stimulants cardiaques excluant les glycosides cardiaques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë (ICDA) lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée. ZIMINO est indiqué chez l'adulte. »

SMR	Compte tenu d'un besoin thérapeutique important confirmé par une utilisation croissante dans le cadre de son ATU nominative et de quelques résultats de très faible niveau de preuve chez les patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire, le service médical rendu par ZIMINO est faible uniquement en traitement de dernier recours chez ces patients.
ASMR	Compte tenu des données cliniques de faible niveau de preuve et des incertitudes persistantes en termes de tolérance, ZIMINO n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de l'absence de données cliniques de bon niveau de preuve permettant de justifier l'efficacité et la tolérance du lévosimendan dans l'indication de l'AMM, ZIMINO ne peut être proposé dans l'ensemble de cette population. Néanmoins, ZIMINO a une place limitée chez les patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire comme traitement de dernier recours lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée.
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif de suivi des patients traités par ZIMINO (âge, indication, durée de traitement, posologie, traitements concomitants, données de mortalité à court et moyen terme et de tolérance). Par ailleurs, la Commission souhaite réévaluer cette spécialité dès l'obtention de données cliniques de bon niveau de preuve dans un délai maximal de 12 mois, notamment sur la base des résultats des études en cours (PHRC LICORN et étude LEVO-CTS).</p> <p>► Autres recommandations</p> <p>Concernant la population pédiatrique, la Commission est favorable à la mise en œuvre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 20 Octobre 2015 Etat membre de référence : Autriche PGR : mesures de minimisation des risques et suivi des EI identifiés et potentiels.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament générique de SIMDAX. En France, SIMDAX n'a pas l'AMM et bénéficie d'une ATU nominative depuis 2004.
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C01 Thérapie cardiaque C01C Stimulants cardiaques excluant les glycosides cardiaques C01CX Autres stimulants cardiaques C01CX08 Lévosimendan

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de ZIMINO (lévosimendan) dans l'indication « traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë (ICDA) lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée. ZIMINO est indiqué chez l'adulte. »

Le lévosimendan est un agent possédant les propriétés pharmacologiques suivantes :

- effet inotrope positif en augmentant la sensibilité des protéines contractiles par liaison à la troponine C de manière calcium-dépendante. Le lévosimendan augmente ainsi la force de contraction sans altérer la relaxation ventriculaire,
- effet vasodilatateur périphérique par son action agoniste sur les canaux potassiques ATP dépendant.

Il est transformé en métabolite actif dans l'organisme ce qui prolonge l'effet du lévosimendan jusqu'à 9 jours après l'injection.

ZIMINO est un eurogénérique¹ de SIMDAX. Le princeps a fait l'objet d'une première demande d'AMM en France en 2001, refusée par l'Afssaps en raison de données insuffisantes d'efficacité (une seule étude comparative versus dobutamine qui n'avait pas été utilisée à dose optimale) et de sécurité (existence d'un métabolite actif) du produit issues des études LIDO et RUSSLAN.

En 2004, SIMDAX a été mis à disposition par l'Afssaps sous forme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative dans l'indication initiale « insuffisance cardiaque décompensée réfractaire ».

En 2006, suite aux résultats des essais SURVIVE et REVIVE, le laboratoire Orion a sollicité un second avis scientifique auprès de l'Afssaps qui a rendu un second avis négatif ; le laboratoire n'a pas déposé de nouvelle demande d'AMM.

¹ Un eurogénérique est une spécialité dont le princeps est commercialisé dans un autre pays européen que celui dans lequel l'eurogénérique dépose une demande d'AMM. Ce dernier n'a donc pas le statut de générique dans le pays où le princeps n'est pas disponible.

En 2013, le laboratoire Orion a déposé à l'ANSM une demande d'AMM via une procédure de reconnaissance mutuelle pour l'eurogénérique de SIMDAX. Cette demande a été retirée suite aux objections cliniques majeures soulevées par le Royaume-Uni et les Pays-Bas.

En 2014, une nouvelle demande d'AMM pour cet eurogénérique a été soumise à l'ANSM via une procédure décentralisée, finalement accordée par l'ANSM le 20 octobre 2015 compte tenu de :

- « Son utilisation croissante en ATU nominative,
- Du besoin médical établi lorsque le traitement habituel est insuffisant (indication en 2^{ème} ligne),
- Sa présence dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC),
- L'existence malgré tout d'études en faveur de son utilisation ».

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ZIMINO est indiqué dans le traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë (ICDA) lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée.

ZIMINO est indiqué chez les adultes. »

04 POSOLOGIE

« La dose et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et à la réponse du patient.

Le traitement doit être instauré avec une dose de charge de 6 à 12 microgrammes/kg en perfusion de 10 minutes, suivie d'une perfusion continue de 0,1 microgramme/kg/minute (voir rubrique 5.1).

La dose de charge la plus faible, de 6 microgrammes/kg, est recommandée pour les patients recevant simultanément des vasodilatateurs ou des agents inotropes ou les deux par voie intraveineuse au début de la perfusion.

Les doses de charge les plus élevées produiront une réponse hémodynamique plus importante mais pourront être associées à une augmentation transitoire de l'incidence des effets indésirables.

La réponse du patient doit être évaluée avec la dose de charge ou dans les 30 à 60 minutes suivant l'adaptation posologique, et en fonction de son état clinique.

Si la réponse est jugée excessive (hypotension, tachycardie), la vitesse de perfusion pourra être réduite à 0,05 microgramme/kg/minute ou la perfusion pourra être arrêtée (voir rubrique 4.4).

Si la dose initiale est tolérée et un effet hémodynamique plus important est nécessaire, la vitesse de perfusion pourra être portée à 0,2 microgramme/kg/minute.

La durée de perfusion recommandée chez les patients présentant une décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque sévère est de 24 heures. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3,4,5}

L'insuffisance cardiaque (IC) aiguë est une affection grave définie comme l'apparition brutale de signes ou de symptômes d'IC nécessitant une prise en charge médicale urgente et le plus souvent une hospitalisation. Elle peut se manifester par l'apparition d'un essoufflement ou d'une sensation de gêne respiratoire à l'effort ou lors d'un changement de position, mais également par une forte douleur dans la poitrine ou des œdèmes. Elle peut provoquer un choc cardiogénique pouvant conduire au décès. Dans la majorité des cas (80%), il s'agit d'une IC chronique décompensée. Elle peut aussi révéler une IC *de novo* (20% des cas).

Les causes d'une IC aiguë doivent être systématiquement recherchées. Leurs étiologies peuvent être très variées (mauvaise observance du traitement, œdème aigu du poumon (OAP), infection ou événement cardio-vasculaire comme une fibrillation atriale, trouble du rythme supraventriculaire, syndrome coronarien aigu...) mais dominées par la maladie coronarienne.

La recherche diagnostique et l'instauration du traitement sont réalisées en parallèle. Un suivi des fonctions vitales est essentiel chez ces patients, la pression artérielle étant un important facteur pronostique (inversement corrélée à la mortalité).

Le diagnostic est généralement orienté par des arguments cliniques, comme la présence d'œdèmes pulmonaires ou périphériques (signes de rétention hydrosodée) ou en cas de pression artérielle basse, d'extrémités froides, de marbrures, de confusion (signes de bas débit). Un électrocardiogramme et une radiographie thoracique sont systématiquement réalisés. Une échographie cardiaque et un dosage du BNP plasmatique peuvent aider au diagnostic en cas de doute.

Les diagnostics différentiels de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë (ICDA) sont toutes les autres formes d'IC aiguës citées précédemment.

Les données du registre EFICA (Etude Française de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë) suggèrent un taux de mortalité chez ces patients d'environ 25% à un mois et de 45% à un an. Ce taux de mortalité est lié de façon indépendante aux comorbidités du patient et à la présentation initiale de l'IC.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique d'un patient en IC aiguë est à court terme d'améliorer ses symptômes, de stabiliser ses paramètres hémodynamiques et, à plus long terme, de prévenir les rechutes des épisodes de décompensation et d'améliorer le pronostic.

La poursuite du traitement chronique du patient et l'instauration de nouveaux traitements dépendent de son état clinique.

A titre d'exemple, en raison d'un fort risque d'insuffisance rénale aiguë (syndrome cardiorénal), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, médicaments clés du traitement chronique de l'IC, sont en général suspendus au cours de l'épisode de décompensation. Toutefois, la poursuite du traitement par bêtabloquant est possible et a montré un intérêt à long terme chez des patients traités en phase de décompensation par diurétiques et dérivés nitrés (publication de Jourdeau et al.⁶ : essai

² Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque ». Haute Autorité de Santé. Juin 2014

³ F. Zannad et al. Clinical profile, contemporary management and one year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. The European Journal of Heart Failure 2006; 8: 697-705.

⁴ McMurray et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal. 2012; 33: 1787-847.

⁵ Potton et al. L'insuffisance cardiaque aiguë aux urgences. Journal Européen des Urgences et de Réanimation. 2013; 25: 65-73

⁶ Jourdeau G et al. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. European Heart Journal 2009; 30: 2186-92.

randomisé, contrôlé, en ouvert) mais une réduction de la posologie est parfois nécessaire. L'arrêt temporaire des bêtabloquants est conseillé par l'ESC dans les situations où le patient est en état de choc ou en hypoperfusion sévère, situations dans lesquelles il est recommandé d'utiliser les inotropes positifs.

Le traitement de première intention de l'ICDA repose le plus souvent sur l'utilisation :

- d'oxygène pour corriger l'hypoxémie,
- des diurétiques par voie intraveineuse pour soulager les oedèmes et la dyspnée,
- des vasodilatateurs (dérivés nitrés) pour augmenter le volume systolique surtout en cas d'hypertension et augmenter le débit cardiaque.

Des traitements instaurés de manière plus sélective sont également disponibles selon la symptomatologie du patient. On peut citer entre autres les opioïdes ou la ventilation non invasive, utilisée comme thérapie adjuvante pour soulager les symptômes notamment en cas d'OAP.

Les médicaments inotropes (dobutamine) sont généralement réservés aux patients en cas d'échec aux traitements habituels. Ils permettent d'améliorer à court terme les paramètres hémodynamiques (débit cardiaque, pression sanguine). Une administration concomitante de bêtabloquant est déconseillée du fait de son mécanisme d'action antagonisant l'effet de la dobutamine et donc diminuant son efficacité.

Les inhibiteurs des phosphodiésterases (milrinone, énoximone), sur la base d'une justification pharmacologique, ont une place dans la stratégie thérapeutique limitée à la nécessité de contrer l'effet d'un bêtabloquant.

Enfin, l'utilisation des médicaments vasopresseurs (noradrénaline, dopamine) est limitée aux patients ayant une hypoperfusion persistante.

Disposer de médicaments démontrant leur supériorité en termes d'amélioration de paramètres hémodynamiques et de survie globale chez les patients avec une ICDA lorsque le traitement habituel est insuffisant permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique identifié.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation sont :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge Oui/non
Dobutamine (DOBUTREX) et ses génériques <i>AMM du princeps abrogée</i>	Non	Syndromes de bas débit, entre autres d'étiologie suivante : - bas débit au cours ou après chirurgie cardiaque, - états de choc d'origine toxi-infectieuse après remplissage vasculaire et après vérification de la fonction myocardique, - infarctus du myocarde en état de bas débit immédiatement menaçant, - embolies pulmonaires graves, - valvulopathies et cardiomyopathies non obstructives en poussée de décompensation - modification de la précharge associée à de hauts niveaux de PEEP (pression positive télé-expiratoire), Utilisable en exploration fonctionnelle cardiovasculaire, lorsque l'épreuve d'effort n'est pas réalisable ou est insuffisante.	22/11/1995 (1 ^{er} générique) (AMM datant du 16/08/1988 donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR)	Important ASMR : NA	Oui
Milrinone (COROTROPE) et ses génériques <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Traitement à court terme (48h) de l'IC congestive sévère réfractaire au traitement d'entretien conventionnel (glycosides, diurétiques, vasodilatateurs ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC]).	16/03/1988 (AMM datant du 16/10/1987 donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR)	Important ASMR : NA	Oui
Enoximone (PERFANE) <i>Prostrakan Pharma</i>	Non	Traitement à court terme de l'IC aiguë congestive.	Pas d'avis (AMM datant du 27/10/1987)		Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Les diurétiques et les vasodilatateurs intraveineux sont des traitements de première intention et ne sont donc pas considérés comme des comparateurs pertinents dans cet avis.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les traitements cités dans le tableau ci-dessus.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

7.1.1 En Europe

Depuis 2001, SIMDAX, princeps de ZIMINO, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure de reconnaissance mutuelle dans les pays européens suivants : Islande, Finlande, Norvège, Luxembourg, Autriche, Espagne, Grèce, Italie, Portugal, République Tchèque, Hongrie, Slovaquie, Suède, Ukraine.

Par manque de données d'efficacité et de sécurité, le laboratoire avait retiré sa demande d'AMM au Royaume-Uni, en France, en Allemagne et aux Pays-Bas.

En 2012, SIMDAX a obtenu une AMM en Suisse et en Allemagne. Il est à noter que SIMDAX est pris en charge à l'hôpital dans la population de l'AMM dans l'ensemble des pays cités précédemment et où l'AMM a été obtenue.

En 2015, ZIMINO, eurogénérique de SIMDAX, a obtenu une AMM par procédure décentralisée en France ainsi que dans les pays européens listés ci-dessous avec le même libellé d'AMM :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Belgique	Evaluation en cours	Celle de l'AMM
Danemark		
Estonie	Oui à l'hôpital	
Pologne		

7.1.2 Aux Etats-Unis

Le laboratoire a déposé une demande d'AMM auprès de la FDA en 1999 selon une procédure de médicament générique (en anglais se dit « ANDA » acronyme correspondant à « *Abbreviated New Drug Application* »). Après discussion avec l'instance américaine et au vu du manque de données cliniques (études de phase III non débutées à cette date), le laboratoire a retiré sa demande.

Aucune nouvelle demande d'AMM dans cette même indication n'a été faite depuis.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- 4 études de phase III portant sur SIMDAX, princeps de ZIMINO :
 - o L'étude LIDO⁷ dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité en termes d'amélioration des paramètres hémodynamiques du lévosimendan par rapport à la dobutamine pendant 24 heures chez 203 patients ayant une insuffisance cardiaque sévère à bas débit,
 - o Le programme REVIVE (études REVIVE I et II)⁸, dont l'objectif principal était :
 - dans REVIVE I, d'évaluer l'efficacité du lévosimendan versus placebo sur un nouveau critère clinique composite chez 100 patients avec ICDA traités pendant 24h. Elle avait pour objectif additionnel de développer de manière opportuniste ce nouveau critère,
 - dans REVIVE II, d'évaluer l'efficacité du lévosimendan par rapport au placebo chez 600 patients avec ICDA traités pendant 24h en utilisant ce critère « validé »,
 - o L'étude SURVIVE⁹ dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du lévosimendan par rapport à la dobutamine sur la mortalité toutes causes à 180 jours chez 1 327 patients avec ICDA,
 - o L'étude RUSSLAN¹⁰ dont l'objectif principal était d'évaluer le bénéfice-risque du lévosimendan à différents schémas posologiques versus placebo chez 504 patients avec ICDA suite à un infarctus aigu du myocarde (IDM) et nécessitant cliniquement une prise en charge thérapeutique par inotrope positif.
- 2 études de phase IV (Bergh et al¹¹ et Yilmaz et al¹²) : l'étude de Yilmaz n'est pas décrite dans le présent avis car la posologie du lévosimendan ne correspond pas à celle de l'AMM.
- 3 méta-analyses (Landoni et al¹³, Delaney et al¹⁴ et Maharajah et al¹⁵) : la méta-analyse de Maharajah et al. n'est pas décrite dans le présent avis car la population étudiée ne correspond pas à celle de l'AMM (exclusion de 43 publications portant sur des patients avec ICDA).

Le laboratoire a également fourni les données disponibles relatives à l'utilisation du lévosimendan dans le cadre de son ATU nominative.

⁷ Follath F et al. Efficacy and safety of intravenous lévosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (The LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.

⁸ Packer M et al. Effect of lévosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *JCHF* 2013; 1: 103-11.

⁹ Mebazaa A et al. Lévosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the survive randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1883-91.

¹⁰ 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. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur.Heart Journal* 2002; 23: 1422-32.

¹¹ Bergh et al. Intravenous lévosimendan vs.dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *European Journal of Heart Failure* 2010; 12: 404-10.

¹² Yilmaz MB et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21:431-35.

¹³ Landoni G et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med* 2012, 40: 1-10.

¹⁴ Delaney A et al. Levosimendan for tretment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2010; 138: 218-9.

¹⁵ Maharajah et al. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2011; 15:R140.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude LIDO⁷

Méthode : étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité en termes d'amélioration des paramètres hémodynamiques du lévosimendan par rapport à la dobutamine chez 203 patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) sévère à bas débit traités pendant 24h et suivi pendant 31 jours.

Critères d'inclusion : patients > 21 ans avec IC de bas débit et :

- une indication clinique de cathétérisme cardiaque droit, nécessitant l'utilisation d'un médicament inotrope positif et avec au moins une des 4 présentations cliniques suivantes :
 - IC aiguë due à un événement récent d'origine cardiaque ou non ;
 - aggravation d'une IC chronique sévère malgré un traitement optimal incluant diurétiques et vasodilatateurs ;
 - exacerbation sévère d'une IC après un geste chirurgical ;
 - IC avancée en attente de transplantation cardiaque.
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) \leq 35%,
- un index cardiaque $<$ 2,5 L/min/m²,
- une pression capillaire pulmonaire moyenne $>$ 18 mmHg (diminuée à 15 mmHg dans l'Amendement 1 du protocole).

Parmi les critères de non inclusion : pression artérielle systolique $<$ 85 mmHg ($<$ 90 mmHg suite à Amendement 5 au protocole).

Traitements : 2 bras

- Lévosimendan 2,5 mg/ml, n = 103.
Dose de charge administrée en perfusion de 24 μ g/kg pendant 10 min puis perfusion continue de 0,1 μ g/kg/min. Si l'index cardiaque n'a pas augmenté d'au moins 30%, la vitesse de perfusion était augmentée à 0,2 μ g/kg/min.
- Dobutamine : n = 100.
Perfusion continue de 5 μ g/kg/min pendant 2h. Si l'index cardiaque n'a pas augmenté d'au moins 30%, la vitesse de perfusion était augmentée à 10 μ g/kg/min.

Traitements associés : digitaliques, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), bêtabloquants et autres vasodilatateurs.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 164 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : test de Mantel Haenszel bilatéral, risque α de 0.05, effet traitement de 20% sur la proportion de patients ayant une amélioration de leurs paramètres hémodynamiques pour une puissance de 90% pour démontrer la supériorité du lévosimendan sur la dobutamine.

Etant donné la possibilité de perdus de vue et de violation de protocole, il a été prévu d'inclure au moins 200 patients.

Critère de jugement principal : proportion de patients avec une amélioration de leurs paramètres hémodynamiques à la fin de la perfusion de 24h par rapport à l'inclusion (critère combiné associant l'augmentation de l'index cardiaque d'au moins 30%, la diminution d'au moins 25% de la pression capillaire pulmonaire -et au moins 4 mmHg- et le recours à des vasodilatateurs IV ou de traitement inotrope positif).

Compte tenu des limites de cette étude (posologies du lévosimendan et de la dobutamine différentes de celles de leur RCP), les critères de jugement secondaires ne sont pas présentés dans cet avis.

Résultats : en ITT

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre les 2 groupes de traitement.

A la 24^{ème} heure, une proportion significativement plus importante de patients avec amélioration des paramètres hémodynamiques (critère principal) a été observée dans le groupe lévosimendan par rapport au groupe dobutamine : 28% (29/103 patients) versus 15% (15/100 patients), RR=1,9, IC95% = [1,10 – 3,30], p = 0,022. Ce résultat repose uniquement sur la diminution d'au moins 25% de la pression capillaire pulmonaire (RR 1,67, IC 95% [1,19 ; 2,33] ; aucune différence significative n'ayant été observée en termes d'augmentation de l'index cardiaque d'au moins 30% et de recours à des vasodilatateurs IV ou de traitement inotrope positifs.

8.1.2 Etudes REVIVE I et II⁸

Méthode : études multicentriques de phase III, randomisées en double aveugle, comparatives versus placebo, en groupes parallèles :

- L'étude REVIVE I (USA) évaluant l'efficacité du lévosimendan sur un nouveau critère clinique composite chez 100 patients avec ICDA traités pendant 24h (nombre de sujets nécessaires déterminés arbitrairement). Elle avait pour objectif additionnel de développer de manière opportuniste ce nouveau critère,
- L'étude REVIVE II (USA, Australie, Canada, Israël) évaluant l'efficacité du lévosimendan à la même posologie sur ce critère clinique composite validé dans l'étude REVIVE I, chez 600 patients avec ICDA traités pendant 24h et suivi pendant 90 jours.

Principaux critères d'inclusion :

- Patient > 18 ans, hospitalisé pour aggravation d'une IC dans les 48h avant de débiter la perfusion du traitement de l'étude. Les symptômes doivent avoir été traités par diurétiques IV. Le débit de perfusion d'inotropes IV (sauf milrinone ou d'amrinone), de diurétiques ou de vasodilatateurs devait être inchangé dans les 2 dernières heures précédant l'inclusion.
- FEVG ≤ 35% dans les 12 derniers mois,
- Dyspnée au repos.

Parmi les critères de non inclusion : pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg.

Traitements :

- Lévosimendan : n = 51 dans REVIVE I et n = 299 dans REVIVE II. Dose de charge de 12 µg/kg pendant 10 min (6 µg/kg si le patient recevait un vasodilatateur IV et/ou un agent inotrope positif IV) puis perfusion continue de 0,1 µg/kg/min. Si la tolérance était bonne après 50 min, le débit était augmenté à 0,2 µg/kg/min pendant 23h. Sinon, le débit pouvait être réduit de 0,05 à 0,1 µg/kg/min ou interrompu.
- Placebo : n = 49 dans REVIVE I et n = 301 dans REVIVE II.

Traitements associés : tout autre traitement était autorisé à l'exception de l'administration concomitante de milrinone ou d'amrinone.

Le nombre de sujets nécessaires de REVIVE II a été estimé à 600 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : test de Mantel Haenszel, de risque α de 0,05 ; proportion de patients considérée comme améliorée pendant les 5 premiers jours serait supérieure de 50% dans le groupe lévosimendan par rapport au groupe placebo ; proportion de patients dont l'état est considéré comme détériorée dans les 5 premiers jours suivant la perfusion serait inférieure de 33% dans le groupe lévosimendan par rapport au groupe placebo ; taux d'amélioration et de détérioration attendus dans le groupe placebo seraient de 25% ; puissance supérieure à 90% pour détecter une différence de traitement.

Critère de jugement principal :

- **REVIVE I** : nombre de patients dont l'état général est qualifié de « amélioré » à 24h et à 5 jours en comparaison au nombre de patients dont l'état général est qualifié de « détérioré » à tout moment pendant les 5 jours (*cf ci-dessous pour la définition de ce critère*).
L'amélioration de l'état du patient a été mesurée entre l'inclusion et la 24^e heure puis à 5 jours après l'inclusion. Ce critère intègre une autoévaluation de l'état du patient à H24 et J5 (*cf Annexe*) et la survenue d'événements cliniques majeurs objectivée par l'investigateur comme l'aggravation d'une IC symptomatique ou la persistance de symptômes d'IC au repos à 24h (signes ou symptômes de congestion pulmonaire ou de syndrome de bas débit) et nécessitant une prise en charge thérapeutique, ou le décès dans les 5 jours suivant l'inclusion. L'amélioration du patient est classée en 3 niveaux :
 - « amélioré » si le patient qualifie son état au minimum de modérément amélioré aux 2 temps d'évaluation (H24 et J5) et si aucun événement clinique majeur n'a été rapporté,
 - « détérioré » s'il est survenu un événement clinique majeur,
 - « inchangé » : dans les autres cas.
- **REVIVE II** : idem avec l'ajout d'un temps d'autoévaluation à 6h et une précision apportée sur la définition du niveau « détérioré » : un patient est classé dans ce niveau s'il qualifie son état de modérément à nettement détérioré à au moins un des temps d'autoévaluation, sans qu'aucune prise en charge thérapeutique supplémentaire ne soit nécessaire.

Critères de jugement secondaires des études REVIVE I et II (hiérarchisés) : 1) variation du taux de BNP plasmatique à 24h après le début de la perfusion, 2) évolution de l'état général du patient à 6h, 3) variation de la perception de la dyspnée à 6h, 4) délai de survie pendant lequel le patient n'est pas hospitalisé pendant les 14 jours après le début de la perfusion, 5) délai de développement d'une complication de l'IC ou du décès à 31 jours, 6) stade de la classification NYHA fonctionnelle au 5^{ème} jour, 7) mortalité toute cause pendant les 90 jours après le début de la perfusion.

Résultats : en ITT

A l'inclusion, l'âge moyen était d'environ 64 ans et 73% des patients étaient des hommes. Une différence statistiquement significative ($p = 0,038$) a été observée entre les 2 groupes quant à l'origine ethnique des patients : une proportion plus importante de patients asiatiques ou noirs dans le groupe lévosimendan que dans le groupe placebo et inversement une proportion plus importante de caucasiens dans le groupe placebo que dans le groupe lévosimendan.

1) Critère de jugement principal

REVIVE I : aucune amélioration de l'état du patient à 24h et à 5 jours n'a été observée dans le groupe lévosimendan par rapport groupe placebo (différence non significative).

REVIVE II : le lévosimendan a démontré sa supériorité versus placebo sur le critère de jugement principal : 58/299 patients (19,4%) du groupe lévosimendan se sont « améliorés » à 6h, 24h et 5 jours versus 44/301 patients (14,6%) du groupe placebo et 58 patients (19,4%) du groupe lévosimendan se sont « détériorés » pendant les 5 jours versus 82 patients (27,2%) du groupe placebo ($p=0,015$ pour la différence globale entre les 2 groupes).

Parmi les patients « détériorés », il a été observé 6 décès, dont 5 dans le groupe lévosimendan ; 124 patients pour lesquels un traitement de recours a été nécessaire avec majoritairement des diurétiques IV, dont 79 dans le groupe placebo.

2) Critères de jugements secondaires

1) Une réduction du taux de BNP plasmatique à 24h plus importante a été mesurée dans le groupe lévosimendan par rapport au groupe placebo : respectivement -404 (± 832) versus -103 (± 656) pg/mL, $p < 0,001$.

2) L'évolution de l'état général du patient à 6h n'a pas été différente entre les 2 groupes : 68,6% patients du groupe lévosimendan se sentent légèrement à nettement améliorés versus 56% de

patients du groupe placebo (NS), et 31% versus 42% se sentent légèrement à nettement détériorés.

Les critères de jugement secondaires suivants ne sont pas détaillés étant donné l'ordre hiérarchique prédéfini et l'absence de différence significative sur ce deuxième critère.

8.1.3 Etude SURVIVE⁹

Méthode : étude multicentrique (Europe, Russie, Israël), de phase III, comparative, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité du lévosimendan par rapport à la dobutamine en termes de mortalité toute cause à 180 jours après la randomisation chez 1 327 patients avec ICDA.

Principaux critères d'inclusion :

- Patient > 18 ans, hospitalisé pour IC décompensée aiguë,
- FEVG \leq 30% dans les 12 derniers mois,
- Nécessitant un traitement par inotrope IV du à une réponse insuffisante aux diurétiques IV et/ou aux vasodilatateurs et avec un des critères suivants :
 - o Oligurie (< 0,30 mL/h pendant au moins 6h) indépendante d'une hypovolémie,
 - o Dyspnée au repos ou ventilation mécanique pour IC,
 - o Pour les patients porteurs d'un cathéter Swan-Ganz, troubles hémodynamiques (pression capillaire pulmonaire \geq 18 mmHg et/ou index cardiaque \leq 2,2 L/min/m²).

Parmi les critères de non inclusion : pression artérielle systolique \leq 85 mmHg, chirurgie cardiaque dans les 30 jours avant le screening, administration de lévosimendan dans les 30 jours.

Traitements :

- Lévosimendan : n = 664.
Dose de charge de 12 μ g/kg pendant 10 min (6 μ g/kg si le patient recevait un vasodilatateur IV et/ou un agent inotrope positif IV) puis perfusion continue de 0,1 μ g/kg/min.
Si la tolérance était bonne après 50 min, le débit était augmenté à 0,2 μ g/kg/min pendant 23h. Sinon, le débit pouvait être réduit de 0,05 à 0,1 μ g/kg/min ou interrompu.
- Dobutamine : n = 663.
Débit et durée étaient à l'appréciation de l'investigateur. Le débit minimal était de 5 μ g/kg/min (réduction possible si événement indésirable documenté) jusqu'à une dose de 40 μ g/kg/min, pendant au minimum 24h.

Une ré-administration du traitement de l'étude était possible si cliniquement justifié au cours de laquelle l'insu était maintenu.

Traitements concomitants : parmi les agents inotropes, seuls les digitaliques ou la dobutamine (à une dose \leq 2 μ g/kg/min) étaient autorisés. Après le début de l'essai, l'investigateur pouvait moduler les traitements concomitants si besoin.

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1300 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : atteindre au minimum 330 décès pendant la période de 180 jours sur la totalité de la population de l'étude ; modèle de régression logistique de Cox, bilatéral de risque α de 0.05 ; taux de décès à 180 jours était estimé à 25% ; réduction du risque relatif de mortalité dans le groupe lévosimendan de 25% par rapport au groupe placebo et puissance de 85 % pour détecter une supériorité du lévosimendan sur la dobutamine.

Critère de jugement principal : mortalité toute cause à 180 jours après la randomisation, établie sur la différence de jours entre la date de décès et le jour de randomisation. La survie du patient était vérifiée à 31, 60, 90, 120, 150 et 180 jours.

Critères de jugements secondaires (hiérarchisés) : 1) mortalité toute cause à 31 jours, 2) variation moyenne du taux de BNP plasmatique à 24h après le début de la perfusion par rapport au taux mesuré à l'inclusion, 3) délai de survie pendant lequel le patient n'est pas hospitalisé pendant les 180 jours, 4) changement de la perception de la dyspnée par le patient à 24h après la randomisation, 5) auto-évaluation du patient de son état général à 24h après la randomisation, en répondant à une question dont la réponse comporte une échelle de 1 à 7 allant de « très détérioré » à « remarquablement amélioré ».

Résultats : en ITT

À l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux groupes. L'âge moyen était de 67 ans avec une prédominance masculine (72%).

Le motif d'hospitalisation était l'ICDA dans 79% des cas, principalement d'origine ischémique (76%). La majorité des patients de l'étude avait un stade NYHA de classe IV (86% groupe lévosimendan et 85% groupe dobutamine). Les principaux symptômes cliniques à l'admission étaient dyspnée (95%), râles pulmonaires (81%) et orthopnée (74%). 88% des patients avait au moins un antécédent d'IC congestive.

Les traitements concomitants à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes.

Aucune différence statistiquement significative ($p = 0,401$) n'a été observée en termes de mortalité toute cause à 180 jours (critère de jugement principal) avec : 26,1% (173/664) dans le groupe lévosimendan versus 27,9% (185/663) dans le groupe dobutamine, HR = 0,91, IC95% = [0,74 to 1,13]).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires ne sont pas présentés étant donné l'absence de différence significative sur le critère principal.

8.1.4 Autres données fournies par le laboratoire

8.1.4.1 Méta-analyse de Landoni et al.¹³

L'objectif principal de cette méta-analyse était d'évaluer l'impact du lévosimendan sur la mortalité et la durée d'hospitalisation chez des patients de différents profils, majoritairement en cardiologie ou en chirurgie cardiaque.

Le critère de jugement principal était la mortalité au temps de suivi le plus long disponible. Le critère de jugement secondaire était la durée d'hospitalisation.

Une recherche documentaire a été réalisée sur les bases de données BioMedCentral, Pubmed, Embase et Cochrane jusqu'au 1^{er} novembre 2010. Les études sélectionnées étaient randomisées, comparatives au lévosimendan quel que soit le comparateur et concernaient des patients adultes traités par lévosimendan par voie intraveineuse. Aucune restriction d'inclusion d'étude n'était faite en fonction de la dose ou de la durée d'administration du lévosimendan.

Sur ces bases, 541 publications ont été identifiées et 88 retenues conformément aux critères d'inclusion. Seules 45 d'entre elles ont finalement été incluses dans la méta-analyse représentant 5 480 patients dont 2 915 dans le groupe lévosimendan et 2 565 dans le groupe contrôle (principalement dobutamine -16 études ; 1 363 patients- et placebo -22 études ; 961 patients-). Parmi ces études, 23 concernaient des patients en cardiologie traités pour une ICDA (correspondant à l'indication du lévosimendan), 20 des patients étaient suivis dans un contexte chirurgical (17 en chirurgie cardiaque, 2 en choc septique et 1 en chirurgie vasculaire) et 2 des patients hospitalisés dans un contexte de cardiologie interventionnelle.

La dose administrée de lévosimendan était comprise pour la dose de charge entre 3 et 36 µg/kg et pour la dose d'entretien entre 0,05 et 0,6 µg/kg/min. Le schéma posologique (dose et durée) du lévosimendan était conforme à celui de l'AMM dans 14/23 études incluant des patients avec ICDA, correspondant à 58% de patients (1 283/2 207) du groupe lévosimendan et 68% de patients

(1298/1893) du groupe comparateurs. En tenant compte uniquement de la dose du lévosimendan utilisé, on compte 17/23 études augmentant à 74% de patients (1 626/2 207) du groupe lévosimendan et 79% de patients (1 488/1 893) du groupe contrôle.

Résultats :

Mortalité au temps de suivi le plus long disponible :

Dans la population totale étudiée, le taux de mortalité a été de 17,4% dans le groupe lévosimendan versus 23,3% dans le groupe contrôle (RR = 0,80, IC95% = [0,72 - 0,89], $p < 0,001$, $I^2 = 15,4\%$).

Cette réduction de la mortalité a été confirmée lorsque les études versus placebo ont été incluses (RR = 0,82, IC95% = [0,69 - 0,97], $p = 0,02$, $I^2 = 0\%$, 25 études) et dobutamine (RR = 0,68, IC95% = [0,52 - 0,88]; $p = 0,003$, $I^2 = 45,9\%$, 16 études).

Le temps n'a pas d'impact sur la mortalité (méta-régression univariée : $n = 45$, coefficient de la pente = 0,01, IC95% = [-0,01 ; 0,03], $p = 0,36$).

Dans la sous population de patients atteints d'ICDA soit 23/45 études, la réduction de mortalité a également été observée avec 441/2 207 décès (20,0%) dans le groupe lévosimendan et 484/1 893 (25,6%) dans le groupe contrôle (RR = 0,75, IC95% = [0,63 - 0,91], $p = 0,003$, $I^2 = 25,5\%$, NNT = 18).

Durée d'hospitalisation :

La durée d'hospitalisation a été également réduite sous lévosimendan sur la base de 17 études dont 8 études dans l'ICDA (différence moyenne pondérée dans la population totale de la méta-analyse = -1,31, IC95% = [-1,95 ; -0,31], $p = 0,007$, $I^2 = 71\%$; différence moyenne pondérée dans l'ICDA = -1,59, IC95% = [-2,33 ; -0,85], $p < 0,0001$, $I^2 = 55\%$).

Conclusions des auteurs :

Les auteurs ont conclu que leur méta-analyse suggère une réduction en mortalité associée à l'utilisation du lévosimendan dans la prise en charge globale habituelle. Toutefois, ils précisent que des essais randomisés multicentriques dotés d'une puissance suffisante pour les critères de jugements cliniquement pertinents sont nécessaires pour confirmer ces déductions.

Limites :

Il existe une grande disparité entre les différentes études incluses dans la méta-analyse. Seules 23/45 études concernent des patients atteints d'ICDA conformément au libellé d'indication de l'AMM. De plus, le schéma posologique (dose et durée) du lévosimendan était conforme à celui de l'AMM dans 14/23 études incluant des patients avec ICDA, correspondant à 58% de patients (1283/2207) du groupe lévosimendan et 68% de patients (1298/1893) du groupe comparateurs. Les durées de suivi des patients sont très variées.

De nombreuses études incluses dans cette méta-analyse manquaient individuellement de puissance statistique : 12/45 études (dont 6/23 en cardiologie) avaient un faible risque de biais. Toutefois, un test d'association a été réalisé et montre que 62% des essais confirment la tendance du bénéfice identifié et 13% des essais sont neutres.

Les résultats portant sur la durée de l'hospitalisation sont à interpréter avec précaution au vu de l'hétérogénéité de la population qui peut induire un biais. La durée d'hospitalisation n'est pas corrigée sur la mortalité, ce qui peut sous-estimer le réel effet du lévosimendan sur la durée d'hospitalisation.

Dans certaines des études cliniques incluses dans cette méta-analyse, le choc cardiogénique était l'un des critères de non inclusion, ce qui pourrait expliquer le faible taux de mortalité chez les patients hospitalisés pour IC.

8.1.4.2 Méta-analyse de Delaney et al.¹⁴

L'objectif principal de cette méta-analyse est d'évaluer l'efficacité en termes d'amélioration des paramètres cliniques, en particulier de la survie, du lévosimendan par rapport aux traitements de référence chez des patients avec ICDA.

Les critères de jugement étudiés étaient les suivants :

- Mortalité,
- Variations des paramètres hémodynamiques : fraction d'éjection ventriculaire ; index cardiaque ; pression capillaire pulmonaire moyenne,
- Taux de BNP

Une recherche documentaire a été réalisée sur les bases de données Medline, Embase et Cochrane jusqu'au 18 juin 2007. Les études sélectionnées étaient randomisées, contrôlées quel que soit le comparateur et concernaient des patients adultes avec IC aiguë traités par lévosimendan par voie intraveineuse.

Une recherche a aussi été faite dans le metaRegistre d'essais contrôlés. Le laboratoire a été contacté et les bibliographies des essais randomisés contrôlés ont été revues afin de compléter la recherche.

Sur ces bases, 393 publications ont été identifiées et 41 retenues conformément aux critères d'inclusion ; 19 ont finalement été incluses dans la méta-analyse représentant 5 480 patients dont 2 915 dans le groupe lévosimendan et 2 565 dans le groupe contrôle.

Parmi ces 19 publications, 16 étaient disponibles sous forme d'article complet, les 3 autres sous forme de résumé.

Résultats :

Mortalité :

Lévosimendan versus placebo (6 études, n=1 578) : aucune différence significative n'a été observée avec un OR = 0,83, IC95% = [0,62 - 1,10], p = 0,20, I² = 25,7%.

Lévosimendan versus dobutamine (8 études, n=1 979) : une réduction du taux de mortalité a été observée avec un OR = 0,75, IC95% = [0,61 - 0,92], p = 0,005, I² = 44,5%.

Lévosimendan versus milrinone (2 études, n=60) : aucune différence significative n'a été observée avec un OR = 0,33, IC95% = [0,05 - 2,1], p = 0,24.

Dobutamine versus placebo (3 études, n=301) : une augmentation de la mortalité a été observée, OR = 1,82, IC95% = [1,06 - 3,12], p = 0,03.

Changement dans les paramètres hémodynamiques et taux de BNP : au vu du faible nombre de publications ayant reportés ces données (entre 1 à 3 publications en moyenne), les résultats sur ces critères présentent une pertinence limitée et ne sont pas détaillées dans cet avis.

Conclusions des auteurs :

Les auteurs ont conclu à l'absence de différence significative en termes de mortalité entre le lévosimendan et le placebo. Toutefois, ils précisent que le lévosimendan était associé à une amélioration de la survie versus dobutamine, cette différence pouvant être liée soit à une augmentation de la mortalité avec la dobutamine ou une diminution de la mortalité avec le lévosimendan.

Le lévosimendan a peut-être un rôle chez les patients traités initialement par bêtabloquants ou ceux ayant une hypotension. Ceci n'a pas été étudié dans la méta-analyse et nécessite des études complémentaires.

Limites :

Seules 2 études regroupent tous les critères de validité.

Dans les publications où la dobutamine est utilisée, la durée de perfusion ne dépasse en général pas 24h, ce qui n'est pas conforme à son RCP.

Le résultat versus milrinone doit être interprété avec prudence compte tenu du faible nombre d'études incluses et nombre de patients étudiés (2 études, n=60).

Les durées de suivi des patients sont très variables allant de 2 à 180 jours.

L'hypotension fait partie des critères de non inclusion d'un certain nombre d'études incluses dans cette méta-analyse.

8.1.4.3 Etude de Bergh et al.¹¹

Méthode : étude comparative, randomisée, en double aveugle, double placebo¹⁶, multicentrique (Suède, Norvège et Islande) évaluant l'efficacité en termes d'amélioration des paramètres hémodynamiques du lévosimendan par rapport à la dobutamine chez 60 patients atteints d'ICDA traités de manière optimale selon les recommandations incluant les bêtabloquants et suivi pendant un mois.

Critères d'inclusion : patient > 18 ans ayant ICDA d'origine ischémique ou non ; une IC chronique de grade NYHA III ou IV malgré un traitement habituel de l'IC chronique bien conduit (incluant des bêtabloquants) et sous régime stable les 3 derniers mois ; ayant un possible bénéfice d'un traitement par inotropes ; FEVG \leq 35% ; pression capillaire pulmonaire \geq 15 mmHg ; index cardiaque \leq 2,5 L/min/m².

Traitements : 2 bras - randomisation stratifiée sur le carvedilol (suspecté d'avoir une interaction hémodynamique différente avec la dobutamine par rapport aux autres bêtabloquants).

- Lévosimendan : n = 29. Dose de charge administrée en perfusion de 12 μ g/kg pendant 10 min puis perfusion continue de 0,1 μ g/kg/min pendant 50 minutes. La vitesse de perfusion était augmentée à 0,2 μ g/kg/min pour les 23h restantes.
- Dobutamine : n = 31. Perfusion continue de 5 μ g/kg/min pendant 1h. Si bien tolérée, la vitesse de perfusion était augmentée à 10 μ g/kg/min pendant 47h.

Traitements associés : traitement de l'IC classique dont les diurétiques (à posologie constante si possible) et les bêtabloquants (à posologie optimale à la randomisation et maintenus pendant l'étude dans la mesure du possible).

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 110 patients. Le calcul repose sur les hypothèses suivantes : sur un échantillon de 27 patients, il y avait une puissance de 80% pour détecter une différence de 0,75 L/min sur l'index cardiaque entre les 2 groupes en faisant un test bilatéral (Mann et Whitney pour index cardiaque et test de variance ANOVA pour la pression artérielle capillaire pulmonaire), risque α de 0.05 (SD = 0,95 L/min). Au vue d'un recrutement de patients trop lent, il a été recommandé de réduire le nombre de sujets à inclure dans l'étude à 60 patients.

Critère de jugement principal : évolution de l'index cardiaque et de la pression artérielle capillaire pulmonaire (PACP) à 24h par rapport à l'inclusion.

Parmi les critères de jugements secondaires : classe NYHA à 48h et à 1 mois ; changement dans l'utilisation des bêtabloquants à 1 mois ; taux de réhospitalisation ; recours à un traitement de sauvetage ; taux de BNP plasmatique à 24h, 48h et 1 mois.

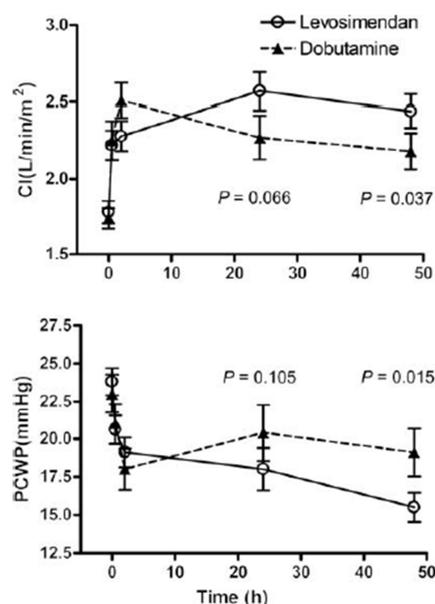
¹⁶ 24h de traitement actif pour le lévosimendan et 48h pour la dobutamine

Résultats : en ITT

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre les 2 groupes de traitement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée à 24h entre les 2 groupes sur l'index cardiaque (variation de 0,79 ($\pm 0,56$) versus 0,53 ($\pm 0,57$) L/min/m², NS), ni sur la PACP (-5,8 ($\pm 8,2$) versus -2,6 ($\pm 7,6$) mmHg, NS). A 48h, cette différence devient significative sur ces 2 paramètres : pour l'index cardiaque, variation de 0,66 ($\pm 0,63$) versus 0,44 ($\pm 0,56$) L/min/m²; p = 0,04, et pour la PACP, variation de 28,3 ($\pm 6,7$) versus 23,6 ($\pm 7,6$) mmHg, p = 0,02.

Les critères de jugement secondaires ne sont pas présentés dans cet avis car d'une part, le résultat sur le critère principal de jugement ne montre pas de différence significative et d'autre part, les données chiffrées présentées dans la publication ne sont pas exhaustives.



Limites : cette étude manque de puissance lié au faible nombre de patients inclus. Il est difficile de conclure sur le bénéfice de l'association lévosimendan ou comparateur avec les bêtabloquants. Compte tenu de l'effet antagoniste connu entre la dobutamine et les bêtabloquants, le choix de ce comparateur est discutable. De plus, la dobutamine n'est pas utilisée à dose optimale : son RCP autorise une augmentation possible de la posologie jusqu'à 40 µg/kg/min.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques de phase III du SIMDAX

8.2.1.1 Etude LIDO⁷ : essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus dobutamine

A 31 jours, les événements indésirables (EI) ont été observés chez 54/103 patients (52,4%) du groupe lévosimendan et 54/100 patients (54%) du groupe dobutamine. Huit patients (7,8%) du groupe lévosimendan et 20 (20%) du groupe dobutamine ont eu au moins un EI grave.

Six patients (5,8%) lévosimendan ont eu un arrêt de traitement en raison d'un EI à 24h contre 10 (10%) dans le groupe dobutamine.

Huit décès (7,8%) dus à un EI ont été observés dans le groupe lévosimendan versus 17 (17%) dans le groupe dobutamine.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$) dans le groupe lévosimendan versus dobutamine ont été : céphalées (13,6 versus 5,0%, NS), troubles du rythme (3,9 versus 13,0%, p = 0,023) avec des tachycardies uniquement dans le groupe dobutamine, hypotension (8,7 versus 4,0%, NS) et troubles gastro-intestinaux (1,9 versus 7,0%, NS).

8.2.1.2 Etude REVIVE I et II⁸ : essais randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo

Au cours de REVIVE I, des EI ont été observés chez 48/51 patients (94%) dans le groupe lévosimendan et 45/48 patients (94%) dans le groupe placebo.

Au total, 17 patients (33%) du groupe lévosimendan et 16 (33%) du groupe placebo ont eu au moins un EI grave. Deux patients de chaque groupe ont eu un arrêt de traitement définitif en raison d'un EI. Aucun décès dû à un EI n'a été observé.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$) dans le groupe lévosimendan versus placebo ont été : hypotension (55 versus 48%, NS), céphalées (45 versus 27%, NS), nausées (33,3 versus 23%, NS), tachycardie ventriculaire (23,5 versus 20,8%, NS), vertiges (25,5 versus 8,3% $p=0,029$), insomnie (17,6 versus 14,6%, NS), douleurs de poitrine (13,7 versus 14,6%, NS), hypokaliémie (13,7 versus 16,7%, NS) et aggravation de IC (11,8 versus 12,5%, NS).

Dans REVIVE II, à 31 jours, des EI ont été observés chez 272/293 patients (93%) du groupe lévosimendan et 264/294 patients (90%) du groupe placebo.

Au total, 107 patients (37%) du groupe lévosimendan et 98 (33%) du groupe placebo ont eu au moins un EI grave. 25 patients (8,5%) sous lévosimendan ont eu un arrêt de traitement en raison d'un EI contre 9 (3%) sous placebo. 25 décès (8,5%) dus à un EI ont été observés dans le groupe lévosimendan versus 18 (6,1%) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$) dans le groupe lévosimendan versus placebo ont été : hypotension (50 versus 36%, $p<0,001$), céphalées (30 versus 15%, $p<0,001$), IC (23 versus 27%, NS), tachycardie ventriculaire (25 versus 17%, $p=0,031$), nausées (18 versus 16%, NS), vertiges (13 versus 12%, NS), insomnie (11 versus 13%, NS), constipation et hypokaliémie (12% dans chaque groupe).

8.2.1.3 Etude SURVIVE⁹ : essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus dobutamine

Des EI ont été observés chez 518/660 patients (78,5%) du groupe lévosimendan et 502/660 patients (76,1%) du groupe dobutamine.

Au total, 195 patients (29,5%) du groupe lévosimendan et 217 (23,9%) du groupe dobutamine ont eu au moins un EI grave. 33 patients (5,0%) sous lévosimendan ont eu un arrêt de traitement en raison d'un EI contre 45 (6,8%) sous dobutamine. 92 décès (14%) dus à un EI ont été observés dans le groupe lévosimendan versus 98 (15%) dans le groupe dobutamine.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$) dans le groupe lévosimendan versus dobutamine ont été : IC (12,3 versus 17,0%, $p=0,019$), hypotension (15,5 versus 13,9%, NS), fibrillation atriale (9,1 versus 6,1%, $p=0,048$), tachycardie ventriculaire (7,9 versus 7,3%, NS), hypokaliémie (9,4 versus 5,9%, $p=0,022$), céphalées (8,3 versus 4,7%, $p=0,010$), extrasystoles ventriculaires (6,1 versus 3,6%, NS) et tachycardie (5,0% dans chaque groupe).

8.2.1.4 Etude RUSLAN¹⁰

Méthode : étude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, en double placebo, en groupe parallèle, multicentrique (Russie, Lettonie) évaluant le bénéfice-risque du lévosimendan à différents schémas posologiques chez 504 patients avec ICDA suite à un infarctus aigu du myocarde (IDM) et nécessitant cliniquement une prise en charge thérapeutique par inotrope positif, traités pendant 6h et suivi pendant 14 jours.

Critères d'inclusion : infarctus aigu du myocarde (selon les critères OMS) dans les 5 jours ; IC ventriculaire gauche évidente à la radiographie des poumons (congestion veineuse pulmonaire ou œdème pulmonaire) et besoin clinique d'un traitement par inotrope.

Parmi les critères de non inclusion : pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg, tachycardie ventriculaire soutenue ou tachycardie ventriculaire non soutenue fréquente non liée à la reperfusion induite par la thrombolyse, rupture myocardique ou insuffisance valvulaire mitrale sévère, fibrillation atriale avec une réponse ventriculaire rapide (ajouté dans l'amendement 1 du protocole).

Traitements :

- Lévosimendan : n = 402. 4 schémas posologiques différents comprenant une dose de charge pendant 10 min puis perfusion continue de 5h et 50 min.
 - 6 µg/kg puis 0,1 µg/kg/min. n = 103
 - 12 µg/kg puis 0,2 µg/kg/min. n = 100
 - 24 µg/kg puis 0,2 µg/kg/min. n = 99
 - 24 µg/kg puis 0,4 µg/kg/min. n = 100
- Placebo : n = 102

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 500 patients. Le calcul ne repose pas sur des calculs de puissance formels mais sur une estimation du nombre de patients qui représenterait de façon adéquate la tolérance chez ce type de patients à haut risque d'événements cliniques majeurs. Cette estimation a fait l'objet d'une validation par la FDA.

Critère de jugement principal : nombre de patients développant une hypotension cliniquement significative et/ou une ischémie à 6h¹⁷.

Résultats : en ITT

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre les 5 groupes de traitement.

Selon l'investigateur, 79/504 patients (15,7%) ont développé une hypotension cliniquement significative et/ou une ischémie pendant la perfusion du traitement de l'étude sans aucune différence statistiquement significative ($p = 0,261$) entre les 5 groupes de traitement, ni en comparant les 4 groupes de lévosimendan combinés au groupe placebo (16,2% versus 13,7% respectivement, NS).

Selon le Comité d'adjudication de tolérance, 65/504 patients (12,9%) ont développé une hypotension cliniquement significative et/ou une ischémie pendant la perfusion du traitement de l'étude sans aucune différence statistiquement significative ($p = 0,319$) entre les 5 groupes de traitement, ni en comparant les 4 groupes de lévosimendan combinés au groupe placebo (13,4% versus 10,8% respectivement, NS).

Données de tolérance :

Des EI ont été observés chez 118/402 patients (29,4%) du groupe lévosimendan (incidence d'EI était la plus élevée dans le groupe à la dose la plus forte 36% et était similaire dans les autres groupes de 25,3 à 29,1%) et 27/102 patients (26,5%) du groupe placebo à 24h.

37 patients (9,2%) du groupe lévosimendan et 15 (14,7%) du groupe placebo ont eu au moins un EI grave. 33 patients (8,2%) sous lévosimendan ont eu un arrêt de traitement en raison d'un EI contre 8 (7,8%) sous placebo.

Seules les données des sous-groupes lévosimendan 6 µg/kg puis 0,1 µg/kg/min et 12 µg/kg puis 0,2 µg/kg/min, correspondant aux posologies de l'AMM sont présentées.

9 décès (4,4%) dus à un EI ont été observés dans le groupe lévosimendan (dont 6 dans le sous-groupe à dose de 6 µg/kg puis 0,1 µg/kg/min et 3 dans le sous-groupe 12 µg/kg puis 0,2 µg/kg/min) versus 11 (10,8%) dans le groupe placebo.

¹⁷ L'hypotension était définie comme toute diminution de la pression sanguine jugée préoccupante par l'investigateur. L'ischémie était définie dans le protocole comme tout nouvel événement ischémique associé à un changement sur l'ECG du segment ST-T selon le jugement de l'investigateur.

La notion de « cliniquement significative » a été précisée dans l'amendement 3 du protocole datant du 13 août 1998 : jugement initial de l'investigateur validé ensuite par un Comité d'adjudication.

Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 1\%$) dans les 24 premières heures dans le groupe lévosimendan versus placebo ont été hypotension (10/4% versus 4%), fibrillation atriale (3/6% versus 3%), ischémie myocardique silencieuse (1/3% versus 2%), angine de poitrine (5/4% versus 3%), extrasystoles ventriculaires (3/1% versus 1%), tachycardie (5/4% versus 3%), céphalées (5/4% versus 3%), etc...

8.2.1.5 Etude Bergh¹¹ : essai randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus dobutamine

Des EI ont été observés chez 22/29 patients (76%) du groupe lévosimendan et 21/31 patients (67,7%) du groupe dobutamine.

Deux patients traités par lévosimendan ont arrêté le traitement par manque d'efficacité versus un patient traité par dobutamine.

Les EI les plus fréquemment observés (≥ 2 patients) dans le groupe lévosimendan versus dobutamine ont été hypotension (35 versus 7%, $p=0,007$), insomnie (14 versus 9,7%, NS), nausées (13,8% versus 0, $p=0,032$), IC (10,3 versus 13%, NS), céphalées et infection urinaire (10,3 versus 3%, NS).

8.2.2 Données issues du RCP

Les EI les plus souvent observés ($>1/100$) pendant un traitement par ZIMINO d'après le RCP sont rapportés dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Données du RCP

El très fréquent ($\geq 1/10$)	Céphalées, tachycardie ventriculaire, hypotension
El fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$)	Hypokaliémie, Insomnie, Étourdissements, Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, extrasystoles, Affections gastro-intestinales : nausées, constipation, diarrhées, vomissements, Diminution de l'hémoglobine.

8.2.3 Données issues du PGR

Un plan de gestion des risques a été mis en place pour lévosimendan. La dernière version disponible correspond à la version 1.3 datée du 12 février 2015 (date d'analyse, le 28 janvier 2015).

Les risques importants identifiés pour le lévosimendan sont : hypotension, tachyarythmie supraventriculaire, tachyarythmie ventriculaire et les patients présentant des torsades de pointes, une ischémie ou une hypokaliémie.

Les risques importants potentiels mais dont la causalité du lévosimendan n'a pas été confirmée, sont : les troubles hépatiques, les hémorragies, l'overdose et la prolongation de l'intervalle QT.

Aucune information relative à la sécurité du produit n'est disponible pour les populations suivantes:

- Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans,
- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale,
- Administration répétée de lévosimendan,
- Utilisation du lévosimendan chez des patients présentant un des troubles suivants : cardiomyopathie restrictive, cardiomyopathie hypertrophique, insuffisance sévère de la valve mitrale, infarctus du myocarde, tamponnade cardiaque et infarctus du myocarde droit.

Des mesures spécifiques ont été mises en place pour suivre l'ensemble de ces risques. Ces mesures incluent des mentions spécifiques dans le RCP et des mesures de routine telles que la

disponibilité uniquement sur ordonnance et à l'hôpital du produit permettant un suivi particulier du personnel soignant.

L'efficacité des mesures de minimisation des risques est revue tous les ans à l'aide des données issues des PSUR ou de tout autre rapport évaluant le bénéfice-risque du lévosimendan.

Aucune nouvelle mesure n'a été proposée dans cette version du plan de gestion de risque.

08.3 Données issues de l'ATU nominative du princeps

Selon l'ANSM : « L'indication initiale était l'insuffisance cardiaque décompensée réfractaire aux traitements sympathomimétiques (Adrénaline, Dopamine, Dobutamine), inhibiteurs des phosphodiesterases (Perfane®, Inocor®, Corotrope®). Les autres situations sont à discuter au cas par cas, pour chaque demande d'ATU nominative : sevrage à la dobutamine après échec de 1 à 2 tentatives d'arrêt, chez des patients ayant bénéficié d'un traitement optimal par ailleurs, par diurétiques en particulier ; infarctus en phase aiguë avec insuffisance cardiaque ; post infarctus du myocarde ; post chirurgie cardiaque ; échec de traitement par dobutamine.

L'indication actuelle de Simdax est « chez les patients adultes/enfants en défaillance cardiaque (en attente de greffe et/ou en post-chirurgie cardiaque et/ou afin d'éviter la mise sous ECMO ou pour la sevrer), en association concomitante avec d'autres drogues vaso-actives afin d'assurer un relai sur le plan de la contractilité cardiaque. »

Au cours des cinq dernières années, une augmentation croissante des demandes d'ATU nominatives pour le SIMDAX a été observée :

- 2010 : 249 avis favorables pour 196 patients
- 2011 : 334 avis favorables pour 257 patients
- 2012 : 445 avis favorables pour 353 patients
- 2013 : 574 avis favorables pour 473 patients
- 2014 : 770 avis favorables pour 599 patients (dont 65% d'adultes et 35% de pédiatrie)
- 2015 : 875 avis favorables pour 676 patients (dont 63% d'adultes et 37% de pédiatrie).

Depuis le 01 janvier 2013 jusqu'au 30 juin 2015, seul un EI a été rapporté. La description de ce cas est rapportée ci-après : « A la suite d'une intervention chirurgicale pour un cancer et le recours à de multiples transfusions, il a été administré du lévosimendan chez un patient présentant une cardiomyopathie de Takotsubo. L'administration du lévosimendan a été arrêtée suite à la manifestation d'une arythmie 2h après le début de la perfusion. Aucune description du type d'arythmie n'est disponible. L'arythmie est un événement fréquent dans la cardiomyopathie de Takotsubo ; cependant la perfusion du lévosimendan ayant été arrêtée, il n'a pas pu être déterminé si l'arythmie observée correspondait à une dégradation d'une arythmie sous-jacente ou s'il s'agissait d'une nouvelle arythmie. »

08.4 Données complémentaires demandées par la Commission

En l'absence de données démonstratives de l'intérêt de ZIMINO dans la population de l'AMM et compte tenu d'un besoin thérapeutique important confirmé par une augmentation croissante du nombre d'ATU nominatives octroyées, la Commission a souhaité disposer des données disponibles dans une sous population de patients où le besoin thérapeutique semble particulièrement important : patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire comme traitement de dernier recours lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée.

Le laboratoire a fourni une analyse *post hoc* de l'étude LIDO portant sur 34/203 patients (19/103 patients du groupe lévosimendan et 15/100 patients du groupe dobutamine) atteints d'une IC avancée en attente de transplantation cardiaque.

A la 24^{ème} heure, une proportion significativement plus importante de patients avec amélioration des paramètres hémodynamiques (critère de jugement principal comportant une augmentation de l'index cardiaque d'au moins 30% et diminution de la pression capillaire pulmonaire d'au moins 25%) a été observée dans le groupe lévosimendan par rapport au groupe dobutamine : 36,8% versus 6,7% respectivement, $p = 0,039$ (test du χ^2).

Les effectifs des sous-groupes n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative pour chacun des paramètres hémodynamiques qui sont les suivants :

- L'augmentation de l'index cardiaque à 24h par rapport à l'inclusion a été de +0,90L/min dans le groupe lévosimendan versus +0,73 L/min dans le groupe dobutamine (NS),
- La diminution de la pression capillaire pulmonaire à 24h par rapport à l'inclusion a été de - 6,5 mmHg dans le groupe lévosimendan versus -3,8mmHg dans le groupe dobutamine (NS).

Par ailleurs, la proportion de patients ayant eu au moins un EI grave a été plus importante dans le groupe dobutamine que dans le groupe lévosimendan (13,3% versus 5,3% des patients respectivement).

Compte tenu de la méthodologie de cette analyse, il est difficile de conclure sur ces résultats dans cette sous population de patients où un besoin thérapeutique est important. Toutefois, ils semblent concorder à ceux de l'analyse en ITT.

08.5 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lévosimendan dans cette indication repose sur 4 études cliniques et 2 méta-analyses.

Principales données d'efficacité

Le niveau de preuve de 3 des 4 études de phase III (LIDO, REVIVE I et II et RUSSLAN) est faible, en raisons de :

- Pour l'étude LIDO : la posologie du lévosimendan n'est pas celle retenue dans l'AMM (dose de charge de 24 µg/kg alors qu'elle est de 6 à 12 µg/kg dans l'AMM). La dobutamine n'a pas été utilisée à dose optimale (dose maximale de 10 µg/kg/min dans l'étude alors qu'elle peut être de 40 µg/kg/min, cf RCP). De plus, l'étude a été amendée : modifications du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires et transformation de l'hypothèse de non-infériorité en hypothèse de supériorité du lévosimendan versus dobutamine alors qu'une cinquantaine de patients sur 203 patients étaient déjà inclus.
- Pour les études REVIVE I et II : le critère de jugement principal n'est pas validé, regroupant un critère subjectif (autoévaluation de l'état général des patients à H6, H24 et J5) et des critères (survenue d'événements cliniques majeurs objectivée par l'investigateur pendant les 5 jours) qui auraient nécessité une validation par un comité d'adjudication des EI. De plus, il n'apparaît pas approprié d'utiliser le même critère de jugement à des temps différents (H6, H24 et J5).
- Pour l'étude RUSSLAN : le calcul du nombre de sujets nécessaires ne repose sur aucun argument fondé.

La posologie du lévosimendan diffère de celle de l'AMM : seule la moitié des patients du groupe lévosimendan a été traitée à une posologie conforme à l'AMM. De plus la durée de la perfusion n'était pas conforme à celle recommandée dans le RCP qui est de 24h (contre 6h dans cette étude).

Un comité d'adjudication des EI a été créé suite à l'amendement 3 du protocole (après que 200/504 patients aient déjà fini l'étude et après l'analyse intermédiaire). Son rôle est resté imprécis : il n'a pas revu tous les cas.

La transposabilité des résultats de tolérance de cette étude est limitée par les critères de non inclusion : patients ayant une tachycardie ventriculaire, rupture myocardique, fibrillation atriale. Pour toutes ces raisons, il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats.

Dans l'étude REVIVE I, il n'y a pas eu de différence sur le critère de jugement principal (critère intégrant une autoévaluation de l'état du patient à H24 et J5 -cf Annexe- et la survenue d'événements cliniques majeurs objectivée par l'investigateur –explication détaillée de ce critère au paragraphe 8.1.2 de l'avis) versus placebo. Dans l'étude REVIVE II⁸, le pourcentage de patients « améliorés » (critère de jugement principal) a été de 19,4% (58/299) patients dans le groupe lévosimendan et de 14,6% (44/301) patients dans le groupe placebo et celui des patients « détériorés » a été de 19,4% (58/299) dans le groupe lévosimendan et de 27,2% (82/301) patients dans le groupe placebo (p=0,015). La différence entre les groupes est faible et n'est pas liée à une différence de mortalité qui est de 5 décès dans le groupe lévosimendan et de 1 dans le groupe placebo.

L'étude SURVIVE⁹, de phase III, randomisée, comparative, en double aveugle, n'a pas démontré la supériorité du lévosimendan versus dobutamine en termes de mortalité toute cause à 180 jours après la randomisation (critère de jugement principal) (HR = 0,91, IC95% = [0,74 - 1,13], NS).

La méta-analyse de Landoni et al¹³. (2012) suggère un bénéfice du lévosimendan par rapport au contrôle (placebo ou dobutamine) sur la mortalité dans le sous-groupe de patients avec une ICDA (23/45 études : RR = 0,75, IC95% = [0,63 - 0,91], p=0,003, I² = 25,5%).

Cette méta-analyse présente entre autres les limites suivantes (en particulier dans le sous-groupe de patients avec une ICDA) : les posologies du lévosimendan ne sont conformes à l'AMM que dans 14/23 études correspondant à 58% de patients du groupe lévosimendan et 68% de patients ; seules 6/23 études avaient un faible niveau de risque de biais.

La méta-analyse de Delaney et al¹⁴. (2010) n'a pas montré de différence significative en termes de mortalité entre le lévosimendan et le placebo (OR = 0,83, IC95% = [0,62 - 1,10], NS, 6/19 études, n=1578), ni entre le lévosimendan et la milrinone (OR = 0,33, IC95% = [0,05 - 2,1], NS, 2 études, n=60). Toutefois, le lévosimendan était associé à une amélioration de la survie versus dobutamine (OR = 0,75, IC95% = [0,61 - 0,92], p = 0,005, I² = 44,5%, 8/19 études, n=1979), cette différence pouvant être liée soit à une augmentation de la mortalité avec la dobutamine soit à une diminution de la mortalité avec le lévosimendan.

Les données fournies par l'ANSM montrent une utilisation croissante du lévosimendan dans le cadre de son ATU nominative sur les cinq dernières années : 249 avis favorables ont été rendus pour 196 patients en 2010 et 875 avis favorables pour 676 patients en 2015. Sur cette dernière année, 63% des ATU nominatives ont été octroyées dans la population adulte. Ces données reflètent l'utilisation actuelle du lévosimendan en France et attestent d'un réel intérêt de ZIMINO chez les patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire comme traitement de dernier recours lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée.

En l'absence de données démonstratives de l'intérêt de ZIMINO dans la population de l'AMM et compte tenu d'un besoin thérapeutique important confirmé par une utilisation croissante dans le cadre de son ATU nominative, la Commission a souhaité disposer des données disponibles dans une sous-population de patients où le besoin thérapeutique semble particulièrement important : patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire comme traitement de dernier recours lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée.

Le laboratoire a fourni une analyse *post hoc* de l'étude LIDO portant sur 34/203 patients (19/103 patients du groupe lévosimendan et 15/100 patients du groupe dobutamine) atteints d'une IC avancée en attente de transplantation cardiaque.

A la 24^{ème} heure, une proportion significativement plus importante de patients avec amélioration des paramètres hémodynamiques (critère de jugement principal comportant une augmentation de l'index cardiaque d'au moins 30% et diminution de la pression capillaire pulmonaire d'au moins 25%) a été observée dans le groupe lévosimendan par rapport au groupe dobutamine : 36,8% versus 6,7% respectivement, p = 0,039.

Compte tenu de la méthodologie de cette analyse, il est difficile de conclure. Toutefois, elle semblerait confirmer les résultats de l'analyse en ITT dans cette sous population de patients où un besoin thérapeutique est important.

Principales données de tolérance

Selon le RCP, les EI les plus fréquemment rapportés (>10%) sont céphalées, tachycardie ventriculaire et hypotension.

Un PGR a été mis en place pour lévosimendan. Les risques importants identifiés pour le lévosimendan sont : hypotension, tachyarythmie supraventriculaire, tachyarythmie ventriculaire et les patients présentant des torsades de pointes, une ischémie ou une hypokaliémie.

Discussion

Il existe un besoin thérapeutique chez les patients avec ICDA. Sur la base des données issues des études pivot, l'intérêt du lévosimendan chez les patients avec ICDA n'est pas démontré. Par ailleurs, compte tenu du faible niveau de preuve et de la disparité des essais cliniques inclus dans les méta-analyses présentées dans cet avis, ces méta-analyses ne permettent pas d'attester d'un réel bénéfice du lévosimendan dans cette indication. Toutefois, la méta-analyse de Landoni et al. suggère une réduction en mortalité associée à l'utilisation du lévosimendan dans la prise en charge globale habituelle.

Les données fournies par l'ANSM montrent une utilisation croissante du lévosimendan dans le cadre de son ATU nominative notamment chez les patients adultes en situation d'urgence

notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire comme traitement de dernier recours lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée.

Une analyse *post hoc* de l'étude LIDO chez des patients en IC en attente de greffe cardiaque semble confirmer cet intérêt.

Ces données attestent d'un réel besoin thérapeutique chez ces patients mais ne garantissent pas une efficacité scientifiquement prouvée dans cette population d'intérêt. Ainsi, dans ces situations de très mauvais pronostic, l'obtention de nouvelles données d'efficacité et de tolérance confirmatoires reposant sur des études de bonne qualité méthodologique apparaît indispensable.

08.6 Programme d'études

Une étude est en cours en collaboration avec le Ministère de la Santé français évaluant l'effet du lévosimendan chez des patients à haut risque présentant une fraction d'éjection $\leq 40\%$ en pré-opérative d'une chirurgie cardiaque (Coronary Artery Bypass Graft).

Cette étude est référencée sur le site clinicaltrials.gov au numéro NCT02184819, étude LICORN.

Une étude est en cours évaluant l'effet du lévosimendan chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche et ayant recours à une chirurgie cardio-pulmonaire (LEVO-CTS).

Cette étude est référencée sur le site clinicaltrials.gov au numéro NCT02025621.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁴

L'objectif de la prise en charge thérapeutique d'un patient en IC aiguë est à court terme d'améliorer ses symptômes, de stabiliser ses paramètres hémodynamiques et, à plus long terme, de prévenir les rechutes des épisodes de décompensation et d'améliorer le pronostic.

La poursuite du traitement chronique du patient et l'instauration de nouveaux traitements dépendent de son état clinique.

A titre d'exemple, en raison d'un fort risque d'insuffisance rénale aiguë (syndrome cardiorénal), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, médicaments clés du traitement chronique de l'IC, sont en général suspendus au cours de l'épisode de décompensation. Toutefois, la poursuite du traitement par bêtabloquant est possible en termes de sécurité et a montré un intérêt à long terme chez des patients traités en phase de décompensation par diurétiques et dérivés nitrés (publication de Jourdeau et al.⁶, essai randomisé, contrôlé, en ouvert) mais une réduction de la posologie est parfois nécessaire. L'arrêt temporaire des bêtabloquants est conseillé par l'ESC dans les situations où le patient est en état de choc ou en hypoperfusion sévère, situations dans lesquelles il est recommandé d'utiliser les inotropes positifs.

De manière générale, les traitements de première intention de l'ICDA repose sur l'utilisation :

- d'oxygène pour corriger l'hypoxémie,
- des diurétiques par voie intraveineuse pour soulager les oedèmes et la dyspnée,
- des vasodilatateurs (dérivés nitrés) pour augmenter le volume systolique surtout en cas d'hypertension et augmenter le débit cardiaque.

Des traitements instaurés de manière plus sélective sont également disponibles selon la symptomatologie du patient. On peut citer entre autres les opioïdes ou la ventilation non invasive, utilisée comme thérapie adjuvante pour soulager les symptômes notamment en cas d'OAP.

Les médicaments inotropes (dobutamine) sont généralement réservés aux patients en cas d'échec aux traitements habituels. Ils permettent d'améliorer à court terme les paramètres hémodynamiques (débit cardiaque, pression sanguine). Une administration concomitante de bêtabloquant est déconseillée du fait de son mécanisme d'action antagonisant l'effet de la dobutamine et donc diminuant son efficacité.

Les inhibiteurs des phosphodiesterases (milrinone, énoximone) sur la base d'une justification pharmacologique, ont une place dans la stratégie thérapeutique limitée à la nécessité de contrer l'effet d'un bêtabloquant.

Enfin, l'utilisation des médicaments vasopresseurs (noradrénaline, dopamine) est limitée aux patients ayant une hypoperfusion persistante.

En cas d'IC sévère, dans certaines conditions, une transplantation cardiaque ou la mise en place d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) peut être envisagée.

Place de ZIMINO dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de l'absence de données cliniques de bon niveau de preuve permettant de justifier l'efficacité et la tolérance du lévosimendan dans l'indication de l'AMM, ZIMINO ne peut être proposé dans l'ensemble de cette population.

Néanmoins, ZIMINO a une place limitée chez les patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire comme traitement de dernier recours lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'insuffisance cardiaque chronique sévère décompensée aiguë (ICDA) est une affection grave qui peut engager le pronostic vital.
- ▶ Le lévosimendan entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ En l'absence de données cliniques de bon niveau de preuve dans l'indication de l'AMM, le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités dans cette indication est très faible.
- ▶ Ainsi, ZIMINO ne peut être proposé dans l'ensemble de la population de l'AMM. Néanmoins, ZIMINO a une place limitée chez les patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire comme traitement de dernier recours lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est approprié.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▶ Intérêt de santé publique :

L'insuffisance cardiaque (IC) chronique est une maladie fréquente et grave. La prévalence de l'IC « déclarée » a été estimée¹⁸ en France en 2008-2009 à 2,3% dans la population adulte et à 1,8 % dans l'ensemble de la population française (soit environ 1 130 000 personnes, IC95% = [1 039 000 – 1 224 000]). Dans le cadre de cette indication, chez l'adulte en situation de décompensation aiguë et d'insuffisance du traitement habituel, la population susceptible de bénéficier de ce traitement est assez restreinte. Son poids sur la santé publique peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des maladies chroniques et de l'IC en particulier constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique 2004 ayant préconisé de diminuer la mortalité et la fréquence des décompensations aiguës des personnes atteintes d'IC).

Au vu des données disponibles comparatives sur des critères de morbi-mortalité (étude SURVIVE versus dobutamine notamment), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ZIMINO sur la morbi-mortalité de la population traitée par rapport aux traitements existants. La transposabilité des résultats à la pratique courante n'est pas assurée. L'impact de ZIMINO sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'a pas été exploré et ne peut être documenté. ZIMINO ne répond donc pas au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de ZIMINO sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu d'un besoin thérapeutique important confirmé par une utilisation croissante dans le cadre de son ATU nominative et de quelques résultats de très faible niveau de preuve chez des patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire, la Commission considère que le service médical rendu par ZIMINO est faible uniquement chez ces patients.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement en traitement de dernier recours chez les patients

¹⁸ Enquêtes déclaratives "Handicap Santé Ménages" et "Handicap Santé Institution" 2008/2009

adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données cliniques de très faible niveau de preuve et des incertitudes persistantes en termes de tolérance, ZIMINO n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire.

010.3 Population cible

La population cible de ZIMINO est celle des patients adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire.

En raison de l'absence de données épidémiologiques sur cette population très restreinte, la population cible est fondée sur les données fournies par l'ANSM dans le cadre de l'ATU nominative de SIMDAX.

Sur les cinq dernières années, le nombre d'ATU nominatives octroyées est en augmentation constante allant de 249 avis favorables pour 196 patients en 2010 à 875 avis favorables pour 676 patients en 2015. Les données sur cette dernière année reflètent l'utilisation actuelle du lévosimendan en France.

Parmi les 875 ATU nominatives octroyées en 2015, on compte 63% d'entre elles qui ont été destinées à des patients adultes, soit 549 ATU nominatives (dont 57 renouvellements) soit 492 patients.

Au total, la population cible de ZIMINO dans cette indication restreinte est estimée à 500 patients adultes par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif de suivi des patients traités par ZIMINO (âge, indication, durée de traitement, posologie, traitements concomitants, données de mortalité à court et moyen terme et de tolérance).

Par ailleurs, la Commission souhaite réévaluer cette spécialité dès l'obtention de données cliniques de bon niveau de preuve dans un délai maximal de 12 mois, notamment sur la base des résultats des études en cours (PHRC LICORN et étude LEVO-CTS).

► Autres recommandations

Concernant la population pédiatrique, la Commission est favorable à la mise en œuvre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation.

ANNEXE : PROGRAMME REVIVE - ECHELLE D'AUTOEVALUATION DU PATIENT

Patient's Global Assessment:

The assessment was based on the following questions:

The patient was instructed to respond to the following question by checking one of the boxes below:

"With respect to your HF, how do you feel now compared with how you felt at the time of the start of the study drug infusion?"

Worse			No	Improved		
markedly	moderately	mildly	change	mildly	moderately	markedly
<input type="checkbox"/>						

Patient's Global Assessment Using a Modified VAS:

In addition, the patient completed a Global Assessment using a modified VAS to assess severity at baseline and at the same timepoints. The patient was asked the question:

"With respect to your HF how are you feeling at the moment?"

The modified VAS scale was 10 cm long and marked out in 10 mm blocks from 0 to 100, with 'the worst you could feel' and 'the best you could feel' at each pole. The patient was asked to draw a line from a position above the line to cross the scaled line, at the point which best represented how he/she felt. The patient determined the position of the line independently.



**The worst you
could feel**

**The best you
could feel**

If the patient was discharged before Day 5, he/she was given an envelope containing the Day 5 assessment scales. If for any reason the patient was unable to return for the Day 5 visit, he/she was contacted by the study nurse who explained how to complete each assessment at home. The patient completed these assessments and returned them to the study site.

The 7-point Global Assessment scale was to be completed before the modified VAS.