

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

**Scheda di valutazione del farmaco
LEVOSIMENDAN (Simdax)**

Febbraio 2004

Assessorato alla Sanità – Commissione Regionale del Farmaco Levosimendan (Simdax)

Indicazioni registrate

Trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco cronico grave, in fase di instabilità acuta. Deve essere usato unicamente come terapia aggiuntiva in quelle situazioni in cui la normale terapia, per esempio con diuretici, ACE-inibitori e digitale non è sufficiente e dove è necessario un supporto inotropo.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La terapia di riferimento richiede, almeno nella fase iniziale di ospedalizzazione, l'utilizzo di diuretici e vasodilatatori per infusione. Quando queste terapie non sono efficaci, si utilizzano farmaci inotropi parenterali (i beta-agonisti dopamina, dobutamina e gli inibitori delle fosfodiesterasi). L'efficacia degli inotropi disponibili è però basata su prove di efficacia poco solide e alle volte contraddittorie.

La stessa dobutamina (farmaco di riferimento per il supporto inotropo e.v.) non presenta dati conclusivi in letteratura circa la sicurezza e l'efficacia a breve-medio termine. La sicurezza e l'efficacia della dobutamina rispetto al nitroprussiato è stata testata in uno studio clinico¹ che ha coinvolto pazienti con scompenso cardiaco avanzato e gli autori hanno evidenziato una maggiore sicurezza ed efficacia (in termini di mortalità, ospedalizzazione per deterioramento emodinamico e mortalità/trapianto cardiaco) del nitroprussiato rispetto alla dobutamina

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il levosimendan è stato confrontato con la dobutamina per l'analisi dell'efficacia nel trial LIDO²

I risultati dello studio hanno dimostrato che il levosimendan è in grado di indurre miglioramenti significativi dei parametri emodinamici valutati come endpoint primari al termine di 24 h di infusione (aumento della gittata cardiaca e diminuzione della pressione capillare polmonare) e di aumentare significativamente il numero dei pazienti comunque responders al trattamento rispetto alla dobutamina. Il miglioramento della sintomatologia clinica (dispnea ed affaticamento) appare sovrapponibile a quanto ottenuto con la dobutamina. Riduce inoltre la mortalità a 180 gg dal trattamento (endpoint secondario) in modo superiore alla dobutamina. Non esiste alcuno studio che valuti prospetticamente la mortalità nel lungo periodo.

La sicurezza del levosimendan è stata valutata nello studio RUSSLAN³

In termini di ipotensione ed ischemia (endpoint primari) il levosimendan non ha mostrato differenze rispetto al placebo, mentre i sintomi dispnea ed affaticamento e la mortalità totale a 3 e 14 giorni (endpoint secondari) sono risultati significativamente migliorati rispetto al placebo. La valutazione tardiva (180 giorni) ha fornito risultati analoghi ma la valutazione è retrospettiva.

Per quanto riguarda la durata d'azione, il levosimendan mantiene l'efficacia terapeutica per ulteriori 24 ore dopo il termine della fase di infusione, grazie alla presenza di un metabolita attivo dotato di lunga emivita.

Conseguenze del nuovo trattamento e possibili indicazioni

I dati clinici attualmente a disposizione andrebbero in toto confermati utilizzando casistiche più numerose e l'efficacia clinica del levosimendan andrebbe confermata nel lungo periodo. Lo studio LIDO esclude i pazienti con PA < 85 mm HG e quindi più gravi, il trattamento di confronto utilizzato non prevede di associare la dobutamina con un vasodilatatore e.v. (nitrati o nitroprussiato) inoltre il 37%-39% dei paz. arruolati era già in trattamento cronico con beta bloccanti ed è noto che tali pazienti hanno minore probabilità di rispondere alla terapia con dobutamina⁴, per tali pazienti il farmaco di confronto dovrebbe essere un inibitore delle fosfodiesterasi. I risultati più evidenti del levosimendan sono infatti stati ottenuti nei pazienti in trattamento cronico con beta bloccanti. È noto infatti che l'efficacia del levosimendan non è influenzata dal trattamento con beta bloccanti.

Allo stato attuale delle conoscenze il ruolo di tale farmaco nella terapia dello scompenso grave, le sue reali indicazioni e lo schema posologico ottimale non sono facilmente delineabili: in attesa di ulteriori studi clinici su casistiche più numerose si consiglia di limitarne l'uso a:

1. pazienti con scompenso cardiaco cronico in fase di grave instabilità emodinamica nonostante un trattamento orale ottimale; tale trattamento deve comprendere il beta bloccante.

In tali pazienti il levosimendan si è dimostrato efficace e consente di mantenere il paziente in terapia col beta bloccante anche se a dose ridotta.

2. pazienti con scompenso cardiaco grave che non rispondono alla dobutamina e/o all'enoximone;

Attualmente non ci sono prove che dimostrano l'efficacia del farmaco in altre situazioni cliniche. Il levosimendan, in fine, non andrebbe utilizzato nei pazienti "end stage", con prognosi negativa a breve termine.

Il farmaco è di esclusivo uso ospedaliero ma è stato classificato in fascia C per insuccesso della negoziazione del prezzo a livello ministeriale, la sua eventuale acquisizione va attuata con una trattativa locale, provinciale o regionale.

¹ Eur J Heart Fail 2001; 5: 601-610

² Lancet 2002, 360:196-202

³ Eur Heart J. 2002 Sep;23(18):1422-32

⁴ J Am Coll Cardiol 2002; 40:1248-58