

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZIMINO (lévosimendan), stimulant cardiaque

Intérêt clinique faible en traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë à réserver en dernier recours aux adultes en situation d'urgence, notamment en cas de décompensation cardiaque réfractaire en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire

L'essentiel

- ▶ ZIMINO, eurogénérique de SIMDAX, a l'AMM 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 chez l'adulte.
- ▶ Les données cliniques disponibles ne permettent pas de justifier de son efficacité dans l'indication de l'AMM.
- ▶ Toutefois, son utilisation dans le cadre de son ATU nominative depuis 2004 confirme un besoin thérapeutique important. Seuls quelques résultats de très faible niveau de preuve semblent montrer son intérêt.

Stratégie thérapeutique

- De manière générale, les traitements de première intention de l'ICDA reposent sur l'utilisation :
 - d'oxygène pour corriger l'hypoxémie,
 - de diurétiques par voie intraveineuse pour soulager les œdèmes et la dyspnée,
 - de 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 (les opioïdes, la ventilation non invasive, les médicaments inotropes comme la dobutamine, les inhibiteurs des phosphodiésterases comme la milrinone ou les médicaments vasopresseurs comme la noradrénaline ou la dopamine).

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

■ Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de l'absence de donnée clinique de bon niveau de preuve permettant de justifier son efficacité et sa tolérance dans l'indication de l'AMM, ZIMINO ne peut être proposé dans l'ensemble de cette population. Néanmoins, il 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.

Données cliniques

- Dans une étude, à la 24^{ème} heure, une proportion significativement plus importante de patients avec amélioration des paramètres hémodynamiques (critère de jugement principal) a été observée dans le groupe lévosimendan par rapport au groupe dobutamine : 28% (29/103) versus 15% (15/100), 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 traitements inotropes positifs. 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, une analyse post hoc de cette étude a été demandée portant sur 34/203 patients atteints d'une IC avancée en attente de transplantation cardiaque (19/103 patients du groupe lévosimendan et 15/100 patients du groupe dobutamine). Celle-ci semble confirmer cet intérêt.

- Dans un programme composé des études REVIVE I et REVIVE II :
 - Dans l'étude REVIVE I (n=100), il n'y a pas eu de différence sur le critère de jugement principal (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) versus placebo,
 - Dans l'étude REVIVE II, le pourcentage de patients « améliorés » (critère de jugement principal identique à REVIVE I avec un temps d'autoévaluation supplémentaire à 6h) 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.
- Dans une étude, le lévosimendan n'a pas démontré sa supériorité versus dobutamine sur le critère principal de jugement : à 180 jours, le taux de décès entre les deux groupes n'était pas significativement différent : HR = 0,91, IC95% = [0,74 - 1,13].
- Les méta-analyses ne permettent pas d'attester d'un réel bénéfice du lévosimendan dans cette indication compte tenu du faible niveau de preuve et de la disparité des essais cliniques inclus dans les méta-analyses.
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>10%) sont céphalées, tachycardie ventriculaire et hypotension. Un PGR a été mis en place permettant de suivre les risques importants identifiés pour le lévosimendan ; hypotension, tachyaryhmie supraventriculaire, tachyaryhmie ventriculaire mais aussi les patients présentant des torsades de pointes, une ischémie ou une hypokaliémie.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZIMINO est faible dans une population restreinte : adultes en situation d'urgence notamment en cas de décompensation réfractaire, en échec de sevrage aux inotropes ou à l'assistance circulatoire.
- ZIMINO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 13 avril 2016 (CT-14865)
disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »