



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 6 janvier 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 janvier 2016
a fait l'objet d'une audition le 16 mars 2016
et d'observations matérielles écrites examinées le 11 mai 2016.*

sacubitril / valsartan

ENTRESTO 24 mg/26 mg, comprimés pelliculés

Boite de 28 (CIP : 34009 300 379 0 4)

ENTRESTO 49 mg/51 mg, comprimés pelliculés

Boite de 56 (CIP : 34009 300 379 1 1)

ENTRESTO 97 mg/103 mg, comprimés pelliculés

Boite de 56 (CIP : 34009 300 379 2 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	C09DX04 (antagonistes de l'angiotensine II en association)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ENTRESTO est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite »

SMR	Important chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.
ASMR	Compte tenu des résultats de l'étude PARADIGM-HF et du profil des patients inclus ENTRESTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.
Place dans la stratégie thérapeutique	ENTRESTO peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.
Recommandations	Compte tenu du peu de données disponibles dans certaines populations susceptibles de recevoir ENTRESTO, à savoir les patients au stade IV d'insuffisance cardiaque, les patients âgés de plus de 75 ans, non présélectionnés et incluses dans l'AMM, la Commission souhaite disposer de données justifiant de l'efficacité (notamment mortalité totale et cardiovasculaire) et la tolérance (notamment en termes d'angioedème) d'ENTRESTO chez ces patients.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée, pays rapporteur : Pays-Bas) : 19/11/2015 L'AMM est associée à la mise en place d'un PGR (cf. paragraphe 8.2.3.)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 21 avril 2015 (cf. paragraphe 8.3)
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine angiotensine C09D Antagonistes de l'angiotensine II en association C09DX Antagonistes de l'angiotensine II, autres associations C09DX04 Valsartan / sacubitril

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités de la spécialité ENTRESTO, association fixe de valsartan et de sacubitril indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique systématique à fraction d'éjection réduite.

Cette association fixe repose sur un double mécanisme d'action associant :

- un sartan, le valsartan, antagoniste du système rénine angiotensine aldostérone, qui bloque sélectivement les récepteurs AT1 et libère l'aldostérone ce qui permet d'agir sur les mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance cardiaque (vasoconstriction, rétention hydrosodée, ...),
- et un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (sacubitril), l'enzyme de dégradation du système des peptides natriurétiques, permettant la régulation du tonus vasculaire, la natriurèse et l'équilibre de la fonction cardiaque.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ENTRESTO est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. »

04 POSOLOGIE

« La dose initiale recommandée d'Entresto est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à l'exception des situations décrites ci-dessous. La dose d'Entresto doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient (voir rubrique 5.1 du RCP).

En cas de problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] \leq 95 mmHg, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, altération de la fonction rénale), une adaptation posologique des traitements concomitants, une diminution temporaire de la dose ou un arrêt d'Entresto est recommandé (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans l'étude PARADIGM-HF, Entresto était administré en remplacement d'un IEC ou d'autres antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) et en association avec d'autres thérapies de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1 du RCP). Compte-tenu de l'expérience limitée chez les patients n'étant pas actuellement traités par un IEC ou un ARAII, ou prenant ces médicaments à faible dose, une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour d'Entresto et une lente augmentation de la dose (doublement de la posologie toutes les 3-4 semaines) sont recommandées chez ces patients (voir « TITRATION » en rubrique 5.1 du RCP).

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant une kaliémie >5,4 mmol/l ou une PAS <100 mmHg (voir rubrique 4.4). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients ayant une PAS comprise entre 100 et 110 mmHg.

Entresto ne doit pas être administré de façon concomitante avec un IEC ou un ARAII. Compte tenu du risque potentiel d'angioedème lors de l'administration concomitante d'un IEC, il doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5 du RCP).

Le valsartan contenu dans Entresto a une meilleure bioéquivalence que le valsartan contenu dans d'autres formulations de comprimés commercialisés (voir rubrique 5.2 du RCP).

En cas d'oubli d'une dose d'Entresto, le patient doit prendre sa prochaine dose au moment habituel. »

Pour les populations particulières, se reporter au RCP.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

L'insuffisance cardiaque consiste en une incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en oxygène, d'abord en cas d'effort puis même au repos.

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique caractérisé par :

- des symptômes (dyspnée, fatigue) et des signes caractéristiques de l'IC (tachycardie, polypnée, râles crépitants pulmonaires, épanchement pleural, turgescence jugulaire, œdèmes périphériques, hépatomégalie)

Et

- une anomalie cardiaque structurelle ou fonctionnelle objectivée au repos (cardiomégalie, 3^e bruit cardiaque, souffle cardiaque, anomalie à l'échocardiogramme, élévation du dosage des peptides natriurétiques).

1 Guide du parcours de soin ; « Insuffisance cardiaque », HAS juillet 2014.

2 Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29:2388-442.

3 Hunt S, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53:e1-e90.

4 NICE (National Institution for Health and Care Excellence) & RCP (Royal College of Physicians). Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 108. August 2010

La sévérité de l'IC est appréciée par le stade fonctionnel de la Classification de la *New York Heart Association* (NYHA) :

- stade I : pas de symptôme ni de limitation de l'activité physique ordinaire ;
- stade II : limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations, une dyspnée ;
- stade III : réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité physique moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes et des signes objectifs de dysfonction cardiaque ;
- stade IV : limitation sévère : symptômes présents même au repos.

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère (stade II à IV), avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection $\leq 40\%$) associée, dans la majorité des cas, la prescription de :

- un diurétique de l'anse, pour soulager les symptômes et la congestion,
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés), pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès prématuré,
- un digitalique,
- un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou névibolol) qui permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité et notamment des morts subites. Leur prescription doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque stable.

Pour les patients avec une insuffisance cardiaque de stade II à IV selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$ et chez lesquels les symptômes persistent malgré les traitements précités, la prescription d'un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone, eplérénone) est recommandée afin de réduire les risques d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et le risque de décès prématuré.

L'ivabradine peut également être proposée aux patients insuffisants cardiaques de classe II à IV avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs d'ENTRESTO sont les autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine utilisés dans la prise en charge des patients avec insuffisance cardiaque chronique.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR/ASMR	Prise en charge Oui/non
IEC			
Captopril (LOPRIL et génériques) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Insuffisance cardiaque congestive.	SMR important	Oui
Cilazapril (JUSTOR et génériques) <i>Chiesi SA</i>	Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.	SMR important ASMR V par rapport aux autres IEC	
Enalapril (RENITEC et génériques) <i>MSD</i>	Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique. Prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection $\leq 35\%$).	SMR important ASMR I (1993)	
Fosinopril (FOZITEC et génériques) <i>Merck Serono</i>	Insuffisance cardiaque congestive.	SMR important ASMR V par rapport aux autres IEC (1996)	
Lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et génériques) <i>Bristol-Myers Squibb AstraZeneca</i>	Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.	SMR important	
Périndopril (COVERSYL) <i>Servier</i>	Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.	SMR important	
Quinapril (ACUITEL) <i>Pfizer</i>	Insuffisance cardiaque congestive.	SMR important	
Ramipril (TRIA TEC et génériques) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.	SMR important	
ARA II			
Candésartan (ATACAND, KENZEN et génériques) <i>AstraZeneca Takeda</i>	Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$) en association avec des IEC ou en cas d'intolérance aux IEC.	SMR important ASMR V par rapport aux autres ARA II (1998)	Oui
Losartan (COZAAR et génériques) <i>MSD</i>	Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les patients adultes, lorsque le traitement par IEC est inadapté en raison d'une intolérance (en particulier, la toux) ou d'une contre-indication. Les patients doivent avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ et doivent	Remboursement non sollicité par le laboratoire	Non

	être cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique.		
Valsartan (NISIS, TAREG et génériques) <i>Ipsen Pharma</i> <i>Novartis Pharma</i>	Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.	SMR important ASMR V (2010)	Oui

Les autres médicaments utilisés en ajout des IEC ou des sartans sont : les bêtabloquants, les diurétique de l'anse, les digitaliques, les antagonistes de l'aldostérone (spironolactone, eplérénone) et l'ivabradine.

06.2 Autres technologies de santé

L'utilisation de défibrillateurs cardiaques ainsi que la resynchronisation cardiaque peuvent être proposées en fonction de l'état du patient.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont tous les IEC et les ARA II indiqués dans le tableau ci-dessus.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, ENTRESTO est commercialisé aux USA (visa FDA de juillet 2015).

ENTRESTO est également commercialisé en Allemagne, Autriche, Royaume-Uni, Danemark, Finlande, Norvège, Suède et en Suisse et bénéficie d'un remboursement dans l'indication de l'AMM.

Il n'est ni pris en charge ni commercialisé en Australie ou au Japon.

Une procédure de remboursement est notamment en cours au Canada.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fait état des 3 études suivantes :

- l'étude de phase III PARADIGM-HF dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de morbi-mortalité (critère composite) et la tolérance d'ENTRESTO par rapport à l'énalapril chez 8 399 patients avec insuffisance cardiaque et une fraction d'éjection réduite (≤ 40 puis $35^5\%$),
- L'étude de phase II PARAMOUNT, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ENTRESTO par rapport au valsartan chez 294 patients avec insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection préservée (hors AMM).
- l'étude TITRATION dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de 2 schémas de titration, un classique (atteinte de la dose cible en 6 semaines) et un accéléré (atteinte de la dose cible en 3 semaines).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude PARADIGM-HF (CLCZ696B2314)

Méthode : étude de phase III, comparant ENTRESTO (valsartan/sacubitril) à 200 mg 2 fois par jour à l'énalapril 10 mg 2 fois par jour, en association au traitement optimal standard (excluant IEC et ARA II), randomisées en double-aveugle, réalisées chez 8 399 patients adultes traités, avec une insuffisance cardiaque et FEVG ≤ 40 puis amendée à $\leq 35\%^5$. L'étude devait se poursuivre jusqu'à ce que 2 410 patients présentent un événement.

La période de randomisation a été précédée d'une période de run-in au cours de laquelle tous les patients ont reçu de l'énalapril 10 mg 2 fois par jour pendant 2 semaines puis ENTRESTO 100 mg 2 fois par jour pendant 2 semaines puis ENTRESTO 200 mg 2 fois par jour pendant 2 semaines.

Critères d'inclusion : patients adultes avec une insuffisance cardiaque de classe II à IV NYHA et :

- une FEVG $\leq 40\%$ puis abaissée à 35% ,
- BNP⁶ ≥ 150 pg/ml (ou NT-proBNP⁷ ≥ 600 pg/ml) ou BNP ≥ 100 pg/mL (ou NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) pour les patients hospitalisés dans les 12 mois précédant l'inclusion,
- Sous traitement stable depuis au moins 4 semaines par IEC ou ARA II à dose équivalente à 10 mg 2 fois par jour d'énalapril, un bêtabloquant et un antagoniste de l'aldostérone, si indiqués.

Critères de non inclusion, notamment :

- Antécédents d'hypersensibilité ou d'allergie à un des traitements utilisés dans l'étude,
- Intolérance aux IEC ou aux sartans aux doses cibles,
- Antécédents d'angioedème.

Traitements : population FAS

valsartan/sacubitril + traitement conventionnel, n=4 187,

énalapril* 10 mg + traitement conventionnel, n=4 212.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire (n= 7 980) repose sur les hypothèses suivantes : réduction du risque de mortalité CV de 15%, puissance 80%, nécessitant 1229 événements et un taux de mortalité CV annuel de 7% dans le groupe énalapril.

Avant la randomisation, tous les patients (n = 10 521) ont été traités par énalapril pendant 2 semaines puis par ENTRESTO (n = 9 416) pendant deux semaines afin d'évaluer la tolérance à

⁵ FEVG $\leq 40\%$ puis 35% par amendement au protocole 1 an après l'inclusion du premier patient.

⁶ brain natriuretic peptide

⁷ N-terminal pro-brain natriuretic peptide

ces traitements ; les patients intolérants, n'étaient pas inclus dans la phase de traitement en double-aveugle. Au total, 8 442/10 521 patients ont été randomisés (80,19%) et 8 399 ont reçu au moins une dose de traitement (population FAS).

Critère de jugement principal : nombre de premiers événements cardiovasculaires associant les décès d'origine cardiovasculaire ou une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (critère combiné).

Le nombre d'événements attendus à la fin de l'étude était de 2 410 en ce qui concerne le critère combiné et de 1 229 décès cardiovasculaire. La puissance statistique a été déterminée sur la mortalité cardiovasculaire.

Critères de jugement secondaires (hiérarchisés), notamment :

- chacun des critères du critère principal : mortalité cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque,
- mortalité toutes causes.

RESULTATS : en FAS (full analysis set) (cf. tableau 1)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables.

La majorité des patients inclus avaient un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (62,77%). Leur FEVG était en moyenne de 29,48% ± 6,21, et :

- 70,33% des patients étaient en classe II,
- 24,11 en classe III,
- 0,71% en classe IV.

L'âge moyen des patients était de 63,80 (11,38) ans (âge médian 64 ans). Environ 18% des patients inclus étaient âgés de plus de 75 ans.

Des défibrillateurs implantables étaient présents chez 14,8% des patients inclus et 36% des patients présentaient une FA.

Les traitements concomitants étaient principalement :

- Bêta-bloquants chez 93% des patients,
- Digoxine chez 30%,
- Diurétiques chez 81%,
- Antagoniste de l'aldostérone chez 55%,
- Statines chez 57%.

Tableau 1 : nombre de premiers événements cardiovasculaires (décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque)

	Valsartan/sacubitril 200 mg 2x/j (ENTRESTO) n= 4 187	Enalapril 10 mg 2x/j n= 4 212	Hazard ratio [IC95%] p
Critère principal combiné : Nombre d'événements (%)	914 (21,83%)	1 117 (26,52%)	0,80 [0,73 ; 0,87] p<0,0001
Critères secondaires : - Décès d'origine CV	558 (13,33%)	693 (16,45%)	0,80 [0,71 ; 0,89] p<0,0001
- Hospitalisations pour IC	537 (12,83%)	658 (15,62%)	0,79 [0,71 ; 0,89] p<0,0001

Dans cette étude, une réduction significative du critère de jugement principal, associant décès cardiovasculaires ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, a été observée dans le groupe valsartan/sacubitril 200 mg 2x/j (ENTRESTO) par rapport à l'énalapril 10 mg 2x/j : 914 événements

(21,83%) dans le groupe valsartan/sacubitril versus 1 117 événements (26,52%) dans le groupe énalapril : HR=0,80 [0,73 ; 0,87], $p < 0,0001$ correspondant à une différence absolue de 5%.

Une réduction significative ($p < 0,0001$) des deux composants du critère principal (définis en tant que critères de jugement secondaires) a également été observée dans le groupe valsartan/sacubitril versus énalapril :

- décès cardiovasculaires : HR 0,80 [0,71 ; 0,89], correspondant à une différence absolue de 3%.
- hospitalisation pour insuffisance cardiaque : HR 0,79 [0,71 ; 0,89], correspondant à une différence absolue de 3%.

En ce qui concerne la mortalité totale (critère secondaire), une réduction significative ($p < 0,0001$) a été observée dans le groupe valsartan/sacubitril versus énalapril : 711/4 187 décès (16,98%) versus 835/4 212 (19,82%), HR 0,84 [0,76 ; 0,93].

Si la dose habituelle d'entretien validée par l'AMM pour l'énalapril est de 20 mg par jour en une prise unique ou en deux prises, selon la tolérance du patient, chez les patients non contrôlés, une dose maximale de 40 mg par jour en deux doses fractionnées peut être proposées ce qui n'a pas été effectuée dans cette étude, en défaveur du groupe énalapril. Par ailleurs, une partie des patients inclus dans la phase en double-aveugle étaient déjà traités par énalapril 20 mg/j ce qui peut également avoir une incidence sur les résultats observés.

8.1.2 Etude PARAMOUNT

Méthode : étude de phase II, comparative ENTRESTO (valsartan/sacubitril) à 200 mg 2 fois par jour versus valsartan 160 mg 2 fois par jour, en association au traitement optimal standard (excluant IEC et ARA II), randomisées en double-aveugle, réalisées chez 294 patients adultes traités, avec une insuffisance cardiaque et fraction d'éjection préservée (hors AMM) après 12 semaines. Les patients étaient suivis pendant 36 semaines.

Dans la mesure où les patients inclus dans cette étude ne sont pas conformes au libellé d'AMM validé, la méthodologie de cette étude et ces résultats sont présentés à titre d'information.

Critères d'inclusion : patients adultes (≥ 40 ans) avec une insuffisance cardiaque de classe II à IV NYHA et une FEVG $\geq 45\%$ et :

- NT-proBNP > 400 pg/ml,
- Débit de filtration glomérulaire ≥ 30 ml/min/1,73m²
- kaliémie $\leq 5,2$ mmol/l,
- recevant des diurétiques avant l'inclusion,
- PAS contrôlée,
- Au moins des signes suivants : dyspnée d'effort, orthopnée, dyspnée paroxystique, œdème périphérique.

Traitements : population FAS (full analysis set)
valsartan/sacubitril 200 mg x2/jour + traitement conventionnel, n=148,
valsartan 160 mg x 2+ traitement conventionnel, n=146.

Critère principal d'évaluation : variation des taux de NT proBNP à 12 semaines par rapport à l'inclusion.

RESULTATS: en FAS

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables.

Les taux de NT-proBNP moyen étaient de 1228.21 pg/ml.

Au total :

- 79,4% des patients étaient en classe II de la NYHA,
- 19,9 en classe III de la NYHA,

Après 12 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante des taux de NT-proBNP a été observée avec valsartan/sacubitril (ENTRESTO) par rapport au valsartan seul : OR 0,77 [0,64 ; 0,92], p = 0,005.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude PARADIGM-HF :

Le nombre de patients ayant présenté un effet indésirable a été de 3 419/4 203 patients (81,35) du groupe ENTRESTO et 3 503/4 229 patients (82,83%) du groupe énalapril. Le nombre de patients ayant présenté un effet indésirable lié au traitement a été de 910 (21,6%) dans le groupe ENTRESTO et de 976 (23%) dans le groupe énalapril.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été (> 10%) :

- Hypotension : 17,61% versus 11,97%,
- Hyperkaliémie : 11,61% versus 14%,
- Insuffisance rénale : 10,14% versus 11,52%.

Selon le RCP : « Dans l'étude PARADIGM-HF, les patients étaient précédemment traités avec des IEC et/ou ARAII et devaient compléter des périodes de présélection séquentielles avec l'énalapril et Entresto (durée moyenne d'exposition de 15 et 29 jours respectivement) avant d'être randomisés dans la période de traitement en double aveugle. Pendant la période de présélection avec l'énalapril, 1 102 patients (10,5%) ont arrêté définitivement l'étude, dont 5,6% en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,7%), une hyperkaliémie (1,7%) et une hypotension (1,4%). Pendant la période de présélection avec Entresto, 10,4% des patients ont arrêté définitivement l'étude, dont 5,9% en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,8%), une hypotension (1,7%) et une hyperkaliémie (1,3%). En raison des arrêts d'étude pendant la période de présélection, les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau ci-après peuvent être plus faibles que les fréquences des effets indésirables attendues en pratique clinique. Pendant la période de traitement en double aveugle, le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 450 (10,7%) patients traités par Entresto et 516 (12,2%) patients traités par énalapril. »

Etude TITRATION

Cette étude de phase II, randomisée, en double-aveugle a évalué la tolérance de 2 schémas de titration, un classique (atteinte de la dose cible en 6 semaines, n=251) et un accéléré (atteinte de la dose en 3 semaines, n=246) chez 497 patients avec insuffisance cardiaque de classe II à IV et une FEVG ≤ 35% hospitalisés ou non, naïfs de traitement par IEC/ARA II ou recevant des doses variables notamment de faibles doses.

Les patients ont été stratifiés en deux groupes :

- Patients naïfs ou sous faible dose d'IEC/ARA II (<10 mg/j d'énalapril ou 160 mg/j de valsartan),
- Patients recevant des doses supérieures (fort blocage du SRAA).

Après 12 semaines de traitement, des effets indésirables ont été observés chez 233/497 patients (46,9%), 106/251 (42,2%) du groupe classique et 233 127/246 (51,6%) du groupe accéléré.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été (> 4%) :

- Hypotension : 8,4% dans le groupe classique versus 9,8% dans le groupe accéléré.
- Hyperkaliémie : 4,4% dans le groupe classique versus 6,5% dans le groupe accéléré.

Ces effets indésirables ont été plus fréquemment observés dans le groupe des patients naïfs ou sous faible dose d'IEC/ARA II quand ils recevaient le traitement selon le schéma accéléré.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par Entresto ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4 du RCP). Des angioedèmes ont été rapportés chez les patients traités avec Entresto .

Description d'effets indésirables spécifiques :

Angioedème : Des cas d'angioedème ont été rapportés chez des patients traités par Entresto. Dans PARADIGM-HF, des angioedèmes ont été rapportés chez 0,5% des patients traités par Entresto en comparaison à 0,2% des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des angioedèmes a été observée chez les patients noirs traités par Entresto (2,4%) et énalapril (0,5%).

Hyperkaliémie et kaliémie : Dans l'étude PARADIGM-HF, l'hyperkaliémie et la kaliémie >5.4 mmol/l ont été rapportées chez 11,6% et 19,7% des patients traités par Entresto et chez 14,0% et 21,1% des patients traités par énalapril, respectivement.

Pression artérielle : Dans PARADIGM-HF, l'hypotension et les diminutions de pression artérielle systolique cliniquement significatives (<90 mmHg et diminution par rapport à l'état initial de >20 mmHg) ont été rapportées chez 17,6% et 4,76% des patients traités par Entresto en comparaison à 11,9% et 2,67% des patients traités par énalapril, respectivement.

Insuffisance rénale : Dans PARADIGM-HF, l'altération de la fonction rénale a été rapportée chez 10,1% des patients traités par Entresto et 11,5% des patients traités par énalapril. »

8.2.3 Données issues du PGR

Un Plan de gestion des risques a été approuvé par le CHMP le 24 septembre 2015. Plusieurs points de suivi particuliers de tolérance ont été identifiés dans le PGR du produit :

- Risques importants identifiés :
Hypotension, atteinte de la fonction rénale, hyperkaliémie, angioedème, toxicité / létalité embryon foetale.
- Risques importants potentiels :
Toxicité néonatale/infantile lors de l'exposition durant l'allaitement, hépatotoxicité, atteinte cognitive, interaction médicamenteuse avec les statines, thrombocytopénie, neutropénie.
- Informations manquantes :
Population pédiatrique, patients ayant une insuffisance rénale sévère, données à long terme sur l'utilisation du produit chez les patients insuffisants cardiaques, utilisation chez les patients insuffisants cardiaques naïfs aux traitements par IEC/ARA II.

Le PGR prévoit un suivi spécifique à l'aide de listes de contrôle des événements de type hépatotoxicité, angioedèmes, atteinte cognitive, et interactions médicamenteuses avec les statines. Les études en cours ou à venir dans le cadre du PGR sont présentées dans le paragraphe 8.5.

08.3 Données issues des ATU

Après l'attribution de 3 ATU nominatives, l'ANSM, en date du 21 avril 2015 a octroyé une ATU de cohorte pour LCZ696 (association de sacubitril au valsartan) 50 mg, 100 mg et 200 mg comprimés pelliculés dans l'indication :

« *Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 %) symptomatique* :

- de classe fonctionnelle NYHA II ayant présenté au moins 2 hospitalisations pour décompensation cardiaque dans l'année documentée par une NT-ProBNP ≥ 300 pg/ml (ou BNP ≥ 100 pg/ml) ou l'utilisation de diurétiques IV,
- ou de classe fonctionnelle NYHA III-IV, insuffisamment contrôlée par les thérapeutiques non médicamenteuses (chirurgie, resynchronisation cardiaque, ...) ou médicamenteuses bien conduites : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, diurétiques et bêtabloquants.

La posologie de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II devra être à la dose maximale recommandée (patient en classe NYHA II) ou au moins à 50% de la dose recommandée pour les patients en classe NYHA III-IV ou les patients en classe II avec des manifestations limitant l'utilisation de la dose maximale, comme l'hypotension orthostatique. »

Au 2 novembre 2015, 196 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. Un premier rapport périodique décrivant les patients inclus entre le 18 mai 2015, date de démarrage de l'ATU de cohorte, et le 17 août 2015 a mis en évidence les données suivantes :

- L'âge moyen au moment de la demande d'accès était de $64,8 \pm 17,0$ ans.
- Les patients souffrent principalement de cardiopathie ischémique (64,7%), de cardiopathie dilatée primitive (29,4%) et/ou de cardiopathie valvulaire (11,8%). Un total de 15,7% des patients présentent une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, 64,7% une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et 19,6% une insuffisance cardiaque de classe IV.
- Tous les patients ont une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% avec une valeur moyenne de $25,7 \pm 6,6$ %.
- Les valeurs moyennes de NT-proBNP et de BNP recueillies lors de la demande d'accès au traitement sont respectivement de $6786,7 \pm 5319,5$ pg/ml et de $959,6 \pm 710,2$ pg/ml.
- Tous les patients ont au moins un traitement en cours de leur insuffisance cardiaque chronique au moment de la demande d'accès au traitement : 66,7% des patients étaient traités par un IEC, 21,6% par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, 70,6% par un diurétique de type antialdostérone, 76,5% par un autre type de diurétique, 82,4% par un bêtabloquant et 9,8% par un digitalique.

Pour les patients débutant le traitement par LCZ696 dans le cadre de l'ATU de cohorte, la posologie d'initiation envisagée est de 100 mg par jour pour 49% des patients et de 200 mg par jour pour 51% des patients. Pour les deux patients ayant débuté le traitement dans le cadre d'une ATU nominative, la posologie de LCZ696 au moment de l'inclusion dans l'ATU de cohorte est de 100 mg deux fois par jour pour un patient et de 200 mg deux fois par jour pour le deuxième patient.

Les données de tolérance rapportées n'indiquent pas de changement du profil de tolérance connu du LCZ696. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté dans le cadre de l'ATU.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'ENTRESTO chez les patients avec insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ($\leq 35\%$) repose principalement sur une étude de phase III PARADIGM-HF versus énalapril et une étude de tolérance de 2 schémas de titration (étude TITRATION).

Le laboratoire a également fait état d'une étude de phase II (PARAMOUNT) versus valsartan réalisée chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection préservée (hors AMM) ainsi que des premières données issues de l'ATU de cohorte.

Principales données d'efficacité

Dans l'étude PARADIGM-HF, randomisée, double-aveugle, versus énalapril 20 mg/jour, une réduction significative du critère de jugement principal combiné, associant décès cardiovasculaires ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque, a été observée dans le groupe valsartan/sacubitril

(ENTRESTO) par rapport à l'énalapril : 914 événements (21,83%) dans le groupe valsartan/sacubitril versus 1 117 événements (26,52%) dans le groupe énalapril : HR=0,80 [0,73 ; 0,87], p<0,0001 correspondant à une différence absolue de 5%.

Une réduction significative (p<0,0001) des deux composants du critère de jugement principal (définis en tant que critères secondaires) a également été observée dans le groupe valsartan/sacubitril versus énalapril :

- décès cardiovasculaires : HR 0,80 [0,71 ; 0,89], correspondant à une différence absolue de 3%.
- hospitalisation pour insuffisance cardiaque : HR 0,79 [0,71 ; 0,89], correspondant à une différence absolue de 3%.

En ce qui concerne la mortalité totale (critère de jugement secondaire), une réduction significative (p<0,0001) a été observée dans le groupe valsartan/sacubitril versus énalapril : 711/4 187 décès (16,9%) versus 835/4 212 (19,8%), HR 0,84 [0,76 ; 0,93], p=0,005.

Dans l'étude PARAMOUNT, randomisée, double-aveugle, après 12 semaines de traitement, une réduction significativement plus importante des taux de NT-proBNP a été observée avec valsartan/sacubitril 200 mg (ENTRESTO) par rapport au valsartan 160 mg seul, chez des patients avec fonction ventriculaire préservée (hors AMM) : OR 0,77 [0,64 ; 0,92], p = 0,005.

Principales données de tolérance

Selon le RCP : « Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par ENTRESTO ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale. Des angioedèmes ont été rapportés chez les patients traités avec ENTRESTO [...] Dans PARADIGM-HF, des angioedèmes ont été rapportés chez 0,5% des patients traités par Entresto en comparaison à 0,2% des patients traités par énalapril. Une incidence plus élevée des angioedèmes a été observée chez les patients noirs traités par Entresto (2,4%) et énalapril (0,5%). »

Dans PARADIGM-HF, l'hypotension et les diminutions de pression artérielle systolique cliniquement significatives (<90 mmHg et diminution par rapport à l'état initial de >20 mmHg) ont été rapportées chez 17,6% et 4,76% des patients traités par ENTRESTO en comparaison à 11,9% et 2,67% des patients traités par énalapril, respectivement.

Les premières données issues des ATU confirment ce profil de tolérance.

Discussion

Dans l'étude PARADIGM-HF, l'efficacité de l'association valsartan/sacubitril (ENTRESTO) a été démontrée versus énalapril 20 mg/j en termes de décès cardiovasculaires et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Cependant, les patients inclus dans l'étude étaient stabilisés par leur traitement, asymptomatiques. De ce fait, la transposabilité en pratique clinique est difficilement appréciable. De plus, l'intérêt de proposer un changement de traitement à des patients stabilisés et asymptomatiques n'est pas cliniquement pertinent.

Aucune étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité en termes de morbi-mortalité du valsartan seul par rapport à l'ajout sacubitril n'est actuellement disponible ; les seules données comparatives sont issues de l'étude PARAMOUNT qui a comparé l'efficacité de ces deux traitements sur un critère biologique (variation du NT-proBNP) dans une population hors AMM (patients avec fonction ventriculaire préservée). Ainsi, l'intérêt de l'ajout du sacubitril au valsartan en termes de prévention des événements cardiovasculaires par rapport au valsartan seul ne peut être clairement établi.

Le PGR prévoit un suivi spécifique des événements de type hépatotoxicité, angioedèmes, atteinte cognitive, et interactions médicamenteuses avec les statines. L'atteinte cognitive fait l'objet d'un

suivi particulier compte-tenu des augmentations de la substance béta amyloïde observées chez le singe au cours d'une étude (cf. programme d'études).

08.5 Programme d'études

Le laboratoire a fait état de 3 études en cours :

- L'étude LCZ696D2301 (PARAGON), randomisée en double-aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de LCZ696 en comparaison au valsartan, sur la morbi-mortalité de patients souffrant d'insuffisance cardiaque (Classe II-IV NYHA) avec fraction d'éjection préservée (fin prévue : mai 2019).
- L'étude CLCZ696B2401 (TRANSITION), ouverte, réalisée chez des patients avec insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite et un épisode de décompensation cardiaque, dont l'objectif est d'évaluer à 10 semaines de suivi, la proportion de patients atteignant la dose cible de LCZ696 200mg x 2/j en fonction du moment de l'initiation du traitement (fin prévue : Mars 2016).
- L'étude de morbi-mortalité dans le post infarctus (PARADISE-MI) dont le protocole est en cours de rédaction.

Dans le cadre du PGR, 3 études ont également été demandées et mises en place :

- Une étude de sécurité (PASS) dont l'objectif est de caractériser la tolérance post-AMM d'ENTRESTO à partir de bases de données européennes (fin prévue Q4 2020),
- L'étude CLCZ696B2320, randomisée en double aveugle dont l'objectif est d'évaluer l'effet d'ENTRESTO sur la fonction cognitive par rapport au valsartan (fin prévue : mars 2022).
- Une étude de sécurité (PASS) sur base de données, pour évaluer le risque de survenue d'événements liés aux statines lors de l'utilisation concomitante d'ENTRESTO (fin prévue Q2 2020).
- Une étude observationnelle à partir d'une base de données américaines dont l'objectif est d'évaluer le risque d'angioedèmes graves associé à l'utilisation d'ENTRESTO chez les patients américains d'ethnie noire insuffisants cardiaques.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection $\leq 40\%$) associée, dans la majorité des cas, la prescription :

- d'un diurétique de l'anse, pour soulager les symptômes et la congestion),
- d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés), pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès prématuré),
- d'un digitalique,
- d'un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou nébivolol) qui permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité et notamment des morts subites. Leur prescription doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque «stable».

Pour les patients avec une insuffisance cardiaque de stade II et IV selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$ et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant, la prescription d'antagoniste de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone) est recommandée afin de réduire les risques d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et le risque de décès prématuré.

L'ivabradine peut également être proposée aux patients insuffisants cardiaques de classe II à IV avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Place d'ENTRESTO dans la stratégie thérapeutique

Dans l'étude PARADIGM-HF, l'efficacité de l'association valsartan/sacubitril (ENTRESTO) a été démontrée versus énalapril 20 mg/j sur un critère composite associant décès cardiovasculaires et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35% et préalablement traités et stabilisés par IEC ou sartan.

Compte tenu des résultats de l'étude PARADIGM-HF et notamment :

- de l'efficacité modeste de l'association valsartan/sacubitril (ENTRESTO) versus l'énalapril seul, sur la survenue du premier événement (décès d'origine cardiovasculaire ou une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, HR=0,80 [0,73 ; 0,87], $p < 0,0001$) correspondant à une différence absolue de survenue de l'un de ces événements de 5%,
- mais du profil très sélectionné et peu transposable en pratique des patients inclus, à savoir stables sous IEC ou sartan,
- et de l'intérêt discutable de proposer un changement de traitement à des patients stabilisés sous IEC ou sartan,

ENTRESTO peut être proposé aux patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, préalablement traités par IEC ou sartan qui restent symptomatiques et nécessitent une modification de traitement.

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'insuffisance cardiaque stable est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

► Chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$ qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement, le rapport efficacité / effets indésirables d'ENTRESTO est important.

► Compte tenu des résultats observés dans l'étude et du profil des patients inclus dans celle-ci, ENTRESTO peut être proposé aux patients préalablement traités par IEC ou sartans, symptomatiques et nécessitant une modification de traitement.

► Ces spécialités sont des médicaments qui peuvent être proposés aux patients insuffisants cardiaques de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec FEVG $<35\%$ préalablement traités par IEC ou sartans nécessitant une modification de traitement.

► Intérêt de santé publique :

L'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique est une situation pathologique fréquente et grave. Toutefois, la population susceptible de bénéficier de ce traitement étant plus restreinte, son poids en termes de santé publique peut être considéré comme modéré.

Diminuer la mortalité et la fréquence des décompensations aiguës des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et améliorer leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (loi de Santé 2004⁸).

Compte tenu des résultats de l'étude PARADIGM-HF, un impact est attendu sur la mortalité des patients traités par ENTRESTO. En revanche, cet impact n'est démontré que dans le sous-groupe de patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA, une FEVG $\leq 35\%$ et préalablement traités par IEC ou sartan.

La transposabilité des résultats des études à la pratique clinique n'est pas assurée en raison du profil des patients inclus dans les essais qui diffère de celui des patients traités actuellement en France, notamment en termes de stabilisation de l'insuffisance cardiaque et de sévérité (étude réalisée chez des patients stabilisés et peu de patients en stade IV de la classification NYHA). La tolérance à long terme par rapport aux IEC et aux sartans n'est pas connue.

En réduisant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, il est attendu un impact positif sur l'organisation des soins.

En conséquence, un impact faible sur la santé publique est attendu pour la spécialité ENTRESTO dans son indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENTRESTO (valsartan/sacubitril) est important chez des patients avec insuffisance cardiaque

⁸ Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif sur l'insuffisance cardiaque n°73

de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication précitée et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des résultats de l'étude PARADIGM-HF et du profil des patients inclus ENTRESTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.

010.3 Population cible

La population cible d'ENTRESTO correspond aux patients avec insuffisance cardiaque chronique de stade II ou III, une FEVG \leq 35% et préalablement traités par IEC ou sartan, symptomatiques et nécessitant une modification de traitement.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Selon l'ESC 2012², la prévalence de l'insuffisance cardiaque en Europe est comprise entre 1 à 2 % dans la population générale. En France métropolitaine, chez des patients consultant en médecine générale, la prévalence a été estimée à 2,19 % (IC 95 % 1,9 à 2,5 %)⁹.
- Selon ces mêmes recommandations, la moitié des patients auraient une fraction d'éjection réduite, soit 332 000 à 729 000 patients.
- L'insuffisance cardiaque est considérée comme symptomatique chez les patients NYHA classe II à IV. D'après le registre français ODIN¹⁰, on estime à 74 % la part des patients IC en classe NYHA II à IV dont 92 % avaient un débit de filtration glomérulaire supérieur ou égal à 30 ml/min/1,73 m², soit 203 000 à 446 000 patients.
- La proportion de patients préalablement traités¹⁰ par IEC ou sartans est estimée à 80%, soit 162 000 à 357 000 patients.
- D'après les données de la littérature^{11,12,13}, la proportion de patients traités par IEC ou sartans nécessitant une modification de traitement (pour effets indésirables ou inefficacité) est estimée entre 10% à 15%, soit environ 16 000 à 54 000 patients.

⁹ Saudubray T. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. La revue de médecine interne 2005 ;26 : 845-50

¹⁰ Juillière Y, Jourdain P, Roncalli J, et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. Int J Cardiol 2013 168:388-95.

¹¹ Bart BA. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction: results from the study of patients intolerant of converting enzyme inhibitors (SPICE) registry. Eur Heart J 1999;20:1182-90

¹² Flather MD. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000 ;355:1575-81

¹³ Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012. 18;4:CD003040.

Estimation

La population cible d'ENTRESTO peut donc être estimée entre 16 000 et 54 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Demande d'étude

Compte tenu du peu de données disponibles dans certaines populations susceptibles de recevoir ENTRESTO, à savoir les patients au stade IV d'insuffisance cardiaque, les patients âgés de plus de 75 ans, non pré-sélectionnés et incluses dans l'AMM, la Commission souhaite disposer de données justifiant de l'efficacité (notamment mortalité totale et cardio-vasculaire) et la tolérance (notamment en termes d'angioedème) d'ENTRESTO chez ces patients.