

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

sacubitril/valsartan

**ENTRESTO 6 mg/6 mg,  
15 mg/16 mg, 24 mg/26 mg,  
49 mg/51 mg et  
97 mg/103 mg,****granulés en gélules à ouvrir et comprimés pelliculés****Inscription de nouveaux dosages et extension  
d'indication****Adopté par la Commission de la transparence le 6 décembre 2023**

- Insuffisance cardiaque chronique
- Enfants (≥ 1 an) et adolescents
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est une nouvelle option thérapeutique de première intention dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus.  La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de sacubitril/valsartan granulés en gélules à ouvrir pour une utilisation pédiatrique à partir de l'âge de 1 an.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service</b>	<b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus.</b>

<b>médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'extrapolation considérée comme valide des données d'efficacité de l'association sacubitril/valsartan aux enfants à partir des résultats de l'étude PARADIGM-HF chez l'adulte qui avaient démontré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire ;</li> <li>- d'un besoin médical insuffisamment couvert avec des alternatives thérapeutiques disposant d'un faible niveau de preuve chez l'enfant et dont les formes galéniques sont peu adaptées à la pédiatrie ;</li> <li>- de la mise à disposition d'une forme galénique de l'association sacubitril/valsartan adaptée aux enfants à partir de 1 an ;</li> <li>- d'un profil de tolérance acceptable chez l'enfant et comparable à celui déjà connu chez l'adulte ;</li> </ul> <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de démonstration de supériorité de l'association sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril sur des critères cliniques de morbi-mortalité dans l'étude pédiatrique PANORAMA-HF, avec toutefois des résultats considérés comme cliniquement pertinents dans les deux groupes de traitement selon avis d'experts ;</li> <li>- d'une représentativité suboptimale de la population étudiée dans l'étude PANORAMA-HF avec un faible échantillon d'enfants âgés de moins de 1 an (population exclue de l'AMM), l'exclusion de la période péri-opératoire (avant chirurgie cardiaque, avant transplantation cardiaque et période post-opératoire immédiate) et l'exclusion des cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives congénitales qui sont rares mais largement concernées par l'insuffisance cardiaque pédiatrique ;</li> </ul> <p>la Commission considère qu'ENTRESTO (sacubitril/valsartan), granulés en gélules à ouvrir aux dosages de 6 mg/6 mg et de 15 mg/16 mg et comprimés pelliculés aux dosages de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à environ 1 500 patients.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Étude pédiatrique PANORAMA-HF	9
3.2.2 Analyse d'extrapolation des résultats d'efficacité de l'adulte à l'enfant	15
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Modification du parcours de soins	17
3.5 Programme d'études	17
<b>4. Discussion</b>	<b>18</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>19</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2023

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription de nouveaux dosages à 6 mg/6 mg et 15 mg/16 mg (granulés en gélules à ouvrir)</b> <b>Extension d'indication pédiatrique</b>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	sacubitril/valsartan (code ATC : C09DX04) <b>Nouvelles présentations (patients pédiatriques) :</b> <b>ENTRESTO 6 mg/6 mg, granulés en gélules à ouvrir</b> – plaquette(s) polyamide aluminium PVC de 60 gélule(s) (CIP : 34009 302 771 2 6) <b>ENTRESTO 15 mg/16 mg, granulés en gélules à ouvrir</b> – plaquette(s) polyamide aluminium PVC de 60 gélule(s) (CIP : 34009 302 771 3 3) <b>Présentations actuellement disponibles (pouvant être utilisées chez les patients pédiatriques &gt; 40 kg) :</b> <b>ENTRESTO 24 mg/26 mg, comprimé pelliculé</b> – 2 plaquette(s) PVC PVDC de 14 comprimé(s) (CIP : 34009 300 379 0 4) <b>ENTRESTO 49 mg/51 mg, comprimé pelliculé</b> – 4 plaquette(s) PVC PVDC de 14 comprimé(s) (CIP : 34009 300 379 1 1) <b>ENTRESTO 97 mg/103 mg, comprimé pelliculé</b> – 4 plaquette(s) PVC PVDC de 14 comprimé(s) (CIP : 34009 300 379 2 8)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	NOVARTIS PHARMA S.A.S
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « ENTRESTO est indiqué chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche. »
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 19 novembre 2015 Date de l'extension d'indication pédiatrique : 26 mai 2023 L'AMM est associée à la mise en place d'un PGR.
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose recommandée (cf. tableau 1 du RCP) doit être prise oralement deux fois par jour. La dose d'ENTRESTO doit être augmentée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible, en fonction de la tolérance du patient.  La dose la plus faible recommandée est de 6 mg/6 mg. Les doses peuvent être arrondies à la combinaison la plus proche de gélule entière de 6 mg/6 mg ou de 15 mg/16 mg. Lorsqu'on arrondit la dose vers le haut ou vers le bas pendant la phase d'augmentation de la dose, il convient de veiller à garantir une augmentation progressive jusqu'à la dose cible.  Pour les patients pesant plus de 40 kg, les comprimés pelliculés d'ENTRESTO peuvent être utilisés.  Pour plus de précision, se référer au RCP.

<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'une association entre un sartan (valsartan), antagoniste du système rénine angiotensine aldostérone et un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (sacubitril), enzyme de dégradation du système des peptides natriurétiques.
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>en Europe</b> : ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est en cours d'évaluation pour sa prise en charge au Royaume-Uni et en Allemagne dans la population de l'AMM de l'extension d'indication pédiatrique ;</li> <li>– <b>aux Etats-Unis</b> : la FDA a approuvé l'extension d'indication pédiatrique d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) le 2 octobre 2019 avec le même libellé d'indication et dans la même population que l'AMM européenne.</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est également indiqué « chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. »
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	La CT a déjà évalué ENTRESTO (sacubitril/valsartan) dans l'indication suivante « chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite » et lui a octroyé un SMR important « chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG ≤ 35%, préalablement traités par IEC ou sartans et nécessitant une modification de traitement » et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (Avis du 11/01/2017 <sup>1</sup> ).
<b>Évaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 6 décembre 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>2,3,4,5</sup>

#### Description de la maladie

L'insuffisance cardiaque (IC), qui se définit par une situation clinique où le cœur et la circulation ne sont pas en mesure d'assurer un débit sanguin suffisant pour maintenir les fonctions de base des organes, est une situation rare en pédiatrie mais qui représente une cause importante de morbidité et de mortalité chez l'enfant.

L'IC pédiatrique constitue un syndrome clinique et physiopathologique qui résulte d'un dysfonctionnement ventriculaire ou d'une surcharge de volume ou de pression, de façon isolée ou associée. Les causes de l'insuffisance cardiaque chez les enfants diffèrent sensiblement de celles de la population adulte et comprennent des causes cardiaques et non cardiaques. La cause cardiaque la plus fréquente

<sup>1</sup> HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 11 janvier 2017 relatif à la spécialité ENTRESTO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2740901/fr/entresto-sacubitril-valsartan](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2740901/fr/entresto-sacubitril-valsartan)

<sup>2</sup> Massin E, Coremans C. Insuffisance cardiaque chronique chez l'enfant : données physiopathologiques récentes et implications thérapeutiques. EM-Consulte. 2001.

<sup>3</sup> Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. J Heart Lung Transplant. 2014;33:888-909.

<sup>4</sup> Bressieux-Deguelde S, Sekarski N. Insuffisance cardiaque chez l'enfant ; reconnaître et diagnostiquer. Paediatrica. 2015.

<sup>5</sup> Rosenthal D, Chrisant MRK, Edens E et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2004;23:1313-33.

d'IC pédiatrique est la cardiopathie congénitale structurelle, suivie par les cardiomyopathies primaires lorsque le cœur est structurellement normal.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

Les signes et symptômes sont caractéristiques et nombreux (faible croissance, difficultés à s'alimenter, difficultés respiratoires, intolérance à l'effort et fatigue), et d'étiologies variées. Les tableaux cliniques peuvent diverger selon l'âge des enfants et la pathologie sous-jacente. L'IC est en partie définie par sa sévérité et différentes classifications sont utilisées dont celle de la *New York Heart Association (NYHA)*, utilisée pour les adultes mais peu adaptée à la majorité des cas pédiatriques, et la classification modifiée de Ross spécifique à l'IC de l'enfant.

### **Épidémiologie<sup>6</sup>**

L'IC représente 10 % à 33 % des hospitalisations en cardiopédiatrie en Europe, et la majorité des cas (58 % à 70 %) surviennent au cours de leur première année de vie. Un peu plus de la moitié des cas d'insuffisance cardiaque pédiatrique sont dus à une cardiopathie congénitale, bien que l'incidence de l'IC chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale ne soit que de 6 % à 24 %. En revanche, 65 % à 80 % des enfants atteints de cardiomyopathies ont une insuffisance cardiaque (cette maladie n'est responsable toutefois que de 5 % à 19 % des cas d'IC pédiatrique).

## **2.2 Prise en charge actuelle**

Les cardiomyopathies congénitales responsables d'une surcharge en pression ou en volume chez le nourrisson sont généralement prises en charge par chirurgie ou cathétérisation. La surcharge volumique chronique associée à une insuffisance mitrale ou aortique peut être bien tolérée pendant une période prolongée, et il est de ce fait préférable de retarder l'opération (remplacement valvulaire mitral) en raison des difficultés techniques inhérentes à la petite taille du cœur et aux exigences d'anticoagulation.

En ce qui concerne l'insuffisance cardiaque chez l'enfant, les traitements médicamenteux visent à permettre son contrôle au long cours ou à faire la jonction avec une chirurgie corrective. Contrairement à l'IC chez l'adulte, très peu d'essais cliniques ont été réalisés en pédiatrie à ce jour, ainsi, les stratégies thérapeutiques restent limitées par le faible nombre de traitements autorisés chez l'enfant ou bénéficiant de formes galéniques adaptées. **Les recommandations de prise en charge de l'IC pédiatrique sont donc principalement fondées sur les données issues des essais cliniques chez l'adulte et reposent en partie sur de l'utilisation hors AMM.**

D'après les dernières recommandations de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (*International Society for Heart and Lung Transplantation*)<sup>7</sup>, la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique de l'enfant associée à une dysfonction ventriculaire systolique repose sur l'association de :

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) qui est le traitement de 1<sup>ère</sup> intention (ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II [ARA II] en cas de contre-indication ou d'intolérance),
- un diurétique de l'anse en cas de rétention hydrique pour atteindre un état euvolémique,
- la digoxine à faible dose uniquement en cas de forme symptomatique,
- un bêtabloquant chez les patients stables.

<sup>6</sup> Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children. Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail.* 2009;2:63-70.

<sup>7</sup> Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:888-909.

Il est à noter que l'utilisation d'IEC n'est pas recommandée comme traitement initial en cas de dysfonction ventriculaire décompensée. De même, l'utilisation des bêtabloquants n'est pas recommandée chez les enfants au stade D de l'insuffisance cardiaque : enfants en phase terminale nécessitant une perfusion continue d'agents inotropes, un support circulatoire mécanique, une transplantation cardiaque ou des soins palliatifs.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) sont les traitements indiqués chez les enfants âgés d'un an ou plus et les adolescents dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche.

### → Traitements médicamenteux

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque pédiatrique, il existe une seule alternative avec une forme galénique appropriée et autorisée chez l'enfant de moins de 6 ans :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion</b>				
<b>NOYADA</b> (captopril) solution buvable <i>Ethypharm</i>	« NOYADA en association avec des diurétiques et, le cas échéant, des digitaliques et des bêta-bloquants est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique associée à une réduction de la fonction ventriculaire systolique »	07/02/2018 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres IEC déjà disponibles

Comme mentionné dans le RCP de NOYADA (captopril), la sécurité et l'efficacité du captopril n'ont pas été entièrement établies dans la population pédiatrique. Ainsi, l'utilisation du captopril chez les enfants et les adolescents doit être instaurée sous surveillance médicale étroite. Par ailleurs, il est à noter que la spécialité NOYADA (captopril) est à ce jour uniquement disponible en accès dérogatoire (ex-post ATU), et que le circuit de dispensation de ce traitement pour les patients ambulatoires passe uniquement par les rétrocessions hospitalières.

A la date de publication de cet avis, les autres IEC indiqués pour le traitement de l'insuffisance cardiaque sans notion de limite d'âge dans leur AMM sont uniquement disponibles sous forme solide (principalement en comprimés) non adaptée à la population pédiatrique de moins de 6 ans : énalapril (RENITEC et génériques), captopril (LOPRIL et génériques), fosinopril (FOZITEC et génériques), ramipril (TRIATEC et génériques) et quinapril (ACUITEL et génériques).

Les autres médicaments utilisés chez les enfants en ajout des IEC (ou des ARA II en cas de contre-indication ou intolérance aux IEC) en première intention sont : les bêtabloquants, les diurétiques de l'anse et les digitaliques. Seules les spécialités HEMANGIOL (propranolol dont le cadre de prescription compassionnelle a été octroyé par l'ANSM le 17/02/2016 mais dont l'arrêté de prise en charge correspondant n'a toujours pas été publié à ce jour) et DIGOXINE NATIVELLE (digoxine) sont disponibles sous forme buvable pour le traitement de l'insuffisance cardiaque de l'enfant. Ces médicaments étant utilisés en ajout des IEC, et non en lieu et place, dans la prise en charge de l'IC chez l'enfant, ils ne sont donc pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

## → Traitements non-médicamenteux

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

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles (spécialités à base d'IEC disponibles sous forme d'une solution buvable adaptée aux patients pédiatriques en accès dérogatoire ou sous forme de comprimés pour les enfants de plus de 6 ans). Il persiste donc un besoin médical à disposer de traitements améliorant la morbi-mortalité cardiovasculaire des enfants et adolescents atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec des formulations galéniques adaptées à l'utilisation pédiatrique.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'inscription de nouveaux dosages à 6 mg/6 mg et 15 mg/16 mg (granulés en gélules à ouvrir) et l'extension d'indication d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) chez les enfants et chez les adolescents ayant une insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche reposent sur :

- **une étude de phase II/III multicentrique (PANORAMA-HF, NCT02678312)** dont la partie 1 (phase II) en ouvert avait pour objectif de déterminer la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de l'association sacubitril/valsartan, et dont la partie 2 (phase III) randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines, avait pour objectif d'évaluer la supériorité du sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril en termes d'efficacité et de tolérance chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 18 ans. Cette étude était incluse dans le plan d'investigation pédiatrique d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) et son protocole a été validé par le Comité pédiatrique de l'EMA (décision 000316-PIP02-11 du PDCO) ;
- **une analyse d'extrapolation de l'efficacité de l'association sacubitril/valsartan aux enfants** à partir des données existantes chez l'adulte dans l'étude PARADIGM-HF et sur la base des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'étude pédiatrique PANORAMA-HF. Cette analyse d'extrapolation pédiatrique a été fondée sur les recommandations de l'EMA validant l'extrapolation des données d'efficacité de l'adulte à l'enfant sur la base des données de pharmacocinétiques<sup>8</sup>.

Pour rappel, chez l'adulte :

- **la demande d'inscription initiale d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) chez l'adulte (avis du 11/05/2016<sup>9</sup>)** reposait principalement sur l'étude de phase III PARADIGM-HF, randomisée, double-aveugle, *versus* énalapril, qui a démontré une réduction significative du critère de jugement principal combiné (associant décès cardiovasculaires ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) dans le groupe valsartan/sacubitril par rapport à l'énalapril : respectivement 914 événements (21,83 %) *versus* 1 117 événements (26,52 %) : HR=0,80 [0,73 ; 0,87], p < 0,001

<sup>8</sup> EMA - ICH E11A guidance : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf)

<sup>9</sup> HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 11 mai 2016 relatif à ENTRESTO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2632556/fr/entresto-sacubitril-valsartan](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632556/fr/entresto-sacubitril-valsartan)

correspondant à une différence absolue de 5 %. Une réduction significative ( $p < 0,001$ ) 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 ( $p < 0,001$ ) 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],  $p=0,005$ . Au niveau du profil de tolérance chez l'adulte, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par l'association valsartan/sacubitril ont été : l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale. Des angioœdèmes ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par l'association valsartan/sacubitril en comparaison à 0,2 % des patients traités par énalapril ;

- **lors de sa demande de réévaluation (avis du 11/01/2017)<sup>10</sup>**, le laboratoire a fourni des données complémentaires post-hoc de l'étude PARADIGM-HF et une estimation de l'effet d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) sur l'espérance de vie à long terme, sur la base de l'extrapolation des données observées à court terme issue d'une correspondance. La Commission a estimé que ces données n'étaient pas de nature à modifier les conclusions de l'avis initial du 11/05/2016<sup>9</sup>.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Étude pédiatrique PANORAMA-HF

#### Objectif et schéma de l'étude

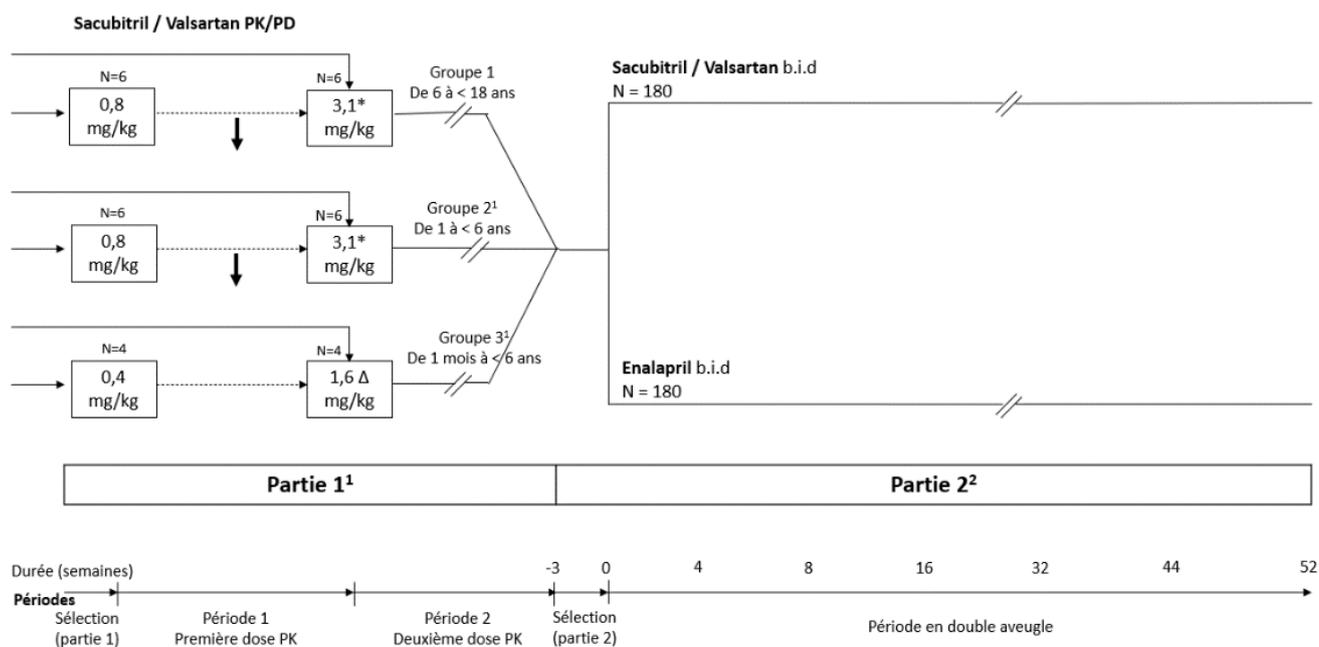
Il s'agit d'une étude de phase II/III composée de 2 parties (voir Figure 1) :

- **une partie 1 (phase II) en ouvert** qui avait pour objectif de déterminer la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de l'association sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique ;
- **une partie 2 (phase III), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles**, d'une durée de 52 semaines, qui avait pour objectif d'évaluer la supériorité du sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril en termes d'efficacité et de tolérance sur la base d'un critère de classement global chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 18 ans atteints d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction systolique ventriculaire gauche systémique ( $FEVG \leq 45$  % ou raccourcissement fractionnaire  $\leq 22,5$  %).

L'étude a débuté le 03/11/2016 (1<sup>er</sup> patient inclus) et a été achevée le 03/01/2022 (dernière visite du dernier patient). Elle a été réalisée dans 105 centres dans 30 pays (dont 17 patients en France).

Cette étude était incluse dans le plan d'investigation pédiatrique d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) et son protocole a été validé par le Comité pédiatrique de l'EMA (décision 000316-PIP02-11 du PDCO).

<sup>10</sup>HAS - Avis de la Commission de la Transparence du 11 janvier 2017 relatif à ENTRESTO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2740901/fr/entresto-sacubitril-valsartan](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2740901/fr/entresto-sacubitril-valsartan)



**Figure 1 - Schéma de l'étude PANORAMA-HF**

\* Une période de washout de 36 heures de l'IEC était nécessaire avant les visites V101, 201 et 401.

Δ Les patients qui recevaient auparavant une dose quotidienne équivalente à 0,1 mg/kg d'énalapril étaient éligibles pour recevoir 1,6 mg/kg de sacubitril/valsartan. Les patients qui ont reçu la dose de 0,4 mg/kg de sacubitril/valsartan devaient avoir toléré la dose de 0,4 mg/kg pour recevoir la dose de 1,6 mg/kg de sacubitril/valsartan.

1 Avant le recrutement du groupe 2, toutes les données disponibles du groupe 1 ont été examinées et avant le recrutement du groupe 3, toutes les données disponibles des groupes 1 et 2 ont été examinées.

2 Chaque groupe d'âge pouvait être recruté dans la partie 2 après que la dose cible pour ce groupe d'âge avait été déterminée dans la partie 1.

**Compte tenu de ses objectifs (PK et PD), les résultats de la partie 1 de l'étude PANORAMA-HF qui ont montré que le profil pharmacocinétique du sacubitril/valsartan dans la population pédiatrique est similaire à celui des adultes ne sont pas développés ci-dessous ; seuls les éléments de l'étude et les résultats relatifs à la partie 2 (phase III) seront développés et pris en compte pris en compte dans cet avis.**

### Traitements reçus

Une période de sélection allant jusqu'à 3 semaines a permis d'évaluer l'éligibilité des patients qui ont ensuite été répartis en trois groupes d'âge :

- groupe d'âge 1 : 6 ans à < 18 ans ;
- groupe d'âge 2 : 1 an à < 6 ans ;
- groupe d'âge 3 : 1 mois à < 1 an (population hors AMM).

La dose cible de sacubitril/valsartan pour chaque groupe d'âge a été sélectionnée sur la base des résultats PK/PD de la partie 1.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **groupe sacubitril/valsartan (n = 187) :**
  - pour les groupes d'âge 1 et 2 : la dose cible était de 3,1 mg/kg 2 fois par jour (dose cible de l'AMM) en utilisant des granulés de 3,125 mg, des comprimés de 50 mg, des comprimés de 100 mg, des comprimés de 200 mg ou une formulation liquide ;

- pour le groupe d'âge 3 (population hors AMM) : la dose cible était de 2,3 mg/kg 2 fois par jour (les patients du groupe 3 qui ont atteint l'âge d'un an au cours de l'étude pouvaient avoir une augmentation de la dose jusqu'à 3,1 mg/kg 2 fois par jour).
- **groupe énalapril (n = 188) :**
  - pour les groupes d'âge 1 et 2 : la dose cible était de 0,2 mg/kg 2 fois par jour en utilisant la formulation liquide ou les comprimés de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg ;
  - pour le groupe d'âge 3 (population hors AMM) : la dose cible était de 0,15 mg/kg 2 fois par jour (les patients du groupe 3 qui ont atteint l'âge d'un an au cours de l'étude pouvaient avoir une augmentation de la dose jusqu'à 0,2 mg/kg 2 fois par jour).

La randomisation a été stratifiée en fonction de la combinaison du groupe d'âge modifié (6 ans à < 18 ans, 2 ans à < 6 ans, 1 mois à < 2 ans) et en fonction de la classification NYHA/ROSS (classe I/II, classe III/IV) :

1. Groupe d'âge 1 (6 ans à < 18 ans) et classe NYHA/ROSS I/II
2. Groupe d'âge 1 (6 ans à < 18 ans) et classe NYHA/ROSS III/IV
3. Groupe d'âge 2a (2 ans à < 6 ans) et classe NYHA/ROSS I/II
4. Groupe d'âge 2a (2 ans à < 6 ans) et classe NYHA/ROSS III/IV
5. Groupe d'âge 3a (1 mois à < 2 ans) et classe NYHA/ROSS I/II
6. Groupe d'âge 3a (1 mois à < 2 ans) et classe NYHA/ROSS III/IV.

Les traitements suivants n'étaient pas autorisés durant l'étude : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (ARA II) et inhibiteurs de la rénine (aliskiren).

## Critères de jugement

**Le critère d'évaluation principal a été le Global Rank (classement global) à la semaine 52** qui a été obtenu en classant les patients (du plus mauvais au meilleur résultat) en fonction d'événements cliniques tels que le décès, la mise en place d'une assistance respiratoire mécanique, l'inscription pour une transplantation cardiaque urgente, l'aggravation de l'IC, les mesures de la capacité fonctionnelle (scores NYHA/ROSS), et des symptômes d'IC rapportés par le patient (*Patient Global Impression Scale [PGIS]*). Le Global Rank a été développé sur la base du score composite de Packer<sup>11</sup> afin d'évaluer l'ensemble des effets du traitement sur plusieurs critères d'évaluation clinique.

La population FAS a été utilisée pour l'analyse principale d'efficacité et correspondait à l'ensemble des patients randomisés, à l'exception des patients qui n'étaient pas éligibles mais qui ont été randomisés par erreur dans l'étude et qui n'ont pas reçu le traitement de l'étude. Conformément au principe d'intention de traiter, les patients ont été analysés en fonction du traitement qui leur a été attribué lors de la randomisation pour l'analyse de l'efficacité.

Le Global Rank a été construit en deux étapes dans chacune des six strates :

- étape 1 : les patients ont été classés en cinq catégories ordinales selon les modalités décrites dans le Tableau 2 ;
- étape 2 : dans chaque catégorie, les patients ont été classés du plus mauvais au meilleur résultat d'abord dans la sous-catégorie (A à G) si applicable, puis avec l'algorithme de classement repris dans le Tableau 2.

<sup>11</sup> Packer M. Development and Evolution of a Hierarchical Clinical Composite End Point for the Evaluation of Drugs and Devices for Acute and Chronic Heart Failure: A 20-Year Perspective. *Circulation*. 2016 Nov 22;134(21):1664-1678. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023538. PMID: 27881506.

**Tableau 2 : Étude PANORAMA-HF - Algorithme du critère de jugement principal (Global Rank) utilisant l'analyse classée**

Catégories	Sous-catégorie	Description	Algorithme de classement
1		Décès ; Statut UNOS 1A pour la transplantation cardiaque ou équivalent ; Recours à un DAV (Dispositif d'assistance ventriculaire) ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle) / ventilation mécanique / pompe à ballon intra-aortique pour le maintien en vie à la fin de l'étude.	Classement dans cette catégorie en fonction du délai de survenue du premier événement.  Tous les événements de la catégorie 1 sont considérés comme équivalents.
	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décès ;</li> <li>- Inscription au statut 1A de l'UNOS pour une transplantation cardiaque ou équivalent ;</li> <li>- Recours à un DAV/ECMO/ventilation mécanique/pompe à ballonnet intra-aortique pour le maintien en vie à la fin de l'étude.</li> </ul>	
2		Aggravation de l'IC ; définie par des signes et des symptômes d'IC nécessitant une intensification du traitement de l'IC.	Dans la catégorie 2, les patients étaient d'abord classés par sous-catégorie d'événement, puis par nombre d'événements dans chaque sous-catégorie. Le classement était ensuite poursuivi par le délai de survenue du premier événement dans la sous-catégorie la plus grave.
	B	Hospitalisation pour aggravation de l'IC avec séjour en unité de soins intensifs.	
	C	Hospitalisation pour aggravation de l'IC sans séjour en unité de soins intensifs.	
	D	Aggravation de l'insuffisance cardiaque sans hospitalisation.	
3		Aggravation du stade NYHA/ROSS ou aggravation du score PGIS ; si nécessaire : classification effectuée selon le changement du score PedsQL (sous-groupe de questions sur la fonction physique).	Classement par combinaison des degrés de changement des stades NYHA/ROSS et scores PGIS. Si le degré de changement du stade NYHA/ROSS et du score PGIS est identique, le classement est réalisé par le degré de changement du score PedsQL (sous-groupe de questions sur la fonction physique) par rapport à l'inclusion.
	E	Stade NYHA/ROSS ou score PGIS aggravé sur la base de la dernière évaluation disponible par rapport à l'inclusion.	
4		Stade NYHA/ROSS inchangé et score PGIS inchangé ; si nécessaire : classification effectuée selon le changement du score PedsQL (sous-groupe de questions sur la fonction physique).	<p>Sans changement, une plus mauvaise combinaison du stade NYHA/ROSS et du score PGIS à l'inclusion est moins bien classée qu'une meilleure combinaison du stade NYHA/ROSS et du score PGIS à l'inclusion.</p> <p>Au sein d'un groupe ayant les mêmes valeurs de base NYHA/ROSS et PGIS, le classement est réalisé par le degré de changement du score PedsQL (sous-groupe de questions sur la fonction physique) par rapport à l'inclusion.</p>
	F	Stade NYHA/ROSS et score PGIS inchangés sur la base de la dernière évaluation disponible par rapport à l'inclusion.	
5		Amélioration du stade NYHA/ROSS ou amélioration du score PGIS (sans aggravation d'un des deux) ; si nécessaire : classification effectuée selon le changement du score PedsQL (sous-groupe de questions sur la fonction physique).	Classement par combinaison des degrés de changement des stades NYHA/ROSS et scores PGIS. Si le degré de changement du stade NYHA/ROSS et du score PGIS est identique, le classement est réalisé par le degré de changement du score PedsQL (domaine d'évaluation de la fonction physique) par rapport à l'inclusion.
	G	Stade NYHA/ROSS ou score PGIS amélioré (sans aggravation d'un des deux) sur la base de la dernière évaluation disponible par rapport à l'inclusion	

**Il est à noter que les événements cliniques qui constituaient des critères de jugement pour les catégories 1 et 2 ont été évalués par un comité d'adjudication externe en aveugle du traitement.**

Lorsque le classement de deux patients échantillonnés (un dans le groupe sacubitril/valsartan et un dans le groupe énalapril) ont été comparés et que le patient ayant le meilleur classement est issu du groupe sacubitril/valsartan, il s'agissait d'une « réussite » pour le groupe sacubitril/valsartan et inversement. La probabilité Mann Whitney (PMW) ou probabilité de résultat favorable pour un traitement donné a été estimée sur la base du pourcentage de réussite dans les comparaisons par paires pour chaque patient entre les patients traités par le sacubitril/valsartan et les patients traités par l'énalapril (chaque score supérieur compte comme une réussite et chaque score égal compte comme une demi-réussite). L'hypothèse nulle a été que les « odd » de MW dans toutes les strates sont égales à un, tandis que l'hypothèse alternative a été que les « odd » de MW ne sont pas égales à un dans au moins une strate. **Ainsi, la supériorité de sacubitril / valsartan par rapport à l'énalapril sur le Global Rank pouvait être affirmée si le test était significatif et si l'estimation ponctuelle de la probabilité globale de MW était supérieure à 0,5.**

**En ce qui concerne les critères de jugement secondaires** (notamment le délai de survenue du premier événement de la catégorie 1 ou de la catégorie 2 pendant les 52 semaines de traitement, le changement de la classe fonctionnelle NYHA/Ross depuis l'inclusion jusqu'à 52 semaines de traitement ou l'amélioration du score de l'impression globale de sévérité selon patient [PGIS] de l'inclusion jusqu'à la 52ème semaine de traitement), **ils sont considérés comme exploratoires en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha et ne sont présentés qu'à titre indicatif dans cet avis.**

## Population de l'étude

Les patients inclus étaient des enfants de sexe masculin ou féminin, hospitalisés ou non, âgés de 1 mois ( $\geq 44$  semaines après la conception pour les enfants prématurés) à  $< 18$  ans, qui présentaient une insuffisance cardiaque chronique traitée (si elle n'avait pas été diagnostiquée récemment) ou non, et résultant d'un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche avec une fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche  $\leq 45\%$  ou un raccourcissement fractionnel  $\leq 22,5\%$  (évalué par échocardiographie, IRM, MUGA ou angiographie du ventricule gauche dans le mois précédant le début de la partie 2). L'IC des sujets inclus devait être définie par une classification NYHA II-IV (pour les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans) ou par une classification Ross HF II-IV (pour les enfants de moins de 6 ans).

Les patients avec des ventricules droits systémiques ou des ventricules simples et les patients avec une cardiomyopathie restrictive ou hypertrophique ont été exclus de l'étude.

**Un total de 375 patients a été randomisé avec 187 patients dans le groupe sacubitril/valsartan et 188 patients dans le groupe énalapril.** Une proportion similaire de patients a terminé le traitement de l'étude pendant la période en double aveugle dans les groupes sacubitril/valsartan et énalapril (78,07 % *versus* 72,63 %). Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement ont été les événements indésirables (sacubitril/valsartan : 20 [10,70 %] *versus* énalapril : 21 [11,05 %]) et les problèmes techniques (sacubitril/valsartan : 11 [5,88%] *versus* énalapril : 10 [5,26 %]), dont le principal a été la mise en place de l'*Urgent Safety Measure* (USM) à la suite d'un incident qualité survenu avec le comparateur (énalapril 5 mg et 10 mg) utilisé dans l'étude (survenue de produits de dégradation au-delà des spécifications fixées avec une durée de péremption de ces produits réduite en conséquence).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement :

- la représentation des sexes était équilibrée dans les deux groupes ;
- l'âge médian était de 8 ans :
  - 9 patients étaient âgés de 1 mois à  $< 1$  an,
  - 61 patients étaient âgés de 1 an à  $< 2$  ans,

- 85 patients étaient âgés de 2 à < 6 ans,
- et 220 patients étaient âgés de 6 à < 18 ans ;
- au moment de l'inclusion, 15,7 % des patients étaient de classe NYHA/ROSS I, 69,3 % étaient de classe II, 14,4 % étaient de classe III et 0,5 % étaient de classe IV ;
- la FEVG moyenne était de 32 % ;
- les causes sous-jacentes les plus fréquentes d'insuffisance cardiaque étaient liées à la cardiomyopathie (63,5 %) ;
- avant la participation à l'étude, les patients étaient le plus souvent traités avec des IEC/ARA II (93 %), des bêta-bloquants (70 %), des antagonistes de l'aldostérone (70 %) et des diurétiques (84 %).

Les médicaments concomitants les plus fréquemment utilisés dans les groupes sacubitril/valsartan *versus* énalapril pour la prise en charge des pathologies cardiovasculaires ont été : les bêta-bloquants (73,26 % vs 72,34%), la spironolactone (68,45 % vs 69,15 %), le furosémide (65,78 % vs 69,68 %) et la digoxine (42,25% vs 35,64%). L'aspirine (acide acétylsalicylique) a été utilisée respectivement chez 43,32 % et 46,81 % des patients, les ARA II ont été utilisés chez 3,21 % vs 4,26 % des patients et l'ivabradine a été utilisée chez 4,28 % vs 3,72 % des patients.

### Résultats sur le critère de jugement principal

L'estimation de probabilité de Mann-Whitney (PMW) du critère d'évaluation principal de classement global (Global Rank) a été de 0,524 (IC 95% : [0,467 ; 0,582]) et l'odds ratio de Mann-Whitney a été de 0,907 (IC 95% : [0,719-1,144]) ; p bilatéral = 0,4238. **Même si l'estimation de probabilité de Mann-Whitney a été numériquement en faveur du groupe sacubitril/valsartan (PMW > 0,5), aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été démontrée.**

Les résultats ont été similaires dans tous les groupes d'âge, aucune différence significative n'a été observée entre le sacubitril/valsartan et l'énalapril. Comme il y avait très peu de patients de moins d'un an (groupe d'âge 3), l'interprétation des données dans ce groupe d'âge est limitée.

### Résultats sur les critères de jugement secondaires

**Pour rappel, en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne présentés qu'à titre indicatif dans cet avis.**

À la semaine 52, les données de l'étude concernant ces critères ont rapporté les résultats suivants :

- les changements de la classe fonctionnelle NYHA/ROSS par rapport à l'état initial ont été :
  - améliorés chez 37,7 % des patients du groupe sacubitril/valsartan et 34,0 % des patients du groupe énalapril ;
  - inchangés chez 50,6 % des patients du groupe sacubitril/valsartan et 56,6 % des patients du groupe énalapril ;
  - aggravés chez 11,7 % des patients du groupe sacubitril/valsartan et 9,4 % des patients du groupe énalapril ;
- les changements de score PGIS<sup>12</sup> par rapport à l'état initial ont été :
  - améliorés chez 35,5 % des patients du groupe sacubitril/valsartan et 34,8 % des patients du groupe énalapril ;

<sup>12</sup> Questionnaire sur l'impression globale de sévérité selon le patient, entre l'inclusion et la semaine 52 (*Patient Global Impression Scale* [PGIS]).

- inchangés chez 48,0 % des patients du groupe sacubitril/valsartan et 47,5 % des patients du groupe énalapril ;
- aggravés chez 16,5 % des patients du groupe sacubitril/valsartan et 17,7 % des patients du groupe énalapril ;
- le NT proBNP a été réduit par rapport à l'état initial dans les deux groupes de traitement.

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PANORAMA-HF à l'aide du questionnaire validé PedsQL (*Pediatric Quality of Life inventory*). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

### 3.2.2 Analyse d'extrapolation des résultats d'efficacité de l'adulte à l'enfant

Dans le cadre du plan de développement pédiatrique défini avec l'EMA, le laboratoire a proposé un argumentaire détaillé afin de valider la stratégie d'extrapolation des données d'efficacité de l'association sacubitril/valsartan aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte dans l'étude PARADIGM-HF et sur la base des données de l'étude pédiatrique PANORAMA-HF.

Chez les patients adultes, ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) sur la base des résultats de l'étude PARADIGM-HF dans laquelle sa supériorité par rapport à l'énalapril a été démontrée avec une réduction de 20 % du critère principal composite (décès CV ou hospitalisation pour IC)<sup>13</sup>. L'efficacité du sacubitril/valsartan pour une utilisation pédiatrique est soutenue par l'extrapolation chez les enfants de ces données existantes sur l'ICFER de l'adulte dans l'étude PARADIGM-HF et sur la base des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et cliniques de l'étude pédiatrique PANORAMA-HF.

Cette analyse a été fondée sur les recommandations de l'EMA (ICH E11A guidance) validant l'extrapolation des données d'efficacité de l'adulte à l'enfant sur la base des données de pharmacocinétiques<sup>14</sup> et a comporté 4 étapes :

- démontrer la similitude de la maladie entre les patients pédiatriques et les patients adultes ;
- démontrer la similarité de la pharmacologie du médicament (exposition) ;
- démontrer une réponse similaire à l'exposition dans les deux populations ;
- identifier un biomarqueur prédictif (ici le NT-proBNP) permettant de faire le lien entre l'efficacité des populations adultes et pédiatriques.

**Cette stratégie d'extrapolation a été considérée comme valide par l'EMA sur la base d'une physiopathologie similaire entre l'IC pédiatrique due à un dysfonctionnement systémique du ventricule gauche et l'IC de l'adulte due à une cardiomyopathie dilatée, d'une exposition au médicament à la dose cible similaire dans les populations pédiatrique et adulte et d'une diminution importante et comparable du NT-proBNP pendant le traitement par sacubitril/valsartan dans les deux populations.**

<sup>13</sup> HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 11 mai 2016 relatif à ENTRESTO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2632556/fr/entresto-sacubitril-valsartan](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632556/fr/entresto-sacubitril-valsartan)

<sup>14</sup> EMA - ICH E11A guidance : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf)

### 3.3 Profil de tolérance

**Selon l'EPAR**, le profil de sécurité de l'association sacubitril/valsartan (ENTRESTO) est bien établi chez les adultes, avec plus de 28 000 patients inclus dans les études cliniques et 6 millions de patients-années ayant reçu le traitement après la mise sur le marché. Compte tenu d'une physiopathologie similaire entre l'IC pédiatrique due à un dysfonctionnement systémique du ventricule gauche et l'IC de l'adulte due à une cardiomyopathie dilatée et d'une exposition au médicament à la dose cible similaire dans les populations pédiatrique et adulte, l'EMA a jugé que l'extrapolation du profil de sécurité de l'adulte à la pédiatrie pouvait être considérée comme une approche raisonnable.

**Dans l'étude pédiatrique PANORAMA-HF**, l'incidence totale des événements indésirables (EI) a été comparable entre le groupe sacubitril/valsartan et le groupe énalapril (respectivement 88,8 % et 87,8 %) et la proportion de patients ayant présenté au moins un EI lié au traitement de l'étude a été également similaire dans les 2 groupes (respectivement 26,74 % et 28,19 %).

Les événements indésirables graves (EIG) ou les EI ayant entraîné un ajustement de la dose ou une interruption temporaire du traitement ont été plus fréquents dans le groupe sacubitril/valsartan (36,90 % et 20,32 % respectivement) que dans le groupe énalapril (32,98 % et 17,02 % respectivement). Les EI ayant le plus souvent conduit à un ajustement de la dose ou à une interruption temporaire ont été l'hypotension (3,74 % dans le groupe sacubitril/valsartan *versus* 3,19 % dans le groupe énalapril) et l'insuffisance cardiaque (2,67 % dans le groupe sacubitril/valsartan *versus* 3,19 % dans le groupe énalapril).

L'incidence des arrêts définitifs dus à un EI a été comparable entre le groupe sacubitril/valsartan (11,23 %) et le groupe énalapril (11,17 %). Les EI les plus fréquents ( $\geq 2$  patients) ayant conduit à un arrêt du traitement définitif ont été : l'insuffisance cardiaque (3,74 %), l'arrêt cardiaque (1,07 %) et l'IC congestive pour le groupe sacubitril/valsartan, et l'insuffisance cardiaque (5,85 %) pour le groupe énalapril.

L'incidence des EIG au cours de la période en double aveugle a été comparable dans le groupe sacubitril/valsartan (36,90 %) et dans le groupe énalapril (32,98 %). Les EIG rapportés plus fréquemment dans le groupe sacubitril/valsartan par rapport au groupe énalapril (différence  $\geq 1$  %) ont concerné : la tachycardie ventriculaire, l'infection des voies aériennes supérieures, la dyspnée, l'insuffisance respiratoire aiguë, la fièvre et l'hypotension. De même, les EIG rapportés plus fréquemment (différence  $\geq 1$  %) dans le groupe énalapril par rapport au groupe sacubitril/valsartan ont concerné : l'arrêt cardiaque, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'arythmie, le thrombus auriculaire, la bronchiolite, l'infection virale des voies aériennes supérieures, la douleur thoracique, la déshydratation, l'hyperkaliémie et les convulsions. Le seul cas d'angioœdème validé par le comité indépendant d'adjudication a été rapporté dans le groupe énalapril. Des EIG liés au sacubitril/valsartan ont été rapportés chez 7 patients du groupe d'âge 1 (IC, bradycardie, IC aiguë, lésions rénales aiguës, insuffisance rénale et hypotension) et chez un sujet du groupe d'âge 2a (surdosage accidentel associé à une hypotension).

Les décès ont été plus fréquents dans le groupe énalapril (6,38 %) que dans le groupe sacubitril/valsartan (4,28 %). Excepté 2 cas, l'ensemble des décès était d'origine cardiovasculaire. Les deux décès non cardiovasculaires concernaient une tumeur maligne chez un patient du groupe d'âge 2a traité par sacubitril/valsartan et une insuffisance respiratoire chez un patient du groupe d'âge 1 traité par énalapril. Le patient décédé en raison d'une tumeur maligne était atteint d'une leucémie myéloïde aiguë avant le début de l'administration du traitement de l'étude et il a fait une rechute ayant entraîné son décès.

**Selon le dernier PSUR disponible couvrant la période jusqu'au 31 juillet 2022**, le profil de tolérance d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) chez l'enfant correspond à celui qui a été établi chez l'adulte. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié chez les patients pédiatriques. En ce qui concerne la réduction du gain de poids corporel, la réduction de la longueur des os et la réduction de la densité

minérale osseuse qui ont été observées chez les rats juvéniles ayant reçu du sacubitril lors des études précliniques, celles-ci ont fait l'objet d'un signal analysé par les Autorités de Santé et il a été conclu qu'aucun effet n'a été observé chez les lapins juvéniles et que la transposabilité des effets osseux chez les rats aux patients pédiatriques était inconnue. Par ailleurs, 9 EI correspondant à des affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif ont été déclarés pour la population pédiatrique, avec un taux de notification (1,37 %) inférieur à celui retrouvé dans la population adulte (2,86 %).

**Selon le RCP :** « Dans l'étude PANORAMA-HF, la sécurité de sacubitril/valsartan a été évaluée dans une étude randomisée, contrôlée par un comparateur actif, d'une durée de 52 semaines portant sur 375 patients pédiatriques insuffisants cardiaques (IC) âgés de 1 mois à < 18 ans par rapport à l'énalapril. Le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans qui ont reçu le traitement par sacubitril/valsartan était similaire à celui observé chez les patients adultes. Les données de sécurité chez les patients âgés de 1 mois à < 1 an étaient limitées. Les données de sécurité disponibles dans la population pédiatrique ayant une insuffisance hépatique modérée ou une insuffisance rénale modérée à sévère sont limitées. »

**Le résumé des risques du PGR d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) (version 3.0, 07/04/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :**

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotension</li> <li>- Atteinte de la fonction rénale</li> <li>- Hyperkaliémie</li> <li>- Angioœdème</li> <li>- Toxicité/létalité embryofœtale</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité néonatale/infantile due à l'exposition au lait maternel</li> <li>- Hépatotoxicité</li> <li>- Déficience cognitive</li> <li>- Interaction médicamenteuse avec les statines</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation à long terme du LCZ696 chez les patients atteints d'IC</li> <li>- Utilisation chez les patients atteints d'IC naïfs d'IEC/ARA2</li> </ul>

### 3.4 Modification du parcours de soins

#### Commodité d'emploi

La nouvelle forme galénique d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) mise à disposition sous forme de granulés en gélules à ouvrir est adaptée pour une utilisation en pédiatrie chez les enfants à partir de 1 an.

### 3.5 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
EPI-522	Une étude post-inscription est en cours sur ENTRESTO dans le traitement de l'indication insuffisance cardiaque chez l'adulte afin d'apporter des données justifiant l'efficacité (notamment mortalité totale et cardiovasculaire) et la tolérance (notamment en termes d'angioœdème).	Les résultats seront disponibles début d'année 2024 et feront l'objet d'une soumission à la HAS.
CLCZ696B2014 (EU PASS de catégorie 3)	Étude non-interventionnelle post-autorisation utilisant les données de différentes bases européennes pour caractériser le risque d'angioœdème et d'autres événements indésirables d'intérêt (hypotension, hyperkaliémie, insuffisance rénale, hépatotoxicité) chez les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque initiant un traitement par ENTRESTO (sacubitril/valsartan) comparés à ceux traités par IEC.	2024

CLCZ696B2015  
(EU PASS de catégorie 3)

Étude non interventionnelle post-autorisation cas-témoins à partir de données de différentes bases européennes évaluant le risque de myotoxicité, d'hépatotoxicité et de pancréatite aiguë chez les patients insuffisants cardiaques exposés aux statines de haute intensité avec ou sans utilisation concomitante de sacubitril/valsartan (ENTRESTO).

2024

## Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PANORAMA extension	Poursuite de l'étude PANORAMA en ouvert	Fin de l'étude : Q4 2023

## 4. Discussion

Au total, l'inscription de nouveaux dosages à 6 mg/6 mg et 15 mg/16 mg (granulés en gélules à ouvrir) et l'extension d'indication d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) chez les enfants et chez les adolescents ayant une insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche reposent sur :

- **une étude de phase II/III multicentrique (PANORAMA-HF, NCT02678312)** dont la partie 2 (phase III), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines, **n'a pas permis d'établir la supériorité du sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril chez 375 enfants âgés de 1 mois à moins de 18 ans** puisqu'aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été démontrée malgré une estimation de probabilité de Mann-Whitney numériquement en faveur du groupe sacubitril/valsartan (PMW > 0,5) ;
- **une analyse d'extrapolation des données d'efficacité de l'association sacubitril/valsartan aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte dans l'étude PARADIGM-HF et sur la base des données de l'étude pédiatrique PANORAMA-HF** : cette analyse a été considérée comme valide par l'EMA sur la base d'une physiopathologie similaire entre l'IC pédiatrique due à un dysfonctionnement systémique du ventricule gauche et l'IC de l'adulte due à une cardiomyopathie dilatée, d'une exposition au médicament à la dose cible similaire dans les populations pédiatrique et adulte et d'une diminution importante et comparable du NT-proBNP pendant le traitement par sacubitril/valsartan dans les deux populations.

**En ce qui concerne la tolérance, le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans qui ont reçu le traitement par sacubitril/valsartan a semblé similaire à celui observé chez les patients adultes.** Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans la population pédiatrique. Les données de sécurité chez les patients âgés de 1 mois à < 1 an étaient limitées (population hors AMM).

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- **une comparaison directe versus valsartan aurait été utile pour évaluer l'apport thérapeutique complémentaire du sacubitril.** En effet, aucune donnée clinique évaluant l'efficacité en termes de morbi-mortalité du valsartan seul par rapport à l'ajout au sacubitril n'est actuellement disponible. Toutefois, le choix de l'énalapril comme comparateur est justifié selon avis d'experts car il s'agit de l'IEC avec le niveau de preuve le plus important chez l'enfant et le plus utilisé par les centres investigateurs cardiopédiatriques ;
- **l'absence de démonstration de supériorité de l'association sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril et l'absence de données robustes étayant l'efficacité de l'énalapril sur des critères cliniques de morbi-mortalité dans la prise en charge de l'IC chez l'enfant**

**rendent difficile l'évaluation de l'efficacité d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) dans la population pédiatrique.** Néanmoins, dans l'étude PANORAMA-HF, les résultats numériquement en faveur du sacubitril/valsartan sur le critère de jugement principal et les résultats sur les critères de jugement secondaires qui suggèrent une amélioration de la classe NYHA/Ross, du PGIS et du score de qualité de vie (PedsQL) et une diminution du NT-proBNP dans les deux groupes de traitement sont considérés comme cliniquement pertinents dans la population pédiatrique selon avis d'experts ;

- en ce qui concerne la représentativité de la population étudiée dans l'étude PANORAMA-HF, on peut regretter le faible échantillon d'enfants âgés de moins de 1 an pour lesquels les données ne sont pas interprétables (population exclue de l'AMM), l'exclusion de la période péri-opératoire (avant chirurgie cardiaque, avant transplantation cardiaque et période post-opératoire immédiate) ainsi que l'exclusion des cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives congénitales qui sont rares mais largement concernées par l'insuffisance cardiaque pédiatrique.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré, une grande partie des preuves de l'efficacité du produit en pédiatrie repose donc sur l'extrapolation des résultats d'efficacité de l'association sacubitril/valsartan de l'adulte à l'enfant. La Commission souligne toutefois l'effort de développement pédiatrique dans une pathologie rare qui vient encadrer un usage fréquemment hors AMM et dont les recommandations sont principalement fondées sur les données issues des essais cliniques chez l'adulte.**

**En conséquence, ENTRESTO (sacubitril/valsartan) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert identifié.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est une nouvelle option thérapeutique de première intention dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus.

La Commission souligne l'intérêt pratique de cette nouvelle formulation de sacubitril/valsartan granulés en gélules à ouvrir pour une utilisation pédiatrique à partir de l'âge de 1 an.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'insuffisance cardiaque chez l'enfant et l'adolescent est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves dont les complications peuvent engager le pronostic vital.

- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important avec toutefois un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie qui n'est à ce jour pas démontré et avec une efficacité du produit qui repose en pédiatrie sur l'extrapolation des résultats d'efficacité de l'association sacubitril/valsartan de l'adulte à l'enfant.
- Il s'agit d'un traitement de première intention chez les enfants et chez les adolescents ayant une insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence faible en pédiatrie ;
- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
  - un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie qui n'est à ce jour pas démontré mais avec une extrapolation validée des données d'efficacité de l'association sacubitril/valsartan aux enfants à partir des données existantes chez l'adulte qui avaient démontré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire ;
  - un impact supplémentaire sur l'organisation des soins avec la mise à disposition d'une nouvelle forme galénique sous forme de granulés en gélules à ouvrir adaptée pour une utilisation en pédiatrie chez les enfants à partir de 1 an ;

ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENTRESTO (sacubitril/valsartan), granulés en gélules à ouvrir et comprimés pelliculés, est important chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan), granulés en gélules à ouvrir aux dosages de 6 mg/6 mg et de 15 mg/16 mg, et à l'extension d'indication d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan), granulés en gélules à ouvrir et comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'extrapolation considérée comme valide des données d'efficacité de l'association sacubitril/valsartan aux enfants à partir des résultats de l'étude PARADIGM-HF chez l'adulte qui avaient démontré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire ;
- d'un besoin médical insuffisamment couvert avec des alternatives thérapeutiques disposant d'un faible niveau de preuve chez l'enfant et dont les formes galéniques sont peu adaptées à la pédiatrie ;
- de la mise à disposition d'une forme galénique de l'association sacubitril/valsartan adaptée aux enfants à partir de 1 an ;
- d'un profil de tolérance acceptable chez l'enfant et comparable à celui déjà connu chez l'adulte ;

mais au regard :

- de l'absence de démonstration de supériorité de l'association sacubitril/valsartan par rapport à l'énalapril sur des critères cliniques de morbi-mortalité dans l'étude pédiatrique PANORAMA-HF, avec toutefois des résultats considérés comme cliniquement pertinents dans les deux groupes de traitement selon avis d'experts ;
- d'une représentativité suboptimale de la population étudiée dans l'étude PANORAMA-HF avec un faible échantillon d'enfants âgés de moins de 1 an (population exclue de l'AMM), l'exclusion de la période péri-opératoire (avant chirurgie cardiaque, avant transplantation cardiaque et période post-opératoire immédiate) et l'exclusion des cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives congénitales qui sont rares mais largement concernées par l'insuffisance cardiaque pédiatrique ;

**la Commission considère qu'ENTRESTO (sacubitril/valsartan), granulés en gélules à ouvrir aux dosages de 6 mg/6 mg et de 15 mg/16 mg et comprimés pelliculés aux dosages de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche chez les enfants et adolescents âgés d'un an ou plus.**

## 5.5 Population cible

La population cible d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) correspond aux enfants et adolescents âgés d'un an ou plus avec une insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Selon les données de l'Assurance Maladie de 2021<sup>15</sup>, le nombre de patients par tranche d'âge avec une insuffisance cardiaque chronique était de 2 660 patients pour les enfants âgés de 0 à 14 ans et de 630 patients pour les adolescents âgés de 15 à 19 ans.

D'après les données démographiques de l'INSEE de 2021<sup>16</sup>, la tranche d'âge des adolescents âgés de 15 à 17 ans représentait 60,7 % de la population des 15-19 ans, ce qui permet d'estimer le nombre de patients avec une insuffisance cardiaque chronique à 382 patients pour la tranche d'âge des 15 - 17 ans. Ainsi, le nombre de patients âgés de 0 à 17 ans atteints d'une insuffisance cardiaque chronique en France en 2021 peut être estimé à environ 3 042 enfants et adolescents.

<sup>15</sup> AMELI – Data ameli sur l'insuffisance cardiaque en 2021 : [https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho\\_niv1=Maladies%20cardio-neurovasculaires&refine.patho\\_niv2=Insuffisance%20cardiaque](https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Maladies%20cardio-neurovasculaires&refine.patho_niv2=Insuffisance%20cardiaque)

<sup>16</sup> INSEE - Bilan démographique 2021 : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136>

Selon les données de la littérature<sup>17</sup>, on estime à 50 % la proportion de patients insuffisants cardiaques avec fraction d'éjection réduite. Ainsi, le nombre d'enfants et adolescents avec une insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche est estimé à environ 1 500 patients.

**La population cible d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est estimée à environ 1 500 patients.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

ENTRESTO (sacubitril/valsartan) sous forme de comprimés pelliculés n'est pas adapté aux enfants de moins de 40 kg. Néanmoins, la Commission souligne la mise à disposition du produit sous forme de granulés en gélules à ouvrir qui semble être une galénique adaptée à de jeunes enfants à partir de 1 an.

---

<sup>17</sup> Juilliere Y, Suty-Selton C, Riant E et al. Prescription of cardiovascular drugs in the French ODIN cohort of heart failure patients according to age and type of chronic heart failure. Arch Cardiovasc Dis 2014;107:21–32