

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 janvier 2017**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 9 novembre 2016
a fait l'objet d'une audition le 11 janvier 2017.*

valsartan / sacubitril**ENTRESTO 24 mg/26 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 28 (CIP : 34009 300 379 0 4)

ENTRESTO 49 mg/51 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 (CIP : 34009 300 379 1 1)

ENTRESTO 97 mg/103 mg, comprimé pelliculé

Boîte 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	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible à la demande du laboratoire conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
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	Inchangé
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> -des résultats de l'étude PARADIGM-HF et du profil des patients inclus, - l'ensemble des éléments complémentaires apportés par le laboratoire, <p>l'amélioration du service médical rendu d'ENTRESTO reste 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 qui nécessitent une modification de traitement.</p>
ISP	<p>En l'absence de nouvelle donnée pertinente, l'appréciation précédente de l'ISP d'ENTRESTO dans l'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35% n'est pas modifiée. Pour rappel, sur la base des données disponibles il avait été conclu à un impact faible d'ENTRESTO sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans l'insuffisance cardiaque chronique de classe II ou III selon la classification NYHA avec une FEVG \leq 35%, ENTRESTO peut être proposé aux patients qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et qui nécessitent une modification de traitement.</p>
Recommandations	<p>La Commission rappelle les recommandations de son avis du 11 mai 2016 : « 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 cardio-vasculaire) et la tolérance (notamment en termes d'angioedème) d'ENTRESTO chez ces patients ».</p>

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. avis du 11/05/2016)
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 9.2.4.)
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 ET OBJET DE LA REEVALUATION

ENTRESTO est une association fixe de valsartan et de sacubitril ; le valsartan étant disponible sur le marché depuis 1997.

Cette spécialité a obtenu une AMM le 19 novembre 2015. Un avis de la commission de la Transparence a été rendu en date du 11 mai 2016 avec les conclusions suivantes :

- 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.
- 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.

Suite à cet avis, le laboratoire sollicite une réévaluation de l'amélioration du service médical rendu par ENTRESTO (ASMR III) et de la population cible sur la base des données suivantes :

- données complémentaires sur l'étude PARADIGM-HF :
 - o analyses *post-hoc* de la date et de la durée d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, en fonction du risque basal, de l'état du patient et de la dose d'énalapril,
 - o données extrapolées sur le long terme à partir des données à court terme,
- nouvelles données d'efficacité et de tolérance portant sur 187 des 340 patients de l'ATU de cohorte (initialement disponibles pour 192 patients) ,
- analyse du PSUR n°1 couvrant la période entre le 7 juillet 2015 et le 6 janvier 2016.

Le laboratoire souhaite également que l'estimation de la population cible soit revue et à l'ensemble des patients avec insuffisance cardiaque en stade NYHA II à III (par définition symptomatique) « *préalablement traités par IEC ou sartans et nécessitant une modification de traitement, le fait qu'ils restent symptomatiques malgré les traitements signant la nécessité d'une modification de traitement* ».

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

Cf. RCP

05 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4,5}

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).

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.

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

5 Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

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, 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 \geq 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.

L'insuffisance cardiaque est une maladie évolutive difficile à stabiliser. Dans ce contexte, il persiste un besoin médical chez les patients qui restent symptomatiques malgré leur traitement en cours et chez lesquels une modification de traitement peut s'avérer nécessaire.

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 (TRIATEC et génériques) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique	SMR important	

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	SMR/ASMR	Prise en charge Oui/non
ARA II			
Candésartan (ATACAND, KENZEN et génériques) <i>AstraZeneca</i> <i>Takeda</i>	Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 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 ≤ 40 % et doivent être cliniquement stabilisés et sous un traitement régulier pour l'insuffisance cardiaque chronique.	Remboursement non sollicité par le laboratoire	Non
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, éplérénone) 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

ENTRESTO est pris en charge dans l'indication de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite dans les pays européens suivants : Allemagne, Royaume-Uni, Finlande, Suède, Danemark, Autriche, Norvège, Suisse, pays Bas)

Le laboratoire a souhaité faire part des conclusions respectives du NICE et de l'IQWIG/GBA. Ainsi :

- Le NICE a considéré qu'ENTRESTO était une option thérapeutique pour certains patients insuffisants cardiaque à savoir :
 - o des patients avec une IC modérée à sévère (classe II à IV) avec fraction d'éjection réduite (<35%),
 - o insuffisamment contrôlés par IEC ou ARA II, c'est-à-dire traité à doses stables mais chez lesquels des symptômes persistent.
- L'IQWIG a considéré qu'ENTRESTO présentait un bénéfice notable chez les patients insuffisants cardiaque tels que définis dans PARADIGM-HF. Le G-BA a conclu que ce bénéfice était notable chez les patients non-diabétiques, mais mineur chez les patients

diabétiques avec une absence d'amélioration significative de la mortalité malgré une amélioration significative sur les événements non fatals.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	11/05/2016 Inscription
Indication	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 (libellé)	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.
Etudes demandées	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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fait état de :

- données complémentaires sur l'étude PARADIGM-HF :
 - o Une analyses *post-hoc* de l'efficacité d'ENTRESTO en fonction de la date et de la durée d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ces données uniquement présentées dans un poster⁶ et issues d'une analyse *post-hoc* non initialement prévue au protocoles ne seront pas présentées dans cet avis.
 - o Deux analyses *post-hoc* de l'étude PARADIGM-HF. La première dont l'objectif était de déterminer l'efficacité d'ENTRESTO selon le risque basal des patients mesuré via les scores MAGGIC et EMPHASIS-HF⁷, la seconde dont l'objectif était de tester l'hypothèse que quelle que soit la dose d'ENTRESTO, même réduite, les bénéfices étaient similaires⁸. Ces données issues d'une analyse *post-hoc* non initialement prévue au protocoles ne seront pas présentées dans cet avis
 - o Une estimation de l'effet d'ENTRESTO sur l'espérance de vie à long terme sur la base de l'extrapolation des données observées à court terme, issue d'une correspondance⁹, qui ne sera pas présentée dans cet avis, les correspondances ne pouvant être considérées comme méthodologiquement recevable (cf. annexe pour information).
- nouvelles données d'efficacité et de tolérance portant sur 187 des 340 patients de l'ATU de cohorte.
- analyse du PSUR n°1 couvrant la période entre le 7 juillet 2015 et le 6 janvier 2016.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des résultats de l'étude PARADIGM-HF (avis du 11/05/2016)

« Dans l'étude PARADIGM-HF, randomisée, double-aveugle, versus énalapril¹⁰, 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%.*

⁶ Solomon SD et al. Benefit of sacubitril/valsartan therapy in clinically stable patients with Heart Failure and reduced ejection Fraction. Poster ACC 2016.

⁷ Simpson J et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF Risk Scores. Journal of the American College of Cardiology Vol 66, November 10, 2015:2059-71.

⁸ Vardeny O et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PRADIGM-HF trial. Europ J of Heart Failure 2016; 2016;18(10):1228-34.

⁹ Clagget E. et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril/valsartan. NEJM 2015 ;373(23):2289-90.

¹⁰ au moins 10 mg/jour, dose moyenne de 18,9 mg/j.

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], $p = 0,005$. »

9.1.2 Données issues des ATU

Le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues de l'ATU de cohorte qui a été accordée entre avril 2015 et janvier 2016, pour le :

« 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 cours de cette ATU, 340 patients ont reçu ENTRESTO. Pour mémoire, lors de l'évaluation initiale 192 patients avaient reçu ENTRESTO.

Les résultats sont disponibles pour 187 patients de ces 340 patients (55%) sur une durée moyenne d'exposition de $1,59 \pm 1,38$ mois. Quarante-huit (48, 14%) patients ont pu être suivis jusqu'à 3 mois, 6 (1,7%) à 6 mois et 2 (0,06%) à 9 mois.

En raison des effectifs avec données disponibles, seuls les résultats observés après 1 mois de suivis seront présentés ci-après.

Evaluation de l'évolution du stade d'insuffisance cardiaque :

Le degré d'insuffisance cardiaque a été évalué à chaque visite de suivi selon à la classification NYHA. Sur les 185 patients pour lesquels des données sont disponibles, 33 étaient en stade II, 135 en stade III et 17 en stade IV.

L'évolution des patients selon le stade de la NYHA initial, après 1 mois de traitement par ENTRESTO, sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Evolution vers → N (%)	I	II	III	IV
II (N=33)	10 (30,3) Amélioration	22 (66,7) Inchangé	-	1 (3) Dégradation
III (N=135)	8 (5,9) Amélioration	80 (59,3) Amélioration	45 (33,3) Inchangé	2 (1,5) Dégradation
IV (N=17)	1 (5,9) Amélioration	5 (29,4) Amélioration	7 (41,2) Amélioration	4 (23,5) Inchangé

Hospitalisations :

Après 1 mois de traitement, au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée chez 6/186 patients (3,2%) pour lesquels des données sont disponibles.

Evénements cardiovasculaires :

Ces événements ont été suivis dans un objectif d'évaluation de la tolérance avec mise en perspective de lien de causalité potentiel.

Au cours des 9 mois de suivis, au total 7 événements ont été observés : 1/187 patients après un mois de traitement, 5/48 après 3 mois de traitement et 1/2 patients encore suivis à 9 mois.

Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié à ENTRESTO par le médecin.

L'insuffisance cardiaque est une maladie d'évolution chronique au long cours et non linéaire. Dans ce contexte et compte tenu du peu de patients pour lesquels des résultats sont disponibles, de la variabilité des résultats observés et de la courte durée de suivi (1 mois), les données d'efficacité issues des ATU sont purement observationnelles et ne permettent pas de démontrer l'efficacité d'ENTRESTO sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Pour les données de tolérance issues des études cliniques (PARADIGM-HF, TITRATION^o se reporter à l'avis initial de la Commission en date du 11 mai 2016.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le PSUR N°1 couvrant la période du 7 juillet 2015 au 6 janvier 2016 a été transmis à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 14 mars 2016. Durant la période couverte par ce PSUR, il n'y a pas eu de modification des informations de sécurité et d'efficacité et l'expérience cumulative reste en accord avec le Plan de Gestion des Risques et le CDS de Novartis.

Suite à l'évaluation des données, il a été proposé de supprimer la thrombocytopénie et la neutropénie des risques potentiels du PGR.

L'analyse critique des données d'efficacité et de tolérance a montré que le rapport bénéfice/risque global d'ENTRESTO restait favorable et inchangé dans l'indication approuvée.

9.2.3 Données issues du RCP

Cf. RCP

9.2.4 Données issues des ATU

Au total, des données de tolérance sont disponibles chez 319/340 patients traités par ENTRESTO dans le cadre de l'ATU de cohorte dont 2 patients bénéficiant déjà du traitement par ENTRESTO grâce à une ATU nominative. La durée moyenne d'exposition a été de $1,59 \pm 1,38$ mois

Cumulativement, 60/319 patients (18,8%) ont présenté au moins un effet indésirable, dont 31 (9,7%) graves.

Un patient (0,3%) est décédé en raison d'un effet indésirable non précisé.

Au total, 144 effets indésirables dont 79 graves ont été rapportés. Les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 2\%$) correspondent à des hypotensions (19 patients, soit 6,0 % des patients), des insuffisances rénales aiguës (9 patients, soit 2,8% des patients), des augmentations de la créatinine sanguine (7 patients, soit 2,2% des patients), et des diarrhées (7 patients, soit 2,2% des patients).

L'hypotension et l'atteinte rénale sont des risques importants identifiés suivis dans le cadre du PGR d'ENTRESTO (pour plus d'informations sur le PGR se reporter à l'avis initial de la Commission en date du 11 mai 2016).

Des arrêts de traitements ont été observés chez 35 patients dont 16 en raison d'effets indésirables (45,7%).

Le profil de tolérance observé lors de l'ATU de cohorte est conforme au profil de tolérance du produit décrit dans le RCP d'ENTRESTO.

09.3 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité :

Pour rappel, dans l'étude PARADIGM-HF, randomisée, en double-aveugle, versus énalapril (au moins 10 mg/jour, dose moyenne de 18,9 mg/j), réalisée chez 8 399 patients, 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% (cf. avis de la Commission en date du 11 mai 2016).

Les résultats d'efficacité et de tolérance issues des ATU de cohorte qui ont été accordées à 340 patients sont disponibles pour 187 patients (55%) sur une durée moyenne d'exposition de $1,59 \pm 1,38$ mois. Sur la base de ces données on observe une réduction des stades d'insuffisance cardiaque pour la majorité des patients pour lesquels on dispose des résultats.

Principales données de tolérance :

Depuis la précédente évaluation de la Commission en date du 11 mai 2016, et tenant compte des données du PSUR N°1 couvrant la période du 7 juillet 2015 au 6 janvier 2016, le profil de tolérance n'a pas été modifié (cf. RCP).

Les risques importants identifiés par le PGR sont : hypotension, atteinte de la fonction rénale, hyperkaliémie, angioedème, toxicité / létalité embryo foetale. 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.

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.

Dans le cadre de l'ATU, les résultats sont très partiels et restent non démonstratifs.

Les nouvelles données issues de la littérature, déposées par le laboratoire dans le cadre de sa demande de réévaluation, reposent sur des analyses *post-hoc* de l'étude PARADIGM-HF et une estimation de l'effet d'ENTRESTO sur l'espérance de vie à long terme sur la base de l'extrapolation des données observées à court terme.

Compte tenu de leur méthodologie, ces analyses doivent être considérées comme exploratoires et devront être confirmées par des études *ad-hoc*.

Les données, ne permettent de répondre aux questions formulées par la Commission dans son premier avis rendu en date du 11 mai 2016. Pour rappel, la demande portait sur des données complémentaires permettant de justifier de l'efficacité (notamment mortalité totale et cardiovasculaire) et de la tolérance (notamment en termes d'angioedème) d'ENTRESTO chez les patients au stade IV d'insuffisance cardiaque, les patients âgés de plus de 75 ans, non présélectionnés et inclus dans l'AMM (données manquantes).

Aucune étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité en termes de morbi-mortalité du valsartan seul par rapport à l'ajout sacubitril chez des patients insuffisants cardiaque à fraction d'éjection réduite n'est disponible. L'intérêt de l'ajout du sacubitril au valsartan en termes de prévention des événements cardiovasculaires par rapport au valsartan seul n'est pas établi. Or c'est cette étude qui aurait permis de proposer ENTRESTO en lieu et place du valsartan seul.

Compte tenu des données d'efficacité modeste sur un critère composite et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats du fait de la population incluse dans l'étude PARADIGM-HF, limitée à des patients prétraités par IEC ou sartans mais sans antécédent d'angioedème et sélectionnés (plutôt jeunes, symptomatiques, majoritairement de classe II et le plus souvent sans dispositif cardiaque implantable), il est attendu un impact faible sur la morbi-mortalité.

En conséquence, ENTRESTO apporte une réponse partielle au besoin de santé médical identifié chez les patients qui restent symptomatiques malgré leur traitement en cours et chez lesquels une modification de traitement peut s'avérer nécessaire.

09.4 Programme d'études

Le laboratoire a fait état de nouveaux développements en cours depuis la précédente soumission de dossier auxquels la France participe. Il s'agit des études suivantes :

- Etude PARADISE CLCZ696G2301, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre traitement actif, en groupes parallèles, de phase 3, destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du LCZ696 comparativement au ramipril en termes de morbidité et mortalité chez des patients à haut risque suite à un infarctus aigu du myocarde.
- Etude PANORAMA CLCZ696B2319, étude de dose unique, multicentrique, en ouvert, pour évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique de LCZ696 (sacubitril/valsartan) suivie par une étude contrôlée de 52 semaines randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de LCZ696 en comparaison avec l'énalapril chez des patients pédiatriques âgés de 1 mois à moins de 18 ans atteints d'insuffisance cardiaque due à une dysfonction ventriculaire gauche systolique.
- Etude PREFER CLCZ696B3402, prospective en médecine générale destinée à évaluer l'impact d'une stratégie de recours au cardiologue fondée sur le taux de peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque chronique (Etude PREFER).
- La mise en place d'un registre européen (Registre ARIADNE) des patients insuffisants cardiaques chroniques dont le protocole en cours de validation.

Par ailleurs, le laboratoire nous a informés de la poursuite des études décrites dans le dossier initial d'inscription, à savoir les études PARAGON et TRANSITION.

Le laboratoire précise enfin qu'aucun développement ne conduira à une AMM dans l'hypertension artérielle en Europe.

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, plutôt jeunes, peu ou pas symptomatiques et le plus souvent sans dispositif cardiaque implantable et chez lesquels des optimisations de traitement n'ont pas été proposées.
- et de l'intérêt discutable de proposer un changement de traitement à tous les 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 qui nécessitent une modification de traitement.

Les éléments complémentaires apportés par le laboratoire ne permettent pas de modifier ces conclusions.

L'ESC, dans sa mise en jour de 2016, recommande (IB) l'utilisation d'ENTRESTO « en remplacement des IEC pour réduire les risques d'hospitalisation et de décès chez les patients ambulatoires avec insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite qui restent symptomatiques malgré un traitement optimal par IEC, bêtabloquant et minéralocorticoïdes ».

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

011.1 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 reste 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 sartan, symptomatiques et nécessitant une modification de traitement. Les éléments complémentaires apportés par le laboratoire ne permettent pas de modifier cette conclusion.

▮ 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 sartan nécessitant une modification de traitement.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelle donnée pertinente, l'appréciation précédente de l'ISP de ENTRESTO dans l'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$ n'est pas modifiée. Pour rappel, sur la base des données disponibles il avait été conclu à un impact faible d'ENTRESTO sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENTRESTO (valsartan/sacubitril) reste 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 qui 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 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats de l'étude PARADIGM-HF et du profil des patients inclus,
- de l'ensemble des éléments complémentaires apportés par le laboratoire,

l'amélioration du service médical rendu d'ENTRESTO reste 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 qui nécessitent une modification de traitement.

011.3 Population cible

Compte tenu des nouvelles données disponibles et notamment de la mise à jour des recommandations ESC en 2016, la population cible a été recalculée à partir des décrits ci-après.

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 une étude réalisée à partir des données de remboursement du SNIIRAM et des données hospitalières qui y sont rattachées, le taux d'insuffisance cardiaque en 2013, standardisé chez les patients âgés de plus de 20 ans était estimé à 1,08 %¹¹. En considérant les données INSEE 2015, le nombre de patients pris en charge pour une insuffisance cardiaque en France serait estimé à environ 540 000 patients âgés de plus de 20 ans.
- Selon les données de la littérature, environ la moitié des patients auraient une fraction d'éjection réduite, inférieure à 40 ou 50 %, soit 270 000 patients, sachant qu'ENTRESTO est indiqué chez les patients ayant une FEVG $\leq 35\%$ ^{12,13,14}.
- Dans une étude réalisée auprès de cardiologues libéraux français, le pourcentage de patients symptomatiques avec un score NYHA de II à IV était de 87 % après optimisation du traitement chez les patients avec une fraction d'éjection réduite, soit environ 230 000 patients¹¹. Il est à noter que le pourcentage de patients symptomatiques avec un score NYHA de II à IV était d'environ 77 % dans une étude réalisée à partir des données de l'Observatoire De l'Insuffisance cardiaque¹⁵.
- Selon les dernières recommandations (ESCO 2016), l'association valsartan/sacubitril peut être utilisée chez les patients qui n'ont été stabilisés ni par un traitement de première intention par IEC, ni par l'ajout d'un antagoniste minéralocorticoïde ou d'un sartan à l'IEC¹⁶.
 - o Le pourcentage de patients préalablement traités par IEC (ou sartan en seconde intention) peut être estimé à environ 70 % chez des patients ayant déjà été hospitalisés pour insuffisance cardiaque et ayant eu une optimisation de traitement, soit 161 000 patients^{1,2,3,17}.
 - o Une étude observationnelle réalisée par le groupe de l'ESC a montré que le traitement par IEC ou sartan serait sous-optimal, avec impossibilité de l'optimiser en raison d'événement indésirable chez 30 % des patients¹⁷.
 - o Une étude réalisée à partir des données du SNIIRAM a montré un taux de ré hospitalisation de 69 % dans les deux années qui suivaient une première

¹¹ Tuppin P, Rivière S, Rigault A et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:399-411

¹² Cohen Solal A1, Leurs I, Assyag P et al. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: the FUTURE survey. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:355-65.

¹³ Y. Juilliere, C. Suty-Selton, E. Riant, 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

¹⁴ J.G.F. Cleland, K. Swedberg, F. Follath, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24 : 442-463.

¹⁵ 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.

¹⁶ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016;18:891-975.

¹⁷ Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013;15:1173-84.

hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec un diagnostic principal d'insuffisance cardiaque pour 24,5 % (lors de la première réadmission)¹⁸.

Ainsi la population cible d'ENTRESTO peut être estimée au maximum à 113 000 patients.

012 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

Pour rappel, dans l'avis d'inscription en date du 11 mai 2016, la Commission de la Transparence avait recommandé que : « 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 cardio-vasculaire) et la tolérance (notamment en termes d'angioedème) d'ENTRESTO chez ces patients ».

¹⁸ Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C et al. Arch Cardiovasc Dis. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study 2014;107:158-68.