

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sacubitril/valsartan

**ENTRESTO 24 mg/26 mg,
49 mg/51 mg et
97 mg/103 mg,**

comprimé pelliculé

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 4 février 2026

- Insuffisance cardiaque chronique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Maintien d'un avis favorable au remboursement uniquement 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.

Maintien d'un avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le cadre de cette réévaluation, la place dans la stratégie d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) reste inchangée (avis CT du 11/01/2017) c'est-à-dire 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.
Service médical rendu (SMR)	Dans le cadre de cette réévaluation, le SMR d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) reste inchangé (avis CT du 11/01/2017) : – IMPORTANT chez 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 ; – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Dans le cadre de cette réévaluation, l'ISP d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) reste inchangé (avis CT du 11/01/2017). Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service mé- dical rendu (ASMR)	Compte tenu : – des résultats précédemment évalués de l'étude PARADIGM-HF et du profil des patients inclus, – de l'ensemble des éléments complémentaires apportés par le laboratoire c'est-à-dire des résultats de l'étude post-inscription (EPI), des essais cliniques (PIONEER-HF, TRANSITION, PROVE-HF et EVALUATE-HF) et des données issues de la littérature, la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par ENTRESTO (sacubitril/valsartan) 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
Population cible	La population cible est estimée à près de 200 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommanda- tions particu- lières	Compte tenu de la part importante de patients initiant un traitement par ENTRESTO (sacubitril/valsartan) sans avoir reçu un IEC ou un sartan au préalable, soit en dehors du cadre recommandé de remboursement par la CT, la Commission recommande que la prescription initiale d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) soit réservée aux cardiologues.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/05/2016)	11
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	12
3.3 Synthèse des données d'utilisation	12
3.3.1 Résultats finaux de l'EPI	12
3.3.2 Etudes PIONEER-HF et TRANSITION : données en initiation hospitalière	18
3.3.3 Etudes PROVE-HF et EVALUATE-HF : données spécifiques sur le remodelage cardiaque	20
3.3.4 Données issues de littérature	21
3.4 Profil de tolérance	30
3.4.1 Données issues des études cliniques	30
3.4.2 Données issues du PGR/PSUR	30
3.4.3 Données issues du RCP	33
3.5 Modification du parcours de soins	34
3.6 Programme d'études	34
4. Discussion	34
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	35
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	35
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	36
5.3 Service Médical Rendu	36
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	37
5.6 Demande de données	39
5.7 Autres recommandations de la Commission	39
6. Annexes	39
6.1 Etude Post-Inscription (EPI)	39
6.2 Etude PIONEER-HF	41
6.3 Etude TRANSITION	50
6.4 Etude PROVE-HF	52

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Le laboratoire sollicite une réévaluation de l'ASMR d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) dans la stratégie thérapeutique, sur la base des résultats finaux de l'étude post-inscription (EPI) demandée par la CT visant à lever les incertitudes initialement identifiées dans son avis du 11/01/2017 : « 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'angioœdème) d'ENTRESTO chez ces patients ». Le laboratoire demande également une réévaluation des comparateurs cliniquement pertinents d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) dans le périmètre de remboursement accordé par la CT (« 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 »), ainsi qu'une réévaluation de la population cible.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ENTRESTO est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite »
DCI (code ATC) Présentations concernées	valsartan et sacubitril (C09DX04) ENTRESTO 24 mg/26 mg, comprimé pelliculé – 2 plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 14 comprimé(s) (CIP : 34009 300 379 0 4) ENTRESTO 49 mg/51 mg, comprimé pelliculé – 4 plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 14 comprimé(s) (CIP : 34009 300 379 1 1) ENTRESTO 97 mg/103 mg, comprimé pelliculé – 4 plaquette(s) PVC PVDC aluminium de 14 comprimé(s) (CIP : 34009 300 379 2 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 19/11/2015 Date des rectificatifs et teneur : – 05/02/2016 : ajout de 9 nouvelles présentations ; – 16/06/2016 : engagement post-AMM : soumission des résultats de l'étude d'interaction avec la simvastatine ; – 16/03/2017 : allongement de la durée de conservation de 30 mois à 3 ans ; – 28/09/2017 : ajout d'une nouvelle présentation ; – 30/04/2018 : changement de titulaire d'AMM en lien avec le Brexit ; – 22/06/2018 : mise en conformité des annexes d'AMM avec le QRD template européen ; – 27/11/2019 : ajout de 2 nouvelles présentations ; – 25/06/2020 : renouvellement d'AMM ;

	– 19/05/2021 : • Ajout d'informations sur l'utilisation correcte d'ENTRESTO, avec une recommandation de ne pas couper ou écraser le comprimé, • Ajout des psychoses et troubles psychotiques (hallucinations, troubles du sommeil et paranoïa) dans la liste des effets indésirables, • Ajout des informations sur les interactions médicamenteuses et toxicité au lithium ; – 26/05/2023 : extension de gamme (extension d'indication pédiatrique et nouvelle forme pharmaceutique) et recommandation du PRAC nécessitant l'ajout des hyponatrémies à la liste des effets indésirables ; – 28/11/2024 : ajout des résultats de Panorama-HF OLE (CLCZ696B2319E1) dans les annexes d'AMM d'ENTRESTO ; – 21/02/2025 : recommandations du PRAC concernant les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (dont le valsartan) nécessitant l'ajout de l'angioedème intestinal à la liste des effets indésirables ; – 02/05/2025 : recommandations du PRAC nécessitant l'ajout des données sur l'allaitement et du signal de myoclonie à la liste des effets indésirables. L'AMM est associée à la mise en place d'un PGR (cf. avis du 11/05/2016). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à l'exception de certaines situations cliniques particulières. La dose d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association de molécules : – un sartan (valsartan), antagoniste du système rénine angiotensine et ; – un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (sacubitril), enzyme de dégradation du système des peptides natriurétiques.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : • En Allemagne : ENTRESTO est pris en charge dans la même population que l'AMM française. • Au Royaume-Uni et en Espagne : ENTRESTO est pris en charge chez les patients avec IC de classes NYHA II-IV avec FEVG < 35%, taux de BNP élevés, prétraités par IEC ou sartans. • En Belgique : ENTRESTO est pris en charge chez les patients avec IC de classes NYHA II-IV avec FEVG ≤ 35%, symptomatiques malgré un traitement par IEC/sartans. • Aux Pays-Bas : ENTRESTO est pris en charge chez les patients avec IC de classes NYHA II-IV avec FEVG ≤ 35%, sous dose stable de IEC/sartans et β-bloquants. • En Italie : ENTRESTO est pris en charge chez les patients avec IC de classes NYHA II-III avec FEVG < 40% et ≤ 35%, avec durée de traitement préalable réduite de 6 mois à 1 mois. – Aux États-Unis : la FDA en juillet 2015 a octroyé à ENTRESTO une première AMM dont le libellé était similaire à celle en France. En 2021, la FDA a octroyé une extension d'indication à l'ensemble des individus ayant une FEVG en dessous de la normale.

Autres indications de l'AMM	ENTRESTO (sacubitril/valsartan) est également 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. ».
Rappel des évaluations précédentes	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 $\leq$ 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).
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 26 novembre 2025. • Date d'adoption : 17 décembre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 4 février 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'insuffisance cardiaque (IC) survient en cas d'incapacité du cœur à délivrer un débit adapté aux besoins de l'organisme et/ou à fonctionner avec des pressions de remplissage normales.

Il s'agit d'un syndrome clinique avec des symptômes et/ou des signes causés par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle et corroborés par des niveaux élevés de peptide natriurétique et/ou des preuves objectives de congestion pulmonaire ou systémique.

L'IC peut être classée suivant la valeur de fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) mesurée par échocardiographie transthoracique. Il est possible de distinguer :

- L'IC à fraction d'éjection réduite (ICFER) : FEVG $\leq$ 40%.
- L'IC à fraction d'éjection modérément réduite (ICFEmr) : FEVG entre 41 et 49%.
- L'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEp) : FEVG $\geq$ 50%.

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

Le tableau clinique¹ de l'IC est variable et se caractérise par la combinaison de :

- Symptômes :
 - Typiques : dyspnée, orthopnée, fatigue...
 - Non-typiques : toux nocturne, *wheezing*, sensation de ballonnement...
- Signes cliniques :
 - Spécifiques : reflux hépato-jugulaire, bruit de galop protodiastolique (B3) ...
 - Non-spécifiques : prise de poids (> 2 kg/semaine), râles crépitants, œdèmes périphériques...

¹ 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 27 August 2021

La sévérité de l'IC est appréciée par le stade fonctionnel de la Classification de la *New York Heart Association* (NYHA)² :

- Classe I : pas de limitation, l'activité physique ordinaire n'entraîne pas de fatigue anormale, de dyspnée ou de palpitations.
- Classe II : limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations ou une dyspnée.
- Classe III : réduction marquée de l'activité physique, à l'aise au repos, mais une activité moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes.
- Classe IV : impossibilité de poursuivre une activité physique sans gêne : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont présents, même au repos, et la gêne est accrue par toute activité physique.

Épidémiologie

Selon l'*European Society of Cardiology* (ESC)¹, au niveau européen dans la population adulte, l'IC aurait une incidence de 5 cas pour 1000 personnes-années et une prévalence entre 1 et 2%.

En France, selon les résultats de l'étude « Handicap-Santé » publiée en 2014³, l'IC toucherait 2,3% de la population adulte avec une prévalence augmentant avec l'âge :

- 18 – 44 ans : 0,3% (0,2 ; 0,4).
- 45 – 54 ans : 1% (0,7 ; 1,4).
- 55 – 64 ans : 2,1% (1,7 ; 2,6).
- 65 – 74 ans : 4,4% (3,6 ; 5,2).
- 75 – 84 ans : 9% (7,7 ; 10,2).
- Plus de 85 ans : 16,3% (13,7 ; 18,9).

L'IC présente une létalité élevée⁴ qui augmente avec l'âge⁵. En France, pour l'année 2022, le taux de mortalité brut tous âges était de 40,6 pour 100 000 habitants.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge globale de l'ICFEr repose sur les mesures hygiéno-diététiques, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et une stratégie médicamenteuse optimisée. Elle vise à réduire le risque de décès prématuré et d'hospitalisation ainsi qu'à améliorer l'état clinique, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie.

Selon les recommandations 2021 de l'ESC⁶, en première ligne, la prise en charge est basée sur une quadrithérapie associant :

² [American Heart Association : Classes and Stages of Heart Failure](#)

³ De Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou MC, Juillière Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *Bull Epidemiol Hebd.* 2014;(9-10):172-81.

⁴ Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1574-1585. doi: 10.1002/ehf.813. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386917.

⁵ Gabet A, Blacher J, Poussel F, Grave C, Lallier G, Tuppin P, et al. Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque en France. *Bull Épidémiol Hebd.* 2025;(HS):39-44.

⁶ Recommandations ESC 2021 - McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the

- Un inhibiteur du système rénine-angiotensine (iSRA) :
 - Soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou IEC (Classe de recommandation : I / Niveau de preuve : A).
 - Soit l'association sacubitril/valsartan (Classe de recommandation : IIb / Niveau de preuve : B).
- Un bêta-bloquant.
- Un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ou anti-aldostérone).
- Un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozine).

En cas d'intolérance aux IEC, l'association sacubitril/valsartan (*angiotensin receptor/neprilysin inhibitor* ou ARNI) prend la place d'inhibiteur du médicament iSRA (Classe de recommandation : I / Niveau de preuve : B). En cas d'intolérance aux IEC et à l'association sacubitril/valsartan, un ARA-II peut être proposé (Classe de recommandation : I / Niveau de preuve : B).

S'agissant de l'inhibiteur du SRA à utiliser, la HAS positionne les IEC et les ARA-II en première intention. En cas de persistance des symptômes (NYHA II à IV) avec une FEVG $\leq 35\%$, l'association sacubitril/valsartan remplace le précédent médicament inhibiteur du SRA (avis CT du 11/01/2017).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Dans le cadre de cette réévaluation, la prise en charge retenue sera celle de la HAS plaçant ENTRESTO (sacubitril/valsartan) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe II ou III selon la classification NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$, chez les patients qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan (avis CT du 11/01/2017).

→ Traitements médicamenteux

Les comparateurs médicamenteux d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) incluent l'ensemble des spécialités utilisables dans l'IC appartenant aux classes des :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : captopril (CAPTOLANE, LOPRIL et leurs génériques), énalapril (RENITEC et ses génériques), fosinopril (FOZITEC et ses génériques), lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL et leurs génériques), périmopril (COVERSYL, COGYR et leurs génériques), quinapril (ACUITEL et ses génériques) et ramipril (TRIATEC et ses génériques).
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) : candésartan (ATACAND, KENZEN et leurs génériques), losartan (COZAAR et ses génériques) et valsartan (NISIS, TAREG et leurs génériques).

→ Traitements non-médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux pouvant être recommandés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite sont, en fonction de l'état du patient :

- L'implantation d'un défibrillateur cardiaque,
- La resynchronisation cardiaque,
- Une transplantation cardiaque ou la mise en place d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche en dernier recours, en cas d'échec thérapeutique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical demeure insuffisamment couvert dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine de première ligne (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

3. Synthèse des données

- La CT a indiqué dans son avis du 11/01/2017 vouloir disposer de données cliniques supplémentaires chez les patients au stade IV d'insuffisance cardiaque et les patients âgés de plus de 75 ans sur l'efficacité d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) (notamment mortalité totale et cardiovasculaire) et sur sa tolérance (notamment en termes d'angioœdèmes).
- Dans le cadre de la présente réévaluation, la description des résultats des données soumises se concentrera sur les données les plus pertinentes notamment au regard de la demande de la CT.

3.1 Données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a soumis les données suivantes :

- **Les résultats finaux de l'EPI** : une étude observationnelle réalisée à partir de données issues du SNDS (Système National des Données de Santé) évaluant la morbi-mortalité cardiovasculaire (critère composite regroupant décès de cause cardiovasculaire et hospitalisations en lien avec l'IC) en vie réelle des patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan). Cette étude a également évalué la mortalité toutes causes et les événements susceptibles de refléter la tolérance, notamment en lien avec les angioœdèmes, conformément à la demande précise de la CT ;
- Les résultats de nouvelles études réalisées chez des patients stabilisés hospitalisés pour décompensation aiguë d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite :
 - **Etude PIONEER-HF** : étude de phase IIIb/IV, multicentrique, randomisée (ratio 1:1), en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité du sacubitril/valsartan versus énalapril en initiation hospitalière, en termes de variation du taux de NT-proBNP chez des patients stabilisés à la suite d'une hospitalisation pour décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ;
 - **Etude TRANSITION** : étude de phase IV, prospective, multicentrique, randomisée (ratio 1:1), réalisée en ouvert, ayant inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite hospitalisés après une insuffisance cardiaque aiguë et hémodynamiquement stable, et dont l'objectif était de comparer deux modalités d'initiation du sacubitril/valsartan (soit avec initiation au cours de l'hospitalisation, soit avec initiation peu après la sortie de l'hôpital) ;
- Les résultats d'études sur le remodelage cardiaque :
 - **Etude PROVE-HF** : étude de phase IV, prospective, multicentrique, non comparative, simple-bras dont l'objectif était d'évaluer la corrélation entre la variation du taux de NT-proBNP et la modification des marqueurs du remodelage cardiaque chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ;

- **Etude EVALUATE-HF** : multicentrique, randomisée (ratio 1:1) en double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du sacubitril/valsartan versus énalapril en termes de variation de l'impédance aortique entre l'inclusion et la semaine 12 chez des patients âgés d'au moins 50 ans atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et avec des antécédents d'hypertension.

Le laboratoire a également fourni des études issues d'une **recherche bibliographique** effectuée sur PubMed afin d'identifier les nouvelles études cliniques publiées évaluant le sacubitril/valsartan dans cette indication. La recherche bibliographique a été réalisée en utilisant les critères et termes suivants :

- Mots clés : ("ENTRESTO®" OR ("sacubitril" AND "valsartan")) AND ("heart failure" OR "cardiac failure") ;
- types de publication : tous les types de publications en lien avec des études cliniques ;
- articles en anglais ou en français ;
- résumé disponible.

La recherche a été menée en deux temps : une première extraction a été effectuée le 13 septembre 2021 pour recueillir les références publiées depuis le 1er janvier 2016, suivie d'une mise à jour effectuée le 7 avril 2023 pour recueillir les références publiées depuis le 1er septembre 2021. Au total, 740 références répondaient aux critères de sélection. Dans un second temps, les éventuelles publications d'intérêt ont été sélectionnées sur la base des résumés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/05/2016)

L'efficacité d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) a été principalement appréciée, lors de sa première évaluation par la CT en date du 11/05/2016, via les résultats de l'étude PARADIGM-HF^{7,8}.

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

⁷ McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.

⁸ Le laboratoire avait également soumis : (1) l'étude PARAMOUNT de phase II comparant ENTRESTO (sacubitril/valsartan) au valsartan seul mais chez des patients atteints d'ICFEP ; (2) et l'étude TITRATION était d'évaluer la tolérance de 2 schémas de titration, un classique (atteinte de la dose cible en 6 semaines) et un accéléré (atteinte de la dose cible en 3 semaines).

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], $p = 0,005$. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Les résultats de l'essai PIONEER-HF de phase IIIb/IV seront décrits dans la section « 3.3 Synthèse des données d'utilisation ».

3.3 Synthèse des données d'utilisation

3.3.1 Résultats finaux de l'EPI

Cette étude post-inscription a été demandée par la Commission dans son avis du 11/01/2017⁹. Il s'agit d'une étude sur base de données Système National des Données de Santé (SNDS).

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal, non comparatif, de cette étude était d'évaluer à 180 jours, à 1 an et à 2 ans après initiation du traitement par ENTRESTO (sacubitril/valsartan), la morbi-mortalité cardiovasculaire (critère composite regroupant décès de cause cardiovasculaire et hospitalisations en lien avec l'IC) en vie réelle des patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) entre le 21 avril 2015 et le 31 décembre 2020.

La cohorte ENTRESTO (c-à-d, les patients recevant l'association sacubitril/valsartan) incluait des patients :

- âgés de plus de 18 ans au moment de la première délivrance du traitement à l'étude,
- avec au moins un remboursement de soins dans les 12 mois avant l'initiation du traitement à l'étude,
- répondant aux critères de sélection des populations de l'étude définis ci-dessous :
 - ensemble des patients ayant reçu au moins un remboursement d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) entre le 21 avril 2015 (début de l'ATU) et le 31 décembre 2020,
 - ensemble des patients IC identifiés via un algorithme dans le SNDS au moment de l'extraction.

Les critères de jugement étaient les suivants :

- Le critère de jugement principal était la **morbi-mortalité cardiovasculaire** (critère composite) incluant les décès de cause cardiovasculaire ET hospitalisations en lien avec l'IC, à 180 jours, 1 an et 2 ans après initiation du traitement par ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en vie réelle. Deux types d'hospitalisations en lien avec l'IC ont été considérés :
 - Les hospitalisations en lien avec l'IC, incluant les hospitalisations de jour (HDJ) et définies comme des hospitalisations en MCO ou SSR (analyse principale) ;

⁹ EPI – « Evaluation de la morbi-mortalité, de la tolérance et des consommations de soins des patients insuffisants cardiaques traités par Entresto® en vie réelle en France » (Etude n° CLCZ696BFR03), Version du 16/01/2024

- Les hospitalisations en lien avec l'IC ≥ 2 nuitées définies comme des hospitalisations en MCO dont la durée de séjour était ≥ 2 nuitées (analyse de sensibilité)¹⁰.
- Les critères de jugement secondaires étaient :
 - La morbi-mortalité toutes causes : critère composite défini comme « décès ou 1ère hospitalisation toutes causes confondues », à 180 jours, 1 an et 2 ans après initiation d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan).
 - La morbi-mortalité cardiovasculaire et toutes causes au long cours (c-à-d, pour le suivi maximum disponible) après initiation d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) ;
 - La survenue d'événements susceptibles de refléter la tolérance d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en vie réelle au cours du suivi et au regard des arrêts de traitement : hypotension, insuffisance rénale aiguë, hyperkaliémie et angioœdème ;
 - Les conditions d'utilisation d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) et parcours de soins des patients avant et après initiation d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) ;
 - Une comparaison descriptive, sur données appariées, des résultats d'efficacité et de tolérance des patients traités par ENTRESTO (sacubitril/valsartan) à ceux des patients des cohortes non exposées à 180 jours, 1 an et 2 ans, et sur la période de suivi maximale disponible.

Il est à noter qu'au moment de l'extraction des données, les causes de décès étaient disponibles jusqu'au 31 décembre 2017 seulement. La morbi-mortalité cardiovasculaire (critère composite) a donc été évaluée jusqu'au 31 décembre 2017 (du fait de l'absence de données au-delà pour la mortalité cardiovasculaire). En revanche, la mortalité toutes causes et la morbidité cardiovasculaire ont pu être évaluées jusqu'au 31 décembre 2020.

Dans un objectif comparatif, le laboratoire avait initialement construit deux cohortes de patients ayant une IC¹¹ mais ne recevant pas ENTRESTO (sacubitril/valsartan) à partir des données du SNDS : la cohorte IC-REF et la cohorte ESC (cf. Figure 1). La première n'a pas été retenue après analyse préliminaire des caractéristiques sociodémographiques et cliniques car elle apparaissait trop différente de la population recevant ENTRESTO (sacubitril/valsartan) dite cohorte ENTRESTO. La seconde a inclus des patients ayant reçu le traitement recommandé par l'*European Society of Cardiology* (ESC) en 2016 pour l'ICFer, c'est-à-dire ayant bénéficié, sur une période de 120 jours, d'au moins deux dispensations pour chacun des médicaments constituant la trithérapie recommandée : soit un IEC ou ARA II, un β -bloquant spécifique de l'IC et un anti-aldostérone. Afin d'optimiser la comparabilité, il a été décidé de restreindre la cohorte ENTRESTO pour la comparaison descriptive aux patients bénéficiant d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) et optimisés en trithérapie. De ce fait, une population trithérapie ENTRESTO (tri-ENTRESTO) a été constituée sur le même modèle que la cohorte ESC, et définie par au moins deux dispensations des médicaments ENTRESTO (sacubitril/valsartan), β -bloquant spécifique de l'IC, et un anti-aldostérone sur une période de 120 jours.

¹⁰ La définition des « hospitalisations en lien avec l'IC ≥ 2 nuitées » visait à repérer au mieux des épisodes de décompensations cardiaques, et était plus sélective que la définition des « hospitalisations en lien avec l'IC dont HDJ ». L'algorithme d'identification de ces hospitalisations est très similaire à celui relatif à l'insuffisance cardiaque aiguë développé par la CNAM pour sa cartographie des pathologies et des dépenses (Caisse nationale d'Assurance Maladie. Etude des algorithmes de définition de pathologies dans le Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Août 2015. Disponible sur : https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2014_etude-algorithmes-definition-pathologies-partie-1_cartographie.pdf), la différence portant sur des ajouts de codes diagnostics de « choc cardiogénique » et « arrêt cardiaque » avec filtre supplémentaire sur le nombre de nuitées minimum.

¹¹ La base de données SNDS ne permet pas de distinguer les patients avec ICFer et les patients avec ICFEp

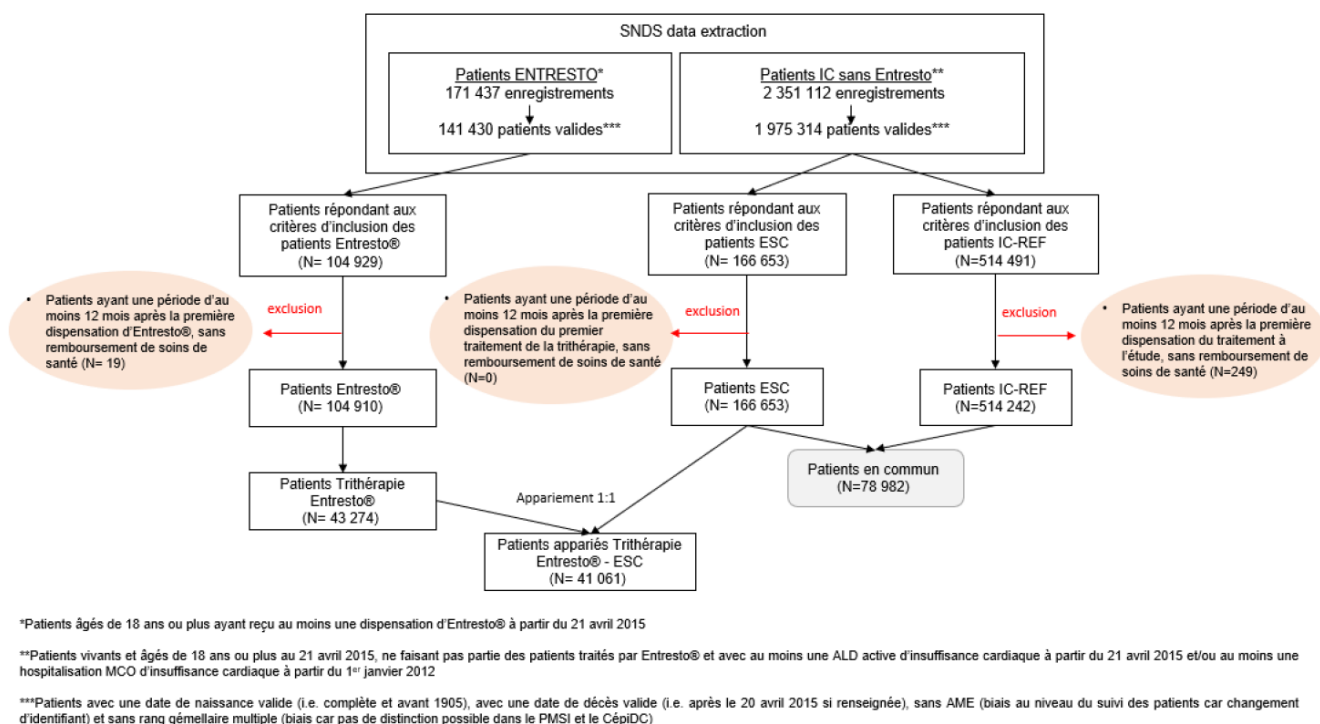


Figure 1. Identification des populations étudiées (source : rapport d'étude n°CLCZ696BFR03)

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques de la population totale et de la population de patients ENTRESTO inclus avant le 31/12/2017 étaient globalement similaires et par conséquent seules les caractéristiques cliniques de la population totale sont décrites ci-après (cf. Tableau 1).

La majorité des patients était des hommes ($n = 75\,682/104\,910$ [72,1 %]). L'âge moyen était de 70,9 (12,9) ans et plus de la moitié de l'échantillon était âgée de moins de 75 ans ($n = 60\,167/104\,910$ [57,4 %]). Une très large majorité de la population ENTRESTO avait au moins un antécédent médical ou chirurgical d'intérêt sur une période de 3 ans avant l'inclusion ($n = 91\,285/104\,910$ [87 %]).

Près d'un cinquième des patients n'avait pas d'antécédent de traitement par IEC et ARA-II sur une période de 6 mois avant l'inclusion ($n = 21\,459/104\,910$ [20,5 %]). Ceci représente un usage hors du cadre du remboursement recommandé par la Commission de la transparence de l'ordre de 20,5 % sur la période 2015-2020.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients ENTRESTO et de la cohorte ESC à l'inclusion - Etude EPI ENTRESTO

Caractéristiques	Patients ENTRESTO – population totale N = 104 910	Patients ENTRESTO - inclus avant le 31/12/2017 N = 25 942
Sexe, n (%)		
Homme	75 682 (72,1 %)	19 380 (74,7 %)
Femme	29 228 (27,9 %)	6 562 (25,3 %)
Âge, années		
Moyenne (ET)	70,9 (12,9)	69,9 (12,7 %)
Médiane (Q1 - Q3)	72,0 (63,0 - 81,0)	71,0 (62,0 - 80,0)

Min - Max	18,0 - 105,0	18,0 - 101,0
< 75 ans, n (%)	60 167 (57,4 %)	15 547 (59,9 %)
≥ 75 ans, n (%)	44 743 (42,6 %)	10 395 (40,1 %)

Antécédents médicaux et chirurgicaux évalués sur une période de 3 ans avant l'inclusion, n (%)

Patients avec au moins un antécédent médical ou chirurgical d'intérêt	91 285 (87,0 %)	23 349 (90,0 %)
Pose d'un pacemaker multi site et/ou d'un défibrillateur	25 301 (24,1 %)	8 673 (33,4 %)
Maladie coronarienne (incluant angine de poitrine, infarctus du myocarde et autres cardiomyopathies ischémiques aiguës)	61 794 (58,9 %)	15 875 (61,2 %)
Accident vasculaire cérébral (AVC)	11 091 (10,6 %)	2 752 (10,6 %)
Arythmie atriale	41 409 (39,5 %)	10 943 (42,2 %)
Patients avec au moins un facteur de risque cardio-vasculaire	99 566 (94,9 %)	25 154 (97,0 %)
Diabète	33 448 (31,9 %)	8 633 (33,3 %)
Hypertension artérielle	97 992 (93,4 %)	24 918 (96,1 %)

Antécédents d'hospitalisations en lien avec l'insuffisance cardiaque dans l'année avant l'inclusion*, n (%)

Patients avec le nombre suivant d'hospitalisations en lien avec l'IC ≥ 2 nuitées		
Aucune hospitalisation	67 739 (64,6 %)	15 461 (59,6 %)
1 hospitalisation	26 425 (25,2 %)	6 810 (26,3 %)
≥ 2 hospitalisations	10 746 (10,2 %)	3 671 (14,2 %)

Antécédents médicamenteux évalués sur une période de 6 mois avant l'inclusion, n (%)

Patients sans antécédent de traitement par IEC et ARAII	21 459 (20,5 %)	4 084 (15,7 %)
---	-----------------	----------------

Données d'efficacité

→ Critère de jugement principal

La morbi-mortalité cardiovasculaire sur population ENTRESTO (décès de cause cardio-vasculaire ou première hospitalisation en lien avec l'IC) a été évaluée jusqu'au 31 décembre 2017 en incluant 25 942 patients du fait de la disponibilité des données CépiDc uniquement jusqu'à cette date. Par ailleurs, ne seront présentés ci-après que les résultats utilisant la définition retenue en analyse principale pour les hospitalisations, c'est-à-dire celles en lien avec l'IC, incluant les hospitalisations de jour (HDJ) et définies comme des hospitalisations en MCO ou SSR (Tableau 2 et Figure 2).

La morbi-mortalité cardiovasculaire (critère composite) augmentait au fil des mois pour atteindre, en fin de suivi (jusqu'au 31/12/2017), un taux de 55,9 % (46 % ; 66,3 %). La médiane a été estimée à 25,1 (24 ; NA) mois. Concernant les composantes du critère principal, l'estimation du taux de mortalité cardiovasculaire était de 15,9 % (11,2 % ; 22,2 %) et la morbidité cardiovasculaire était de 51,6 % (41,5 % ; 62,6 %).

Tableau 2. Morbi-mortalité cardiovasculaire jusqu'au 31/12/2017 chez les patients ENTRESTO® - Etude EPI ENTRESTO

Critère	Effectif ayant le critère évaluable	Estimation de la proportion de patients ayant le critère				Durée médiane de survenue du critère (IC95%)
		A 6 mois	A 12 mois	A 24 mois	Sur l'ensemble du suivi	
Morbi-mortalité cardiovasculaire jusqu'au 31/12/2017 évaluée chez les patients ENTRESTO						
Avec hospitalisations en lien avec l'IC dont HDJ	N = 25 883					25,1 (24,0 ; NA)
Nombre de patients censurés, n		6 147	11 610	18 037	18 070	
Nombre de patients avec le critère, n		5 953	7 238	7 810	7 813	
Estimation du taux de patients ayant le critère, % [IC95%]		25,6% [25,1% ; 26,2%]	34,3% [33,6% ; 34,9%]	47,3% [43,2% ; 51,6%]	55,9% [46,0% ; 66,3%]	

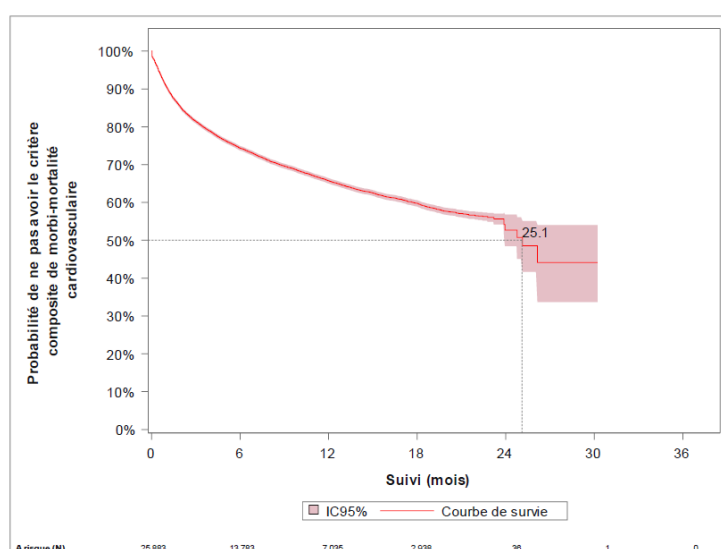


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier pour la survenue de la morbi-mortalité cardiovasculaire (Délai sans survenue d'un décès cardiovasculaire ou d'une hospitalisation en lien avec l'IC dont HDJ jusqu'au 31 décembre 2017) jusqu'au 31/12/2017 chez les patients Entresto (source : rapport d'étude n°CLCZ696BFR03 – Figure 7)

A titre informatif, le laboratoire a également réalisé des analyses en sous-groupes en fonction de l'âge (patients de moins de 75 ans vs patients de 75 ans et plus) mais utilisant la définition des hospitalisations retenue en analyse de sensibilité (c-à-d, en lien avec l'IC ≥ 2 nuitées définies comme des hospitalisations en MCO dont la durée de séjour était ≥ 2 nuitées). Brièvement, le risque d'événement était accru chez les personnes de 75 ans et plus par rapport à celles de moins de 75 ans (cf. section annexe « Etude Post-Inscription (EPI) 6.1 »).

➔ Critères de jugement secondaires

La morbi-mortalité toutes causes (critère composite) augmentait au fil des mois pour atteindre, en fin de suivi (jusqu'au 31/12/2020), un taux de 72,1 % (71,2 % ; 73 %). La médiane a été estimée à 22,3 (22 ; 22,7) mois. Concernant les composantes du critère, l'estimation du taux de mortalité toutes causes était de 40,5 % (39,1 % ; 42 %) et la morbidité toutes causes était de 69 % (68,1 % ; 70 %).

Les différences de caractéristiques entre les cohortes tri-ENTRESTO et ESC, même après utilisation d'un score de propension, n'ont pas permis de procéder à une comparaison formelle (cf. section annexe « Etude Post-Inscription (EPI) 6.1 »). Les patients traités par ENTRESTO depuis 2015 provenaient de l'ATU et présentaient un état clinique plus sévère. A titre informatif, les courbes sont présentées en annexe (cf. section annexe « Etude Post-Inscription (EPI) 6.1 »)

Profil de tolérance

Les événements considérés susceptibles de refléter la tolérance ont été pris en compte uniquement à l'occasion d'hospitalisations, puisque seuls identifiables dans le SNDS. Les hospitalisations avec un événement de tolérance d'intérêt ont été évaluées depuis l'initiation d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) jusqu'à la fin de suivi (décès ou 31 décembre 2020), sans restriction sur une exposition minimum à ENTRESTO (sacubitril/valsartan).

Les hospitalisations d'intérêt étaient celles au cours desquelles une hypotension, une insuffisance rénale aiguë, une hyperkaliémie, et un angioedème ont été remontés / enregistrés. Les résultats de ces analyses sont détaillés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Hospitalisations avec un événement de tolérance d'intérêt chez les patients ENTRESTO - Etude EPI ENTRESTO

Hospitalisations avec un événement de tolérance d'intérêt évaluées sur la période totale de suivi	Patients ENTRESTO (N = 104 910)
Patients ayant au moins une hospitalisation avec un événement de tolérance d'intérêt	20 624 (19,7 %)
Hospitalisation avec une hypotension	6 826 (6,5 %)
Hospitalisation avec une insuffisance rénale aiguë	11 320 (10,8 %)
Hospitalisation avec une hyperkaliémie	9 850 (9,4 %)
Hospitalisation avec un angioedème	42 (0,0 %)
Hospitalisations avec un événement de tolérance d'intérêt évaluées de manière concomitante à un arrêt définitif	Patients avec un arrêt définitif d'ENTRESTO (N = 19 561)
Patients ayant au moins une hospitalisation avec un événement de tolérance d'intérêt concomitante à un arrêt définitif de traitement	3 408 (17,4 %)
Hospitalisation avec une hypotension concomitante à un arrêt définitif de traitement	1 014 (5,2 %)
Hospitalisation avec une insuffisance rénale aiguë concomitante à un arrêt définitif de traitement	1 941 (9,9 %)
Hospitalisation avec une hyperkaliémie concomitante à un arrêt définitif de traitement	1 324 (6,8 %)
Hospitalisation avec un angioedème concomitante à un arrêt définitif de traitement	8 (0,0 %)

Près d'un patient ENTRESTO sur cinq (n = 20 624/104 910 [19,7 %]) a présenté au moins une hospitalisation avec un événement de tolérance d'intérêt pendant la période de suivi. L'insuffisance rénale aiguë était l'événement le plus fréquent (n = 11 320/104 910 [10,8 %]) suivi des hyperkaliémies (n = 9 850/104 910 [9,4 %]) et des hypotensions (n = 6 826/104 910 [6,5 %]). Des résultats similaires ont été observés chez les patients avec un arrêt définitif d'ENTRESTO.

S'agissant des angioedèmes, cet événement a été rapporté chez 42 patients parmi les 104 910 de la cohorte ENTRESTO (soit 0,04 % de la population). Il était présent chez 8 patients sur 19 561 patients avec un arrêt définitif d'ENTRESTO (soit 0,04 % de la population).

3.3.2 Etudes PIONEER-HF et TRANSITION : données en initiation hospitalière

3.3.2.1 Etude PIONEER-HF

PIONEER-HF est une étude de phase IIIb/IV, multicentrique, randomisée (ratio 1:1), en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité du sacubitril/valsartan versus énalapril en initiation hospitalière, en termes de variation du taux de NT-proBNP chez des patients stabilisés à la suite d'une hospitalisation pour décompensation aiguë d'une ICFEr. Conduite dans 170 centres aux Etats-Unis, elle a démarré le 28/04/2016 et l'extraction des données pour l'analyse principale a été effectuée le 24/07/2018. Un descriptif plus complet de l'étude est disponible en annexe (cf. section 6.2).

Au total, 887 patients ont été randomisés, dont 443 patients dans le groupe sacubitril/valsartan et 444 dans le groupe énalapril. Respectivement 439 patients (99,1 %) du groupe sacubitril/valsartan et 436 patients (98,2 %) du groupe énalapril ont reçu au moins une dose de traitement. Dans le groupe sacubitril/valsartan, 91 (20,5 %) patients avaient arrêté prématurément l'étude au cours de la période en double aveugle et 32 (7,2 %) au cours de la période en ouvert. Dans le groupe énalapril, ces chiffres étaient respectivement de 96 (21,6 %) et 20 (4,5 %). Dans les deux groupes, ainsi que dans les deux périodes de l'étude, les motifs d'arrêt de l'étude les plus fréquents étaient la survenue d'événement indésirable et la décision du patient. Un tableau résumant les caractéristiques des patients est disponible en annexe (Cf. section 6.2).

Efficacité

Sur le critère de jugement principal, la variation proportionnelle moyenne du taux de NT-proBNP au cours du temps (moyenne des données aux semaines 4 et 8) par rapport à l'inclusion, la moyenne géométrique du ratio entre le taux de NT-proBNP à l'inclusion et la semaine 4 et 8 était de 0,5333 (0,4890 ; 0,5816) dans le groupe sacubitril/valsartan contre 0,7466 (0,6842 ; 0,8147) dans le groupe énalapril (cf. Tableau 4). Ainsi, le ratio des moyennes géométriques entre les groupes était de 0,7143 (0,6315 ; 0,8080), soit une différence significative entre les groupes de 28,6 % ($p < 0,0001$) en faveur de l'association sacubitril/valsartan.

Tableau 4. Résultats sur le critère principal de variation proportionnelle moyenne du taux de NT-proBNP au cours du temps par rapport à l'inclusion (population FAS) – Etude PIONEER-HF

	Période en double aveugle	
	Groupe énalapril N = 441	Groupe sacubitril/valsartan N = 440
Patients avec au moins une mesure à l'inclusion ainsi qu'à la semaine 4 ou la semaine 8	374 (84,8 %)	379 (86,1 %)
Moyenne géométrique du ratio entre le taux de NT-proBNP entre l'inclusion et la semaine 4 et 8 (IC95%)	0,7466 (0,6842 ; 0,8147)	0,5333 (0,4890 ; 0,5816)
Ratio des moyennes géométriques entre les groupes (IC95% - p-value)	0,7143 (0,6315 ; 0,8080) <0,0001	

Source : table 11-1 du rapport de l'étude clinique.

La variation du taux de NT-proBNP au cours du temps dans chacun des groupes est présentée dans la Figure 3. A la semaine 12, les taux de NT-proBNP des groupes sacubitril/valsartan et énalapril se rejoignent.

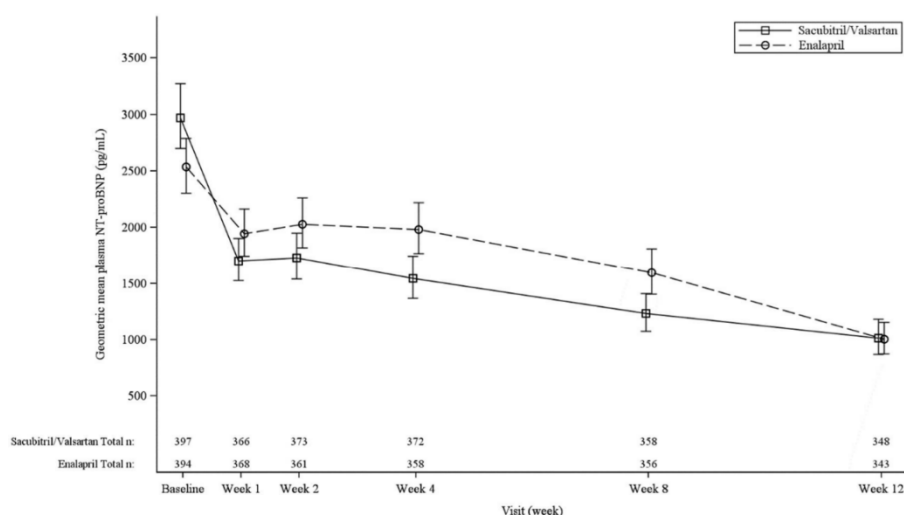


Figure 3. Variation du taux de NT-proBNP au cours du temps (population FAS) – Etude PIONEER (source : Figure 11-1 du rapport de l'étude clinique)

A titre informatif, la mortalité toutes causes était un critère exploratoire et aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence (HR = 0,66 [0,3 ; 1,48]) entre le groupe sacubitril/valsartan (10/440 [2,3 %]) et le groupe énalapril (15/441 [3,4 %]).

Tolérance

Au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle, 66 (15 %) patients ont rapporté au moins un événement d'hypotension symptomatique dans le groupe sacubitril/valsartan contre 56 (12,7 %) patients dans le groupe énalapril (Tableau 5). Ainsi, aucune différence notable entre les groupes n'a pu être mise en évidence (RR = 1,18 [0,85 ; 1,64]).

En ce qui concerne l'hyperkaliémie, 51 (11,6 %) patients du groupe sacubitril/valsartan et 41 (9,3 %) des patients du groupe énalapril ont rapporté au moins un EI de ce type. Aucune différence significative entre les groupes n'a pu être mise en évidence (RR = 1,25, [0,84 ; 1,84]).

Enfin, les résultats de tolérance ont montré une différence en faveur du groupe sacubitril/valsartan en termes d'incidence des angioedèmes avec un seul patient (0,2 %) concerné dans le groupe sacubitril/valsartan contre 11 (9,3 %) patients dans le groupe énalapril (RR = 0,09 [0,01 ; 0,70]). **Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes concernant les angioedèmes confirmés par comité indépendant (RR = 0,17 [0,02 ; 1,38]).**

Tableau 5. Incidence de l'hypotension symptomatique, de l'hyperkaliémie et de l'angioedème au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle (population FAS) – Etude PIONEER-HF

	Période en double aveugle	
	Groupe énalapril N = 441	Groupe sacubitril/valsartan N = 440
Incidence de l'hypotension symptomatique au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle		
Incidence de l'hypotension symptomatique, n (%)	56 (12,7 %)	66 (15 %)
Risque relatif (IC95%)	1,18 (0,85 ; 1,64)	
Incidence de l'hyperkaliémie au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle		
Incidence de l'hyperkaliémie, n (%)	41 (9,3 %)	51 (11,6 %)
Risque relatif (IC95%)	1.25 (0.84 ; 1.84)	

	Période en double aveugle	
	Groupe énalapril N = 441	Groupe sacubitril/valsartan N = 440
Incidence de l'angioedème au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle		
Incidence de l'angioedème, n (%)	11 (2,5 %)	1 (0,2 %)
Risque relatif (IC95%)	0,09 (0,01 ; 0,70)	
Incidence des angioedèmes confirmés par comité indépendant, n (%)	6 (1,4 %)	1 (0,2 %)
Risque relatif (IC95%)	0,17 (0,02 ; 1,38)	

Source : table 12-9 du rapport de l'étude clinique.

3.3.2.2 Etude TRANSITION

TRANSITION est une étude de phase IV, prospective, multicentrique, randomisée réalisée en ouvert ayant inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite hospitalisés après une insuffisance cardiaque aiguë et hémodynamiquement stables. L'objectif de cette étude était de comparer deux modalités d'initiation du sacubitril/valsartan ; soit une initiation au cours de l'hospitalisation (groupe hospitalisation), soit une initiation peu après la sortie d'hospitalisation (groupe post-hospitalisation). Les patients étaient randomisés (ratio 1:1) dans l'un des deux groupes avec une stratification selon les traitements reçus avant l'admission à l'hôpital : au moins une dose d'IEC reçue, au moins une dose d'ARA II reçue ou naïfs d'IEC et ARA II (i.e. aucune dose reçue pendant les 4 semaines précédant l'hospitalisation).

Compte-tenu de son objectif et de l'absence de comparateur thérapeutique pertinent, les résultats d'efficacité de l'étude TRANSITION sont rapportés en annexe (Cf. section 6.3). A titre informatif, la mortalité toutes causes était rapportée sans mettre en évidence une différence statistiquement significative (RR = 1,30 [0,58 ; 2,94]) entre le groupe hospitalisation (13/495 [2,6 %]) et le groupe post-hospitalisation (10/496 [2 %]).

En termes de tolérance, au cours des 10 semaines de traitement, aucune différence statistiquement n'a pu être mise en évidence entre les groupes hospitalisation (n = 495) et post-hospitalisation (n = 496)¹² notamment sur les événements indésirables les plus fréquents : hyperkaliémie (n = 112/991 [11,3 %]), hypotension (n = 110/991 [11,1 %]) et insuffisance cardiaque (n = 77/991 [7,8 %]). **S'agissant des angioedèmes, deux cas ont été rapportés dans le groupe hospitalisation (n = 2/495 [0,4 %]) contre un cas dans le groupe post-hospitalisation (n = 1/496 [0,2 %]).**

3.3.3 Etudes PROVE-HF et EVALUATE-HF : données spécifiques sur le remodelage cardiaque

3.3.3.1 Etude PROVE-HF

PROVE-HF est une étude de phase IV, prospective, multicentrique, non comparative, simple-bras dont l'objectif était d'évaluer la corrélation entre la variation du taux de NT-proBNP et la modification des

¹² Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bøhmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, A L Buraiki J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noè A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019 Aug;21(8):998-1007. doi: 10.1002/ehf.1498. Epub 2019 May 27. PMID: 31134724. *Supplementary Table 1. Most common adverse events (≥2% of patients in any group), during the 10-week treatment period regardless of study drug relationship*

marqueurs du remodelage cardiaque (index du volume ventriculaire gauche de fin de systole et de diastole, FEVG, index du volume auriculaire gauche) chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite après 12 mois de traitement par sacubitril/valsartan à la dose cible de 97/103 mg deux fois par jour.

Compte-tenu de son objectif et de l'absence de comparateur thérapeutique pertinent, les résultats d'efficacité de l'étude PROVE-HF sont rapportés en annexe (Cf. section 6.4).

En termes de la tolérance, au cours des 12 mois de traitement, les événements indésirables les plus fréquents : l'hypotension (n = 140/794 [17,6 %]), les vertiges (n = 133/794 [16,8 %]), l'hyperkaliémie (n = 105/794 [13,2 %]), la dégradation de la fonction rénale¹³ (n = 98/794 [12,3 %]). **S'agissant des angioedèmes, deux cas ont été rapportés (n = 2/791 [0,3 %]).**

3.3.3.2 Etude EVALUATE-HF

EVALUATE-HF est une étude de phase IV multicentrique, randomisée (ratio 1:1) en double aveugle, en groupes parallèles, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du sacubitril/valsartan versus énalapril en termes de variation de l'impédance aortique entre l'inclusion et la semaine 12 chez des patients âgés d'au moins 50 ans atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et avec des antécédents d'hypertension.

Compte-tenu de son objectif, les résultats d'efficacité de l'étude EVALUATE-HF sont rapportés en annexe (Cf. section 6.5).

En termes de la tolérance, au cours des 12 semaines de traitement, aucune différence de risque entre les groupes sacubitril/valsartan et énalapril n'a été mise en évidence pour les événements indésirables les plus fréquents : l'hyperkaliémie (n = 37/231 [16 %] vs n = 30/233 [12,9 %] ; RR = 1,24 [0,80 ; 1,94]), la dégradation de la fonction rénale¹³ (n = 12/231 [5,2 %] vs n = 14/233 [6 %] ; RR = 0,86 [0,41 ; 1,83]) et l'hypotension (n = 9/231 [3,9 %] vs n = 4/233 [1,7 %] ; RR = 2,27 [0,71 ; 7,27]). **S'agissant des angioedèmes, aucun cas n'a été rapporté dans le groupe sacubitril/valsartan contre 1 cas (n = 1/233 [0,4 %]) dans le groupe énalapril.**

3.3.4 Données issues de littérature

Dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire a soumis plusieurs études qui sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 6). **Si plusieurs interventions ou situations cliniques sont considérées dans un article, sauf mention contraire, seuls les résultats (efficacité et tolérance) de l'intervention ENTRESTO (sacubitril/valsartan) dans le cadre du traitement de l'ICFEr sont rapportés.**

¹³ Définition retenue : diminution du débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 35 % par rapport à la valeur initiale à l'inclusion, ou augmentation de la créatinine $\geq 0,5$ mg/dL par rapport à la valeur initiale à l'inclusion et diminution du débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 25 % par rapport à la valeur initiale à l'inclusion lors d'une visite donnée.

Les études de Wang *et al.*¹⁴, Spannella *et al.*¹⁵, Jiménez-Blanco Bravo *et al.*¹⁶ et Vader *et al.*¹⁷ ne seront pas décrites dans le cadre de cet avis puisqu'elles ne répondent pas à la demande formulée par la CT en termes d'efficacité et de tolérance.

L'étude de Teo *et al.*¹⁸ ne sera pas décrite car elle compare l'association sacubitril/valsartan aux ISGLT2 et non aux IEC/ARA-II.

Les études chez les patients présentant des comorbidités notamment dans les cas de diabète^{19,20,21,22} ou d'insuffisance rénale^{23,24,25,26,27} ne seront pas présentées dans le présent avis. Il s'agit majoritairement de sous-analyses des études cliniques déjà présentées. De même, la méta-analyse de Zhou *et al.*²⁸ ne sera pas détaillée car elle se concentre sur des patients en post-infarctus.

Les sous-analyses de l'étude PARADIGM-HF en termes de tolérance renseignant sur la démence²⁹, l'hypotension³⁰, des arrêts temporaires et définitifs³¹ et la dégradation de la fonction rénale³² ne seront pas décrites dans cet avis.

¹⁴ Wang R, Ye H, Ma L, Wei J, Wang Y, Zhang X, Wang L. Effect of Sacubitril/Valsartan on Reducing the Risk of Arrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 1;9:890481. doi: 10.3389/fcvm.2022.890481. PMID: 35859597; PMCID: PMC9289747.

¹⁵ Spannella F, Giuliotti F, Filipponi A, Sarzani R. Effect of sacubitril/valsartan on renal function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *ESC Heart Fail.* 2020 Dec;7(6):3487-3496. doi: 10.1002/ehf2.13002. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32960491; PMCID: PMC7754726.

¹⁶ Jiménez-Blanco Bravo M, Valle A, Gayán Ordás J, Del Prado Díaz S, Cordero Pereda D, Morillas Climent H, Bascompte Claret R, Seller Moya J, Zamorano Gómez JL, Alonso Salinas GL. Safety and Efficacy of the Combination of Sacubitril/Valsartan and SGLT2i in HFrEF Patients (SECSI Registry). *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021 Nov 1;78(5):e662-e668. doi: 10.1097/FJC.0000000000001111. PMID: 34321396.

¹⁷ Vader JM, Givertz MM, Starling RC, McNulty SE, Anstrom KJ, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, Mann DL; LIFE Investigators. Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure: Analysis of the LIFE Trial Run-In. *JACC Heart Fail.* 2022 Jul;10(7):449-456. doi: 10.1016/j.jchf.2022.04.013. PMID: 35772853.

¹⁸ Teo, Y.N., Teo, Y.H., Syn, N.L. et al. Comparing Sacubitril/Valsartan Against Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Drug Investig* 42, 1–16 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01098-3>

¹⁹ Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016 Jan;9(1):e002560.

²⁰ Khan MS, Felker M, Piña IL, et al. Reverse Cardiac Remodeling Following Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021 Feb;9(2):137-145.

²¹ Witte KK, Wachter R, Senni M, et al. Influence of diabetes on sacubitril/valsartan titration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure. *ESC Heart Fail.* 2023;10(1):80-89.

²² Wang R, Ye H, Zhao Y, et al. Effect of sacubitril/valsartan and ACEI/ARB on glycaemia and the development of diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Med.* 2022;20(1):487.

²³ Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018 Jun;6(6):489-498.

²⁴ Judge PK, Haynes R. Natriuretic Peptides and Neprilysin inhibition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021 Jan;30(1):123-130.

²⁵ Tersalvi G, Dauw J, Martens P, et al. Impact of Sacubitril-Valsartan on Markers of Glomerular Function. *Curr Heart Fail Rep.* 2020 Aug;17(4):145-152

²⁶ Nicolas J, Claessen B, Mehran R, et al. Implications of Kidney Disease in the Cardiac Patient. *Interv Cardiol Clin.* 2020 Jul;9(3):265-278

²⁷ Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(5):445-452.

²⁸ Zhou X, Zhu H, Zheng Y, Tan X, Tong X. A systematic review and meta-analysis of sacubitril-valsartan in the treatment of ventricular remodeling in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 11;9:953948. doi: 10.3389/fcvm.2022.953948. PMID: 36304540; PMCID: PMC9592716.

²⁹ Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017 Jan;19(1):129-137.

³⁰ Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018 Jun;6(6):489-498.

³¹ Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Associated With Hypotensive Episodes Among Heart Failure Patients Receiving Sacubitril/Valsartan or Enalapril: The PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2018 Apr;11(4):e004745.

³² Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jul;6(7):547-554.

Tableau 6. Tableau récapitulatif des articles soumis en termes d'efficacité et de tolérance

Etude	Description	Caractéristiques des patients (âge / NYHA) Résultats efficacité (mortalité toutes causes / mortalité cardiovasculaire [CV]) Résultats tolérance (angioédèmes)
Nielsen et al.^{33*} 2020	– Revue systématique (jusqu'à 10/2019) avec méta-analyse : 46 essais cliniques randomisés – Intervention : sacubitril/valsartan – Comparateurs : IEC / ARA-II / soins habituels – Évènements d'intérêt : • Principal : mortalité toutes causes / évènements indésirables (EI) graves • Secondaires : infarctus du myocarde / qualité de vie / EI non graves / hospitalisations • Exploratoire : mortalité CV	– Âge moyen patients ENTRESTO de 66,1 (9,8) ans vs 66 (9,7) ans dans le bras contrôle (n = 9433 participants ; 46 essais) – Deux tiers de patients NYHA II (n = 5558/8735 [66,7 %]), un quart de NYHA III (2205/8735 [26,5 %]) et une faible proportion de NYHA IV (n = 257/8735 [3,1 %]) (n = 26 essais) – Mortalité toutes causes : $RR = 0,86$ (0,79 ; 0,94) (n = 7 essais ; $I^2 = 0\%$, $p = 0,84$) : • Groupe ENTRESTO : n = 745/5382 (13,8 %) • Groupe contrôle : n = 874/5412 (16,1 %) – Mortalité CV : non-calculée car un seul essai retenu – Angioédèmes : $RR = 1,01$ (0,27 ; 3,72) • Groupe ENTRESTO : n = 4/4352 (0,1 %) • Groupe contrôle : n = 4/4381 (0,1 %)
Gao et al.^{34*} 2022	– Revue systématique (de 01/1964 jusqu'à 06/2022) avec méta-analyse : 34 essais cliniques randomisés – Intervention : sacubitril/valsartan – Comparateurs : placebo / traitement standard / autres traitements – Évènements d'intérêt : • Efficacité : mortalité toutes causes / mortalité cardio-vasculaire / hospitalisation / qualité de vie / amélioration du statut NYHA • Paramètres écho-cardiographiques : fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) / volume de l'oreillette gauche indexé (VOGi) / diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) / Rapport E/E' • Arythmies : auriculaire (fibrillation et/ou flutter) et ventriculaire (fibrillation et/ou tachycardie) • Évènements indésirables (EI) graves : hypotension, dégradation de la fonction rénale, hyperkaliémie et angioédèmes. • Biomarqueurs sanguins : NT-proBNP	– Etendue de l'âge moyen dans les études : • Groupe ENTRESTO : 53 à 74,4 ans • Groupe contrôle : 55 à 75,9 ans – Classification NYHA : données non rapportées – Mortalité toutes causes : $RR = 0,85$ (0,78 ; 0,93) (n = 10 essais ; $I^2 = 0\%$, $p = 0,94$) – Mortalité CV : $RR = 0,81$ (0,73 ; 0,9) (n = 5 essais ; $I^2 = 0\%$, $p = 0,53$) – Angioédèmes (tout type d'IC) : $RR = 1,29$ (0,67 ; 2,5) (n = 8 études ; $I^2 = 23,7\%$, $p = 0,44$)
Aimo et al.^{35*} 2020	– Revue systématique (jusqu'au 25/09/2025) avec méta-analyse en réseau : 6 essais cliniques randomisés – Interventions : sacubitril/valsartan / véricigat / dapagliflozine / empagliflozine	– Un seul essai retenu (PARADIGM-HF) pour l'intervention sacubitril/valsartan (n = 4187) versus énalapril (n = 4212) – Cf. avis CT du 11/05/2016 – Âge moyen :

³³ Nielsen EE, Feinberg JB, Bu F, Hecht Olsen M, Raymond I, Steensgaard-Hansen F, et al. Beneficial and harmful effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Open Heart. 2020;7:e001294. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001294>

³⁴ Gao, J., Zhao, C., Zhang, WZ. et al. Efficacy and safety profile of angiotensin receptor neprilysin inhibitors in the management of heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev 28, 905–923 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10273-3>

³⁵ Aimo, A., Pateras, K., Stamatelopoulos, K. et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cardiovasc Drugs Ther 35, 1067–1076 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07099-2>

	– Comparateur : traitement standard – Évènements d'intérêt : • Principal : mortalité CV ou hospitalisation pour IC • Secondaires : mortalité CV / Hospitalisation pour IC	• Groupe ENTRESTO : 63,8 (11,5) ans • Groupe énalapril : 63,8 (11,3) ans – Classification NYHA : près de 70 % de patients NYHA II, 25 % de NYHA III et moins de 1 % de NYHA IV. – Mortalité toutes causes : aucune donnée disponible – Mortalité CV : $RR = 0,79$ (0,71 ; 0,88) (1 seul essai PARADIGM-HF) • Groupe ENTRESTO : n = 558/4187 (13,3 %) • Groupe énalapril : n = 693/4212 (16,5 %) – Angioedèmes : pas de mention dans l'article mais résultats de PARADIGM-HF • Groupe ENTRESTO : n = 10/4187 (0,2 %) • Groupe énalapril : n = 5/4212 (0,1 %)
Charuel et al.^{36*} 2021	– Revue systématique (jusqu'au 17/10/2019) avec méta-analyse en réseau : 5 essais cliniques randomisés – Intervention : sacubitril/valsartan – Comparateurs : placebo / énalapril / valsartan – Évènements d'intérêt : • Principaux : - Efficacité : mortalité toutes causes - Tolérance : hypotension / angioedèmes / hyperkaliémie / insuffisance rénale. • Secondaires : - Efficacité : mortalité CV / hospitalisation pour IC / hospitalisation toutes causes / hospitalisation pour cause CV	– Parmi les cinq essais, seuls trois sont dans l'ICFeR (PARADIGM-HF, PIONEER-HF et EVALUATE-HF) – Pas de description de l'âge des patients ou du statut NYHA par les auteurs – Mortalité toutes causes : $RR = 0,85$ (0,78 ; 0,93) (n = 2 études ; $I^2 = 23,7$ %, p = 0,54) • Groupe ENTRESTO : n = 721/4627 (15,6 %) • Groupe énalapril : n = 850/4653 (18,3 %) – Mortalité CV : pas de résultats rapportés – Angioedèmes : $RR = 2,05$ (1,04 ; 4,03) (n = 3 études ; $I^2 = 11$ %, p = 0,32) • Groupe ENTRESTO : n = 25/4858 (0,5 %) • Groupe énalapril : n = 12/4886 (0,25 %)
Li et al.^{37*} 2017	– Méta-analyse (de 04/2010 jusqu'au 05/2017) avec méta-analyse : 6 essais cliniques randomisés – Intervention : sacubitril/valsartan – Comparateurs : placebo / énalapril / valsartan / olméstaran – Évènements d'intérêt : • Tout événement indésirable • Événement indésirable grave • Arrêt de traitement à cause d'un événement indésirable • Mortalité • Angioedèmes • Hypotension • Hyperkaliémie • Dysfonction rénale • Autres événements indésirables	– Les auteurs n'ont pas décrit en détail l'âge des patients inclus dans la méta-analyse. Il s'agissait d'une population adulte (18 ans et plus) atteinte d'IC – Aucune description du statut NYHA des participants n'est disponible – Mortalité toutes causes (tout type d'IC) : $RR = 0,85$ (0,78 ; 0,94) (n = 3 études ; $I^2 = 0$ %, p = 02 ; poids de PARADIGM-HF⁷ : 99,5 %) • Groupe ENTRESTO : n = 713/4565 (15,6 %) • Groupe IEC/ARA-II : n = 839/4589 (18,3 %) – Mortalité CV : aucune donnée disponible – Angioedèmes (tout type d'IC) : $RR = 1,93$ (1,02 ; 3,68) (n = 5 études ; $I^2 = 0$ %, p = 0,68) • Groupe ENTRESTO : n = 26/4707 (0,55 %)

³⁶ Charuel E, Menini T, Bedhomme S, Pereira B, Piñol-Domenech N, Bouchant S, Boussageon R, Bœuf-Gibot S, Vaillant-Roussel H. Benefits and adverse effects of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res Perspect. 2021 Oct;9(5):e00844. doi: 10.1002/prp2.844. PMID: 34617669; PMCID: PMC8495680.

³⁷ Li B, Zhao Y, Yin B, Helian M, Wang X, Chen F, Zhang H, Sun H, Meng B, An F. Safety of the neprilysin/renin-angiotensin system inhibitor LCZ696. Oncotarget. 2017 May 31;8(47):83323-83333. doi: 10.18632/oncotarget.18312. PMID: 29137346; PMCID: PMC5669972.

		Groupe IEC/ARA-II : n = 13/4732 (0,27 %)
Zheng et al.^{38*} 2021	- Revue systématique (de 2000 jusqu'à 2020) avec métaanalyse : 10 études (5 essais cliniques randomisés + 5 études observationnelles) - Sur les 5 essais cliniques, 3 sont spécifiquement dans l'ICFEr - Toutes les études observationnelles sont dans l'ICFEr - Intervention : sacubitril/valsartan - Comparateurs : énalapril / valsartan / non-ARNI - Évènements d'intérêt : - Paramètres vitaux : pression artérielle systolique (PAS) / pression artérielle diastolique (PAD) / fréquence cardiaque (FC) - Paramètres électrocardiographiques : fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) / Dimension télésystolique du ventricule gauche (LVESD) / Dimension télédiastolique du ventricule gauche (LVEDD) / taille de l'oreillette gauche / rapport E/A - Biomarqueurs : NT-proBNP - Tolérance : mortalité toutes causes / mortalité CV / angiœdèmes / hyperkaliémie / hypotension symptomatique / dysfonction rénale	- Etendue de l'âge moyen : - Essais cliniques : de 62,6 (11,2) ans à 72,7 (8,4) ans - Etudes observationnelles : de 65,4 (11,3) ans à 70 (10) ans. - Aucune description du statut NYHA des participants n'est disponible - Mortalité toutes causes (tout type d'IC) : OR = 0,97 (0,82 ; 1,14) (n = 3 études ; I² = 0 %, p = 0,69 ; poids de l'étude Salomon et al., 2019 [PARAGON-HF] de 91,9 % dans l'ICFEp) - Groupe ENTRESTO : n = 344/2616 (13,1 %) - Groupe IEC/ARA-II : n = 351/2599 (13,5 %) - Mortalité CV : résultat non-présenté car il ne reposait que sur Salomon 2019 et al. [PARAGON-HF] dans l'ICFEp - Angiœdèmes : résultat non-présenté car il ne reposait que sur l'étude Salomon et al., 2019 [PARAGON-HF] dans l'ICFEp
Jhund et al.³⁹ 2015	- Sous-analyse de PARADIGM-HF⁷ (cf. avis CT du 11/05/2016) en fonction l'âge (4 groupes : moins de 55 ans ; 55-64 ans ; 65-74 ans ; 75 ans ou plus). Seuls les résultats chez les participants de 75 ans et plus seront décrits ici. - Intervention : sacubitril/valsartan (n = 784) - Comparateur : énalapril (n = 779) - Évènements d'intérêt : - Efficacité : - Principal : critère composite associant mortalité CV et première hospitalisation pour IC - Secondaires : mortalité CV, hospitalisation pour IC, mortalité toutes causes. - Tolérance : hypotension, élévation de la créatininémie, hyperkaliémie, toux et angiœdèmes	- Chez les participants de 75 ans et plus (n = 1563/8399 [18,6 %]), l'âge moyen était de 79,1 (3,5) ans - Chez les participants de 75 ans et plus (n = 1563/8399 [18,6 %]), la majorité était NYHA II (n = 1008/1563 [64,7 %]) et III (n = 290/1563 [31,3 %]). Faible proportion de participants NYHA IV (n = 12/1563 [0,8 %]). - Mortalité toutes causes : HR = 0,87 (0,71 ; 1,07) - Groupe ENTRESTO : n = 182/784 (23,2 %) - Groupe énalapril : n = 205/779 (26,3 %) - Mortalité CV : HR = 0,84 (0,67 ; 1,06) - Groupe ENTRESTO : n = 134/784 (17,1 %) - Groupe énalapril : n = 157/779 (20,1 %) - Angiœdèmes (cas évalués par un comité) : - Groupe ENTRESTO : n = 1/784 (0,1 %) - Groupe énalapril : n = 2/779 (0,2 %)
Bhatt et al.⁴⁰ 2023	Etude de cohorte rétrospective réalisée à partir de la base de données du programme américain Medicare ayant inclus 27166 (après ajustement sur score de propension) patients âgés de 65 ans et plus initiant un traitement par	- Âge moyen (groupes ajustés sur score de propension) : - Groupe ENTRESTO : 77,3 (7,3) ans - Groupe iSRA : 77,3 (7,3) ans

³⁸ Zheng C, Dai H, Huang J, Lin M, Zheng Q, Tang P, Xiao J, Zhang Y. The efficacy and safety of Sacubitril/Valsartan in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis. Am J Transl Res. 2021 Nov 15;13(11):12114-12128. PMID: 34956440; PMCID: PMC8661232.

³⁹ Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. Eur Heart J. 2015 Oct 7;36(38):2576-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehv330. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26231885; PMCID: PMC4595742.

⁴⁰ Bhatt AS, Vaduganathan M, Zhuo M, Fu EL, Solomon SD, Desai RJ. Risk of Acute Kidney Injury Among Older Adults With Heart Failure and With Reduced Ejection Fraction Treated With Angiotensin-Neprilysin Inhibitor vs Renin-Angiotensin System Inhibitor in Routine Clinical Care. J Card Fail. 2023 Feb;29(2):138-146. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.09.004. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36191759.

	l'association sacubitril/valsartan ou un iSRA suivis jusqu'à l'évènement d'intérêt, le décès, la sortie du programme Medicare ou la date de fin de suivi (31/12/2017) - Intervention : sacubitril/valsartan (n = 4155) - Comparateur : iSRA (n = 23011) - Évènements d'intérêt : - Principal : hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë (IRA) comme premier motif d'admission - Secondaire : hospitalisations avec mention de l'IRA comme premier ou second motif d'admission	- Aucune description du statut NYHA des participants n'est disponible - Mortalité toutes causes : aucune donnée disponible - Mortalité CV : aucune donnée disponible - Angiœdèmes : - Groupe ENTRESTO : n = 9/4155 (0,2 %) - Groupe iSRA : n = 53/23011 (0,2 %)
Esteban-Fernández et al.^{41*} 2019	- Registre prospectif pour étudier la tolérance en vie réelle après initiation de l'association sacubitril/valsartan avec un intérêt particulier pour les personnes âgées. Cette étude se base sur les données de 10 hôpitaux madrilènes d'octobre 2016 à mars 2017. Sur un total de 427 participants, trois groupes d'âges ont été constitués : moins de 70 ans (n = 222 [52 %]), 70-79 ans (n = 140 [32,8 %]) et 80 ans ou plus (n = 65 [15,2 %]). Seuls les résultats des deux dernières catégories seront développés. - Intervention : sacubitril/valsartan - Comparateur : aucun - Évènements d'intérêt : - Mortalité toutes causes - Evènements indésirables : hypotension, hyperkaliémie, détérioration de la fonction rénale (définition de PARADIGM-HF) et angiœdèmes. - Dose maximale tolérée et arrêt de traitement	- Aucune description supplémentaire de l'âge des participants pour les participants des groupes 70-79 ans et 80 ans et plus. - Description statut NYHA dans les deux groupes d'âges d'intérêt (70-79 ans ; 80 ans et plus) : près de deux tiers de patients NYHA II (n = 101/140 [72,7 %] ; n = 43/65 [66,2 %]), part moindre de NYHA III (n = 30/140 [21,6 %] ; n = 18/65 [27,7 %]). Moins de 5% de patients NYHA IV (n = 6/140 [4,3 %] ; n = 2/65 [3,1 %]). Il est à noter qu'en fin de suivi, une amélioration du statut NYHA a été observée (n = 117/140 [83,6 %] ; n = 61/65 [93,9 %]). La majorité des patients étaient NYHA I après 6 mois (n = 106/140 [77,4 %] ; n = 57/65 [89,1 %]) - Mortalité toutes causes : différence significative entre les groupes d'âge (p = 0,03) - Groupe < 70 ans : n = 2/222 (0,9 %) - Groupe 70-79 ans : n = 6/140 (4,3 %) - Groupe ≥ 80 ans : n = 4/65 (6,2 %) - Mortalité CV : différence non-significative entre les groupes d'âge (p = 0,19) - Groupe < 70 ans : n = 2/222 (0,9 %) - Groupe 70-79 ans : n = 5/140 (3,6 %) - Groupe ≥ 80 ans : n = 2/65 (3,1 %) - Angiœdèmes : pas de résultats rapportés
Mann et al.⁴² 2021	« LIFE » est un essai clinique de phase IV, comparatif, randomisé, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif était de comparer l'association sacubitril/valsartan au valsartan seul chez des patients atteints d'ICF et NYHA IV en termes d'efficacité et de tolérance. - Intervention : sacubitril/valsartan (n = 167) - Comparateur : valsartan (n = 168) - Évènements d'intérêt : - Efficacité :	- Âge moyen : - Groupe ENTRESTO : 60,2 (13,4) ans - Groupe valsartan : 58,3 (13,1) ans - Description statut NYHA : patients NYHA IV <i>NB : il s'agit des critères secondaires sans contrôle du risque alpha présentés à titre informatif</i> - Mortalité toutes causes : HR = 1,24 (0,8 ; 1,93) - Groupe ENTRESTO : n = 13/167 (8 %) - Groupe valsartan : n = 8/168 (5 %)

⁴¹ Esteban-Fernández A, Díez-Villanueva P, Vicent L, Bover R, Gómez-Bueno M, De Juan J, Iniasta ÁM, García-Aguado M, Martínez-Sellés M. Sacubitril/Valsartan is useful and safe in elderly people with heart failure and reduced ejection fraction. Data from a real-world cohort. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2020 Mar-Apr;55(2):65-69. doi: 10.1016/j.regg.2019.10.002. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31892433.

⁴² Mann DL, Givertz MM, Vader JM, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2022;(1):17–25. doi:10.1001/jamacardio.2021.4567

	- Critère principal : AUC du biomarqueur NT-proBNP à 2, 4, 8, 12 et 24 semaines après randomisation. - Critère secondaire : survie hors de l'hôpital en étant exempt de : inscription sur liste d'attente pour transplantation cardiaque, transplantation cardiaque, implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche, administration d'un traitement inotrope continu pendant 7 jours ou plus, et hospitalisation pour IC à deux reprises ou plus hors admission initiale. • Tolérance : hypotension, aggravation de la fonction rénale et hyperkaliémie. La tolérance a également été évaluée en notant les patients qui ont pu terminer la courte période de pré-inclusion ouverte. • Autres critères : mortalité pour cause CV ou hospitalisation pour IC, hospitalisation pour IC, mortalité CV, mortalité toutes causes, nombre d'hospitalisations pour IC, le délai avant la première consultation externe nécessitant un traitement diurétique intraveineux, et le nombre de patients ayant nécessité un traitement inotrope continu pendant au moins 1 jour ou 7 jours ou plus, ayant été inscrits sur une liste d'attente ou ayant subi une transplantation cardiaque, ayant reçu un dispositif d'assistance ventriculaire gauche, ayant présenté une modification du débit de filtration glomérulaire estimé de base ou du taux de cystatine C de base, ou ayant présenté une modification du score de qualité de vie évalué par le score clinique sommaire du questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City.	- Mortalité CV : HR = 1,58 (0,61 ; 4,07) • Groupe ENTRESTO : n = 11/167 (7 %) • Groupe valsartan : n = 7/168 (4 %) - Angioedèmes : • Groupe ENTRESTO : n = 0/167 (0 %) • Groupe valsartan : n = 1/168 (0,5 %)
Rahhal et al.^{43*} 2022	- Revue systématique (jusqu'au 14/03/2022) avec métaanalyse : 9 études en vie réelle - Intervention : sacubitril/valsartan - Compareurs : traitement standard - Événements d'intérêt • Principal : mortalité toutes causes • Secondaire : hospitalisation en lien avec l'IC	- Etendue de l'âge moyen (6 études) : • Groupe ENTRESTO : de 63,3 (15) ans à 77 (12) ans • Groupe traitement standard : 59,1 (18,7) à 78 (14) ans - Description statut NYHA : parmi les 6 études comparant ENTRESTO et traitement standard, 2 ne mentionnent pas ces informations. Dans les 4 autres, majorité de NYHA II et III. - Mortalité toutes causes : RR = 0,73 (0,53 ; 0,93) (n = 6 études ; I² = 83 %, p < 10⁻⁴) • Groupe ENTRESTO : n = 835/12941 (6,4 %) • Groupe traitement standard : n = 3015/19673 (15,3 %) - Mortalité CV : aucune donnée disponible - Angioedèmes : aucune donnée disponible
Giovinazzo et al.⁴⁴ 2020	- Revue systématique (du 11/09/2014 jusqu'au 31/10/2020) avec métaanalyse : 21 études en vie réelle - Intervention : sacubitril/valsartan	<i>NB : sur l'ensemble des articles identifiés (n = 21), deux seulement sont comparatifs et permettent de répondre à la demande de la CT</i> - Âge moyen (n = 21 études, 16952 participants) : 70,3 (11,9) ans

⁴³ Rahhal A, Kasem M, Orabi B, Hamou F, Abuyousef S, Mahfouz A, Alyafei S, Shoukry AE, Ahmed E. Effectiveness of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Using Real-World Data: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Probl Cardiol. 2023 Jan;48(1):101412. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101412. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36170910.

⁴⁴ S Giovinazzo, L Carmisciano, M Toma, M.P Sormani, M Canepa, M Senni, I Porto, P Ameri, Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis, European Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.1028, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1028>

	– Comparateurs : IEC / ARA-II (sur 2 études) – Évènements d'intérêt : • Durée de suivi • Dose reçue et fréquence d'arrêt de traitement • Hyperkaliémie et dégradation de la fonction rénale • Mortalité toutes cause et hospitalisation toutes causes	– Description statut NYHA (n = 16 études, 2664 participants) : variable combinée de patients NYHA III et IV soit 882 patients (33,1 %) – Mortalité toutes causes : seules deux études rapportent une comparaison avec IEC/ARA-II sans méta-analyse • De Vecchis et al., 2017 : OR = 0,14 (0,04 ; 0,49) - Groupe ENTRESTO : n = 3/44 (6,8 %) - Groupe IEC/ARA-II : n = 30/88 (34 %) • Polito et al., 2020 : HR = 0,84 (0,26 ; 2,72) – Mortalité CV : aucune donnée disponible – Angioedèmes : aucune donnée disponible
Proudfoot et al.⁴⁵ 2020	– Revue systématique (de 2015 jusqu'au 14/01/2020) avec méta-analyse : 68 études en vie réelle – Interventions : sacubitril/valsartan – Comparateurs : traitement standard – Évènements d'intérêt : • Efficacité : hospitalisation en lien avec l'IC / hospitalisation toutes causes, mortalité CV, mortalité toutes causes, NYHA, qualité de vie, informations sur le dosage et la titration • Tolérance : événements indésirables, intolérance et arrêts de traitement	– Âge médian (étendue) : 67,4 (48,8 – 79) ans – Description statut NYHA (médiane [étendue] des valeurs dans toutes les études) : un peu moins de deux tiers de patients NYHA II (63,3 [25 – 87,4]), part moindre de NYHA III (30 [10,3 – 95,3]) et groupe restreint de NYHA IV (2,8 [0 – 15]). – Mortalité toutes causes : HR = 0,75 (0,61 ; 0,92) (n = 3 études ; I² = 57 %, p = 0,10) – Mortalité CV (pas de méta-analyse effectuée) : HR = 0,5 (0,33 ; 0,78) (1 seul essai Chang et al., 2019) • Groupe ENTRESTO : n = 31/466 (6,6 %) • Groupe non-ARNI : n = 59/466 (12,6 %) – Angioedèmes : aucune donnée disponible
Chen et al.^{46*} 2022	– Revue systématique (jusqu'à 02/2022) avec méta-analyse en réseau : 5 essais cliniques randomisés – Intervention : sacubitril/valsartan – Comparateurs : IEC / ARA-II – Évènements d'intérêt : • Mortalité toutes causes • Hospitalisation toutes causes • Mortalité CV • Concentration de NT-proBNP • Dégradation de la fonction rénale	<i>NB : sur l'ensemble des articles identifiés, pour les résultats d'efficacité deux sont spécifiquement dans l'ICFér (PARADIGM-HF et PIONEER-HF) tandis qu'un autre est dans l'ICFép (PARAMOUNT). La description des caractéristiques des populations de ces essais a été effectué dans le présent avis et celui du 11/05/2026</i> – Mortalité toutes causes : HR = 0,84 (0,76 ; 0,93) (n = 2 études [PARADIGM-HF + PIONEER-HF] ; I² = 0 %, p = 0,57) – Mortalité CV (tout type d'IC) : HR = 0,86 (0,72 ; 1,03) (n = 2 études [PARADIGM-HF + PARAMOUNT] ; I² = 63 %, p = 0,1) – Angioedèmes : aucune donnée disponible
Kim et al.^{47*} 2021	– Revue systématique (jusqu'au 31/08/2020) avec méta-analyse en réseau : 6 essais cliniques randomisés – Analyse de 3 bases de pharmacovigilance : vi-giBase (OMS), FAERS (FDA) et EudraVigilance (EMA)	– Etendue de l'âge moyen : • Groupe ENTRESTO : de 61 à 72,7 ans • Groupe IEC / ARA-II : de 63 à 72,8 ans – Description statut NYHA : aucune description précise rapportée (principalement des études avec des NYHA II et III).

⁴⁵ Proudfoot C, Studer R, Rajput T, Jindal R, Agrawal R, Corda S, Senni M. Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2021 May 15;331:164-171. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.01.061. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33545266.

⁴⁶ Chen Y, He Q, Mo DC, Chen L, Lu JL, Li RX, Huang J. The angiotensin receptor and neprilysin inhibitor, LCZ696, in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2022 Oct 14;101(41):e30904. doi: 10.1097/MD.00000000000030904. PMID: 36254034; PMCID: PMC9575833.

⁴⁷ Kim, Y.S., Brar, S., D'Albo, N. et al. Five Years of Sacubitril/Valsartan—a Safety Analysis of Randomized Clinical Trials and Real-World Pharmacovigilance. *Cardiovasc Drugs Ther* 36, 915–924 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07210-1>

	– Intervention : sacubitril/valsartan – Comparateurs : IEC / ARA-II – Évènements d'intérêt : • Hypotension • Dégradation de la fonction rénale • Hyperkaliémie • Angioedèmes	Mortalité toutes causes : aucune donnée disponible – Mortalité CV : aucune donnée disponible – Angioedèmes : OR = 1,52 (0,59 ; 3,91) (n = 6 études ; I ² = 40,8 %) • Groupe ENTRESTO : n = 35/7687 (0,45 %) • Groupe IEC / ARA-II : n = 21/7716 (0,27 %) – Fréquence angioedèmes (parmi tous les EI rapportés) : • VigiBase : n = 661/46714 (1,4 %) • FAERS : n = 429/40559 (1,05 %) • EudraVigilance : n = 610/11789 (5,2 %) – Analyse de disproportionnalité – base FAERS (Reporting Odds-Ratio (ROR)) : • ROR(sacubitril/valsartan) : 4,20 (3,82 ; 4,72) • ROR(énalapril) : 5,66 (5,03 ; 6,36) • ROR(lisinopril) : 12,64 (12,27 ; 13,02) • ROR(valsartan) : 2,48 (2,31 ; 2,66) • ROR(losartan) : 1,70 (1,5 ; 1,94)
Dani et al.⁴⁸ 2020	– Métaanalyse (de 01/2000 jusqu'à 12/2019) : 5 essais cliniques randomisés – Analyse d'une base de pharmacovigilance : FAERS (FDA) – Intervention : sacubitril/valsartan – Comparateurs : IEC / ARA-II – Évènement d'intérêt : angioedèmes	<i>NB : les résultats présentés ci-après pour la partie méta-analyse proviennent des études PARAMOUNT, PARADIGM-HF, EVALUATE-HF et PARAGON-HF</i> – Etendue de l'âge moyen : • Groupe ENTRESTO : de 61 à 72,7 ans • Groupe IEC / ARA-II : de 63 à 72,8 ans – Description statut NYHA : aucune donnée disponible – Mortalité toutes causes : aucune donnée disponible – Mortalité CV : aucune donnée disponible – Angioedèmes (tout type d'IC) : OR = 1,35 (0,45 ; 4,1) (n = 5 études ; I ² = 55 %) • Groupe ENTRESTO : n = 34/7379 (0,46 %) • Groupe IEC / ARA-II : n = 21/7406 (0,28 %) – Fréquence angioedèmes (parmi tous les EI rapportés) dans FAERS : n = 426/40559 (1,05 %) – Analyse de disproportionnalité – base FAERS (Reporting Odds-Ratio (ROR)) : • ROR(sacubitril/valsartan) : 4,84 (4,38 ; 5,34) • ROR(énalapril) : 5,7 (5,06 ; 6,41) • ROR(lisinopril) : 12,92 (12,51 ; 13,33) • ROR(valsartan) : 2,56 (2,38 ; 2,75) • ROR(losartan) : 2,2 (1,84 ; 2,62)
Xu et al.⁴⁹* 2020	– Revue systématique (jusqu'en 09/2021) avec métaanalyse : 10 essais cliniques randomisés – Intervention : sacubitril/valsartan – Comparateurs : IEC / ARA-II / traitement standard	– Âge moyen décrit par les auteurs de 67 ans – Description statut NYHA : aucune donnée disponible – Mortalité toutes causes : aucune donnée disponible

⁴⁸ Dani SS, Ganatra S, Vaduganathan M. Angioedema with sacubitril/valsartan: Trial-level meta-analysis of over 14,000 patients and real-world evidence to date. *Int J Cardiol.* 2021 Jan 15;323:188-191. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.067. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32841619.

⁴⁹ Xu Y, Chen Y, Zhao JW, Li C, Wang AY. Effect of Angiotensin-Neprilysin Versus Renin-Angiotensin System Inhibition on Renal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 19;12:604017. doi: 10.3389/fphar.2021.604017. PMID: 34867310; PMCID: PMC8640344.

– Évènements d'intérêt :

- Principal : développement d'une insuffisance rénale / insuffisance rénale terminale / perte de la fonction rénale
- Secondaires :
 - Modification du débit de filtration glomérulaire (DFG)
 - Ratio Albumine/Créatinine (RAC)
 - Evènement indésirables (EI) : insuffisance rénale aiguë (IRA) / hypotension / hyperkaliémie / angioedèmes
 - Observance : prise du traitement sans discontinuité, atteinte de la dose cible, arrêt du traitement en raison d'évènements indésirables ou problèmes rénaux

– Mortalité CV : aucune donnée disponible

– Angioedèmes (tout type d'IC) : RR = 1,59 (0,95 ; 2,64) (n = 10 études ; I² = 31 %)

(*) : études sans lien d'intérêt (affiliation des auteurs ou financements) détecté avec l'industriel

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues des études cliniques

3.4.1.1 Anciennes études : PARADIGM-HF et TITRATION

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

3.4.1.2 Nouvelles études

Pour les données de tolérance issues des nouvelles études dans le présent dossier, voir ci-dessus aux sous-sections de la partie « 3.3 Synthèse des données d'utilisation ».

3.4.2 Données issues du PGR/PSUR

3.4.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en vigueur lors du dépôt du dossier de demande de réévaluation de l'ASMR et de la population cible en juillet 2016 était la version 1.4.

Depuis, cinq versions ont été effectives : la version 2.1 (approuvée le 12 novembre 2020, dans laquelle les risques importants potentiels « thrombopénie » et « neutropénie » ont été retirés), la version 3.0 (effective depuis le 07 avril 2022, dans laquelle la population pédiatrique a été supprimée de la section « Informations manquantes »), la version 7.0 (effective depuis le 31 août 2023, dans laquelle le risque « effets à long terme sur la croissance, la croissance osseuse et la minéralisation dans la population pédiatrique » a été ajouté parmi les risques importants potentiels), la version 8.0 (effective depuis le 20 juin 2024, dans laquelle le risque important potentiel « effets à long terme sur la croissance, la croissance osseuse et la minéralisation dans la population pédiatrique » a été supprimé) et la version 9.0 (effective depuis le 15 novembre 2024, dans laquelle les risques importants suivants ont été supprimés : hypotension, angioedème, hyperkaliémie, atteinte de la fonction rénale [risques identifiés] et hépatotoxicité [risque potentiel]).

Le PGR prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques importants identifiés et potentiels, ainsi que des informations manquantes (voir Tableau 7), à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques.

Tableau 7. Plan de Gestion des Risques (version 9.0)

Risques importants identifiés	– Toxicité/létalité embryo-fœtale
Risques importants potentiels	– Toxicité néonatale/infantile due à l'exposition au lait maternel – Déficience cognitive
Informations manquantes	– Utilisation à long terme du LCZ696 chez les patients atteints d'IC

Plan de pharmacovigilance

Une activité de pharmacovigilance de routine est effectuée pour l'ensemble des risques importants identifiés, des risques importants potentiels et des informations manquantes. Elle comprend l'utilisation d'un questionnaire spécifique utilisé pour collecter des données complémentaires afin de mieux caractériser le risque de déficience cognitive lorsque des événements indésirables graves s'y rapportant sont déclarés.

Le plan de pharmacovigilance en vigueur ne comprend plus d'autres activités additionnelles de pharmacovigilance.

Activités de minimisation des risques

Afin de minimiser les risques, des précautions d'emploi et de surveillance au moment de la mise sous traitement sont préconisées dans le RCP. En particulier, des modalités de surveillance/détection de certains évènements indésirables ainsi que leur prise en charge y sont précisées.

3.4.2.2 Données issues des PSUR

ENTRESTO (sacubitril/valsartan) a obtenu sa première AMM aux Etats-Unis le 7 juillet 2015 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite chez les patients adultes. Il a ensuite obtenu une AMM européenne le 19 novembre 2015 et est actuellement autorisé dans 122 pays dans le monde.

Le 21 avril 2015, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte avait été octroyée par l'ANSM pour ENTRESTO (sacubitril/valsartan) dans le traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40%), qui a démarré le 18 mai 2015 et s'est terminée le 4 janvier 2016, date à laquelle le produit a été commercialisé. A la demande de l'ANSM, un suivi national avait ensuite été mis en place, qui s'est arrêté le 31 août 2020 selon l'avis du Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance du 07 juillet 2020.

Des rapports périodiques de sécurité (PSUR) ont été soumis aux Autorités Européennes, de manière semestrielle pendant les 3 premières années post-commercialisation (couvrant les périodes du 07 juillet 2015 au 31 juillet 2018) puis annuelle à partir du 1er août 2018. Les données présentées ci-dessous sont extraites du dernier PSUR disponible couvrant la période jusqu'au 31 juillet 2024 et constituent une synthèse des données internationales de sécurité cumulées les plus pertinentes, en incluant des réponses aux demandes de la Commission de la Transparence concernant les données de tolérance sur les angioœdèmes.

Description des données de tolérance

Au 31 juillet 2024, un total cumulé de 141 664 effets indésirables (graves et non graves) a été rapporté dans le cadre d'une utilisation post-commercialisation (i.e. déclarations spontanées (incluant publications de la littérature médicale et cas déclarés aux autorités de santé) et notifications sollicitées issues

des études post-marketing). Le Tableau 8 présente les EIG (Effets Indésirables Graves) et les EING (Effets Indésirables Non Graves) ayant été rapportés en cumulatif depuis la mise sur le marché d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan).

Tableau 8 : Effets indésirables rapportés lors de la période du dernier PSUR et en cumulatif

Effets indésirables (EIG & EING) issus de la notification spontanée et sollicitée	Période du dernier PSUR (01/08/2023 – 31/07/2024)		Cumulatif jusqu'au 31 juillet 2024	
	Graves	Non Graves	Graves	Non Graves
Effets indésirables spontanés	4347	10249	35432	66645
Effets indésirables sollicités	2153	-	39587	-

Source : Mise à jour PSUR ENTRESTO 12 jusqu'au 31/07/2024 – Appendix 2.2

Les 2 Systèmes Classe Organe (S.O.C.) les plus fréquemment concernés (>10 % du total des EI) étaient :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (15,5 %) : l'EI le plus fréquent de ce SOC était le décès sans cause rapportée (6,1 %). Les décès ont fait l'objet d'une analyse détaillée dans tous les PSUR ENTRESTO (Cf. section 15.2.1 du PSUR 11) et une diminution régulière du taux ajusté sur l'exposition des cas d'évolution fatale est notée depuis le PSUR 4. Une diminution régulière du taux de décès sans cause déclarée a été notée depuis le PSUR 4 et sur la période du PSUR 11 la cause du décès était connue dans 40 % des cas. Dans la majorité des cas (62 %) pour lesquels la cause du décès était rapportée, il s'agissait d'une pathologie cardiaque sous-jacente (dont l'insuffisance cardiaque) et dans 33 % des cas la cause n'était pas d'origine cardiaque (infection, cancer, problème respiratoire, AVC). Dans moins de 5 % des cas la cause du décès était en rapport avec risque important suivi pour ENTRESTO (sacubitril/valsartan), principalement une atteinte rénale (3%).
- Investigations (11,9 %) : les 3 EI les plus fréquents de ce SOC étaient la pression artérielle diminuée (2,2 %), la créatinine sanguine augmentée (1,4 %) et le potassium sanguin augmenté (0,8 %).

Les autres EI les plus fréquents (> 2%) étaient l'hypotension (6,7 %), les sensations vertigineuses (3,2 %), l'insuffisance cardiaque (2,0 %).

Il convient de se reporter au PSUR n°12 pour une analyse plus détaillée de la répartition et de la fréquence des effets indésirables par Système Classe Organe (SOC).

Données de tolérance concernant l'effet indésirable « angioœdème »

L'inhibition de la néprilysine par le sacubitril peut augmenter le taux de bradykinine et ainsi provoquer un angioœdème. La double inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et de la néprilysine augmente le risque d'angioœdème en inhibant les enzymes responsables de la dégradation de la bradykinine. Toutefois, le LBQ657 (métabolite actif du sacubitril) est un inhibiteur hautement sélectif de la néprilysine et le valsartan est reconnu comme présentant un risque plus faible de survenue d'angioœdème par rapport à d'autres IEC.

Cet événement a été analysé spécifiquement dans plusieurs études cliniques :

- L'étude pivot PARADIGM-HF (CLCZ696B2314), pour laquelle un comité d'adjudication a revu en aveugle toutes les déclarations d'angioœdème (définition élargie) : lors de la phase de double insu, 19 cas ont été observés dans le groupe LCZ696 (0,45 %) et 10 dans le groupe énalapril (0,24 %), correspondant à un risque relatif à 1,9 [IC à 95 % 0,8-4,5]. Ces cas concernaient 5 patients noirs dans le groupe LCZ696 et 1 patient noir dans le groupe énalapril. Les

événements les plus fréquemment rapportés étaient l'angioœdème (0,21 % versus 0,19 %) et le gonflement du visage (0,10 % versus 0,02 %). La moitié de ces événements (10 patients sous LCZ696 et 5 patients sous énalapril) avait un grade de sévérité I (aucun traitement ou uniquement des antihistaminiques) ; des événements de grade de sévérité II (traités par des catécholamines ou des stéroïdes) ont été rapportés chez 6 patients traités par LCZ696 et 4 patients traités par énalapril et des événements avec une sévérité de grade IIIa (pas d'atteinte des voies respiratoires mais hospitalisation) ont concerné 3 patients du groupe LCZ696 (pour lesquels une cause alternative était présente) et 1 patient du groupe énalapril. Aucun patient n'a présenté une détresse respiratoire ou nécessité une intubation.

- L'étude PIONEER-HF (BUS01) : pendant les 8 semaines de traitement, il a été observé un angioœdème chez 1 patient du groupe sacubitril/valsartan et chez 6 patients du groupe énalapril. Une forte proportion des patients inclus dans cette étude étaient noirs (5,9 %) et les 6 patients du groupe énalapril étaient noirs tandis que le seul patient du groupe sacubitril/valsartan était caucasien. 4 des 7 patients n'ont reçu aucun traitement correcteur ou seulement des antihistaminiques. Le seul patient hospitalisé (groupe énalapril) n'a pas eu besoin d'une intubation.
- L'étude observationnelle CLCZ696B2013 a pris en compte 3 bases de données de santé américaines avec > 118 000 patients dans le bras sacubitril/valsartan (> 19 000 patients noirs) et > 344 000 patients dans le bras des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (> 52 000 patients noirs). Les taux d'incidence d'angioœdème étaient de 0,15/100 patients-années dans le groupe sacubitril/valsartan et de 0,64/100 patients-années dans le groupe IEC, avec des taux d'incidence pour les patients noirs variant de 0,17 à 0,50/100 patients-années dans le groupe sacubitril/valsartan selon les bases de données et de 2,24/100 patients-années dans le groupe IEC.
- L'étude pédiatrique CLCZ696B2319 (PANORAMA) qui a montré une incidence d'angioœdème plus faible que chez les patients adultes : aucun angioœdème n'a été signalé dans le groupe LCZ696 (n = 187 patients) et un seul événement a été déclaré dans le groupe énalapril (n = 188) chez un patient noir d'âge compris entre 6 et < 18 ans).

L'analyse a aussi porté sur les données post-commercialisation. Le taux de déclaration d'angioœdème ajusté à l'exposition montre une tendance décroissante depuis le PSUR n°2 (6,43/1000 patients-années) jusqu'au PSUR n°11 (0,06/1000 patients-années). L'analyse sur la période du dernier PSUR a montré que la fréquence et la proportion de cas d'angioœdème sévère, ainsi que leur répartition en fonction de la sévérité, étaient en ligne avec les périodes précédentes. Compte-tenu de ces résultats, aucune mesure additionnelle n'a été proposée car les documents de référence fournissent des informations détaillées concernant ce risque pour prévenir sa survenue.

3.4.3 Données issues du RCP

A la suite des procédures européennes PSUSA-00010438-202007, PSUSA-10348-202207, EMA/VR/0000244315 et PSUSA-10438-202407 approuvées respectivement le 19 mai 2021, le 26 mai 2023, le 21 février 2025 et le 02 mai 2025, des modifications du RCP d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) ont été effectuées concernant la tolérance du médicament depuis l'AMM octroyée le 19 novembre 2015. Les modifications étaient les suivantes :

Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- Ajout de la sous-rubrique Troubles psychiatriques précisant les événements psychiatriques rapportés tels que des hallucinations, une paranoïa et des troubles du sommeil, dans un contexte d'événements psychotiques, associés à l'utilisation d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan). L'arrêt du traitement doit être envisagé si un patient présente de tels événements.

- Ajout d'un paragraphe relatif aux angioedèmes intestinaux dans la sous-rubrique Angioedème.

Rubrique 4.8 « Effets indésirables » :

- Ajout d'effets indésirables en lien avec les troubles psychiatriques : hallucination (fréquence rare), troubles du sommeil (fréquence rare) et paranoïa (fréquence très rare)
- Ajout d'un effet indésirable en lien avec les troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie (peu fréquent).
- Ajout d'un effet indésirable : myoclonie (fréquence indéterminée).
- Ajout d'un effet indésirable : angioedème intestinal (fréquence très rare).

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication : insuffisance cardiaque chez l'adulte		
CLCZ696B2014 (EU PASS de catégorie 3)	Étude non-interventionnelle post-autorisation utilisant les données de différentes bases européennes pour caractériser le risque d'angioedème 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

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Dans sa dernière réévaluation du 11/01/2017 d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan), la CT avait indiqué « *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* » en octroyant une ASMR IV identique à celle donnée lors de l'examen initial (avis du 11/05/2016).

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a soumis les résultats : d'une étude post-inscription (EPI), quatre études cliniques (PIONEER-HF, TRANSITION, PROVE-HF et EVALUATE-

HF) et un ensemble d'études issues de la littérature (17 retenues). S'agissant de ces dernières, elles étaient de qualité méthodologique variable.

En termes d'efficacité (mortalité toutes causes et cardiovasculaire) :

- L'EPI utilisant les données du SNDS présente des résultats sans comparaison formelle à un groupe de patients atteints d'ICFEr mais ayant un iSRA différent (IEC ou ARA-II). Une telle cohorte a été construite mais n'a pas été utilisée car elle différait en termes de caractéristiques par rapport à la cohorte de patients recevant ENTRESTO (sacubitril/valsartan).
- S'agissant des études cliniques, PROVE-HF et EVALUATE-HF n'apportent aucune information sur les critères de mortalité. TRANSITION, n'ayant pas de bras de comparaison avec IEC ou ARA-II, n'est pas exploitable. PIONEER-HF rapporte des résultats sur la mortalité toutes causes mais il s'agit d'un critère purement exploratoire.
- S'agissant des études rapportant des données sur la mortalité toutes causes, une majorité a mis en évidence un effet positif sur ce critère (8 études statistiquement significatives et 3 études non-significatives). Pour la mortalité cardiovasculaire, les résultats non-significatifs proviennent d'études^{42,46} de moins bonne qualité méthodologique par rapport à celles démontrant un effet positif^{34,45} dans l'ICFEr.

Par rapport à la demande de la CT, il est à noter que l'étude Esteban-Fernandez *et al.*⁴¹ qui comparait la mortalité toutes causes et cardiovasculaires chez trois groupes d'âge (moins de 70 ans ; 70-79 ans ; 80 ans et plus) était purement descriptive sans bras comparateur (IEC ou ARA-II). Par ailleurs, l'essai LIFE⁴², qui n'incluait que des personnes NYHA IV, disposait d'effectifs faibles par groupe et n'a pas permis de mettre en évidence de différences statistiquement significatives.

En termes de tolérance, les données fournies montrent des résultats rassurants sur la survenue d'angioedèmes. Hormis deux études issues de la littérature^{36,37}, le reste des données soumises ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative versus les IEC / ARA-II.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il persiste un impact supplémentaire d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) sur la morbi-mortalité.

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

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

Dans le cadre de cette réévaluation, la place dans la stratégie d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) reste inchangée (avis CT du 11/01/2017) c'est-à-dire 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.

→ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

ENTRESTO (sacubitril/valsartan) n'a pas de place dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM.

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 à fraction d'éjection réduite (ICFER) est une affection qui peut évoluer vers des stades plus avancés et graves. Elle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables 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.
- ➔ En lien avec la demande de données précédemment formulée par la CT, les résultats d'efficacité apportés notamment par l'étude post-inscription (EPI) sur la mortalité toutes causes et cardiovasculaire chez dans les populations de 75 ans et plus ou NYHA IV restent incertains. En revanche, sur la tolérance en lien avec les angioœdèmes, les résultats apportés sont rassurants.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1) dans la prise en charge de l'ICFER.

➔ Intérêt de santé publique

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

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 (sacubitril/valsartan) sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENTRESTO (sacubitril/valsartan), comprimés pelliculés aux dosages de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, reste :

- important chez 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 ;
- insuffisant dans les autres situations couvertes par l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable au maintien de l'inscription d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan), comprimés pelliculés aux dosages de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les 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 aux posologies de l'AMM ;

- défavorable à l'inscription d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan), comprimés pelliculés aux dosages de 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg et 97 mg/103 mg, dans les autres situations cliniques couvertes par 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 :

- des résultats précédemment évalués de l'étude PARADIGM-HF et du profil des patients inclus,
- de l'ensemble des éléments complémentaires apportés par le laboratoire c'est-à-dire des résultats de l'étude post-inscription (EPI), des essais cliniques (PIONEER-HF, TRANSITION, PROVE-HF et EVALUATE-HF) et des données issues de la littérature,

la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par ENTRESTO (sacubitril/valsartan) 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.

5.5 Population cible

La population cible d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) 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.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique de stade II ou III avec une FEVG $\leq$ 35% est estimée à partir des données suivantes :

- La prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique fait l'objet d'un suivi précis dans la cartographie de la CNAM^{50,51}. Elle est estimée stable de 2015 à 2021, avec 662 221 patients prévalents par an en moyenne.
- La fréquence de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite est estimée à 60% dans l'Observatoire De l'Insuffisance cardiaque (registre français ODIN)⁵², soit 397 332 patients. A noter que ces proportions sont confortées par les dernières données de l'ESC, dont le registre européen montre que 60% des patients européens souffrant d'une insuffisance

⁵⁰ Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses (2022). Disponible sur : 2022-07_rapport-propositions-pour-2023_assurance-maladie_5.pdf (ameli.fr)

⁵¹ Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses (2023). Disponible sur : 2023-07_rapport-propositions-pour-2024_assurance-maladie.pdf (ameli.fr)

⁵² Juillière Y, Suty-Selton C, Riant E, Darracq JP, Dellinger A, Labarre JP, Druelle J, Mulak G, Danchin N, Jourdain P; ODIN cohort participants. 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 Jan;107(1):21-32. doi: 10.1016/j.acvd.2013.11.001. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24388162

cardiaque chronique ont une FEVG réduite ; cette proportion est même estimée à 68% en Europe de l'Ouest (Autriche et France)⁵³.

- Dans une étude réalisée auprès de cardiologues libéraux français⁵⁴, le pourcentage de patients symptomatiques avec un score NYHA de II à IV était de 87% des patients après optimisation du traitement chez les patients avec une fraction d'éjection réduite, soit 345 679 patients. A noter que ce même pourcentage était d'environ 77% dans le registre français ODIN ; cette estimation étant cependant moins robuste puisqu'établie chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique quelle que soit la fraction d'éjection.

Selon le registre français ODIN⁵³, la quasi-intégralité (90%) des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique est traitée par IEC ou sartan, soit 311 111 patients. A noter que le registre européen de l'ESC confirme que 92% des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite sont traités par IEC ou sartan⁵⁵.

Dans cette population traitée, on distingue :

- Les patients dont le traitement ne peut être optimisé pour des raisons de tolérance :
 - Les dernières données du registre européen de l'ESC estiment que 48% des patients traités par IEC ou sartan pour une insuffisance cardiaque chronique sont dans cette situation⁵², soit 149 333 patients ;
 - L'association sacubitril/valsartan peut être utilisée chez ces patients afin d'optimiser la prise en charge de leur insuffisance cardiaque.
- Les patients dont le traitement est optimisé, ou en cours d'optimisation :
 - Les dernières données du registre européen de l'ESC estiment que 52% des patients traités pour une insuffisance cardiaque chronique sont dans cette situation⁵², soit 161 778 patients ;
 - Les dernières données de l'étude post-inscription ENTRESTO (sacubitril/valsartan) montrent que 31% des patients ayant un traitement par IEC ou sartan optimisé sont réhospitalisés pour insuffisance cardiaque⁵⁶, soit 50 151 patients.
 - L'association sacubitril/valsartan peut être utilisée chez ces patients hospitalisés afin d'optimiser la prise en charge de leur insuffisance cardiaque.

Ainsi, la population cible d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) peut être estimée à 199 500 patients.

La population cible est estimée à près de 200 000 patients.

⁵³ Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017 Dec;19(12):1574-1585. doi: 10.1002/ejhf.813. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28386917

⁵⁴ Cohen Solal A, Leurs I, Assayag P, Beauvais F, Clerson P, Contre C, Thebaut JF, Genoun M; French National College of Cardiologists. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: the FUTURE survey. Arch Cardiovasc Dis. 2012 Jun-Jul;105(6-7):355-65. doi: 10.1016/j.acvd.2012.04.003. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22800720

⁵⁵ Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavaliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L; Heart Failure Association of the ESC. 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 Oct;15(10):1173-84. doi: 10.1093/eurjhf/hft134. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23978433

⁵⁶ Rapport stat EPI - Tableau 4.7-19 Estimation de la proportion de patients ayant une hospitalisation pour IC toutes confondues jusqu'au 31 décembre 2017 par la méthode de Kaplan-Meier - Patients appariés inclus jusqu'au 31 décembre 2017

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres 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 recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

→ Préconisation d'une prescription initiale par un cardiologue

Compte tenu de la part importante de patients initiant un traitement par ENTRESTO (sacubitril/valsartan) sans avoir reçu un IEC ou un sartan au préalable, soit en dehors du cadre recommandé de remboursement par la CT, la Commission recommande que la prescription initiale d'ENTRESTO (sacubitril/valsartan) soit réservée aux cardiologues.

6. Annexes

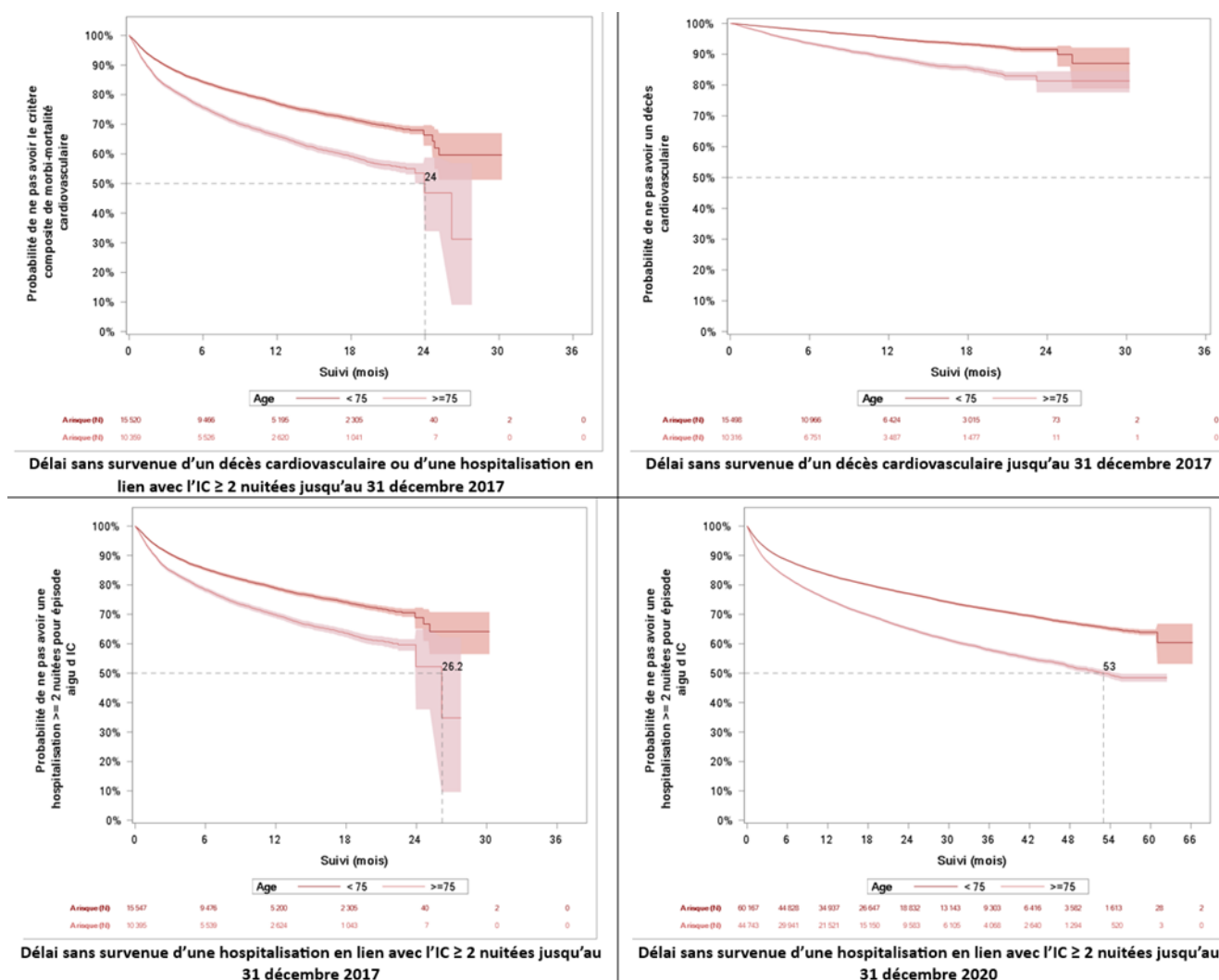
6.1 Etude Post-Inscription (EPI)

Tableau Annexe 1. Caractéristiques d'intérêt des patients tri-ENTRESTO et de la cohorte ESC issus de l'appariement et inclus avant le 31 décembre 2017 - Etude EPI ENTRESTO

Variables d'appariement	Statistiques	Patients Trithérapie ENTRESTO® inclus jusqu'au 31 décembre 2017 – après appariement N=10 152	Patients de la cohorte ESC inclus jusqu'au 31 décembre 2017 – après appariement N=27 713	Différences standardisées – après appariement
Âge	Moyenne (ET)	66,4 (12,5)	67,3 (13,3)	0,069
	Médiane (Q1 – Q3)	67,0 (58,0 – 76,0)	68,0 (58,0 – 78,0)	
	Min – Max	18,0 – 98,0	18,0 – 101,0	
Sexe	Homme, n (%)	7 762 (76,5%)	20 829 (75,2%)	0,030
Nombre d'hospitalisations (en classe) en lien avec l'IC d'au moins 2 nuitées	0, n (%)	5 822 (57,3%)	17 245 (62,2%)	0,100
	1, n (%)	2 848 (28,1%)	7 383 (26,6%)	0,032
	≥2, n (%)	1 482 (14,6%)	3 085 (11,1%)	0,104
Pose d'un pacemaker multi site et/ou d'un défibrillateur	Oui, n (%)	4 061 (40,0%)	9 214 (33,2%)	0,141
Maladie coronarienne (incluant angine de poitrine, infarctus du myocarde et autres cardiomyopathies ischémiques aiguës)	Oui, n (%)	6 343 (62,5%)	16 882 (60,9%)	0,032
Accident vasculaire cérébral (AVC)	Oui, n (%)	1 084 (10,7%)	2 756 (9,9%)	0,024
Arythmie atriale	Oui, n (%)	4 079 (40,2%)	10 297 (37,2%)	0,062

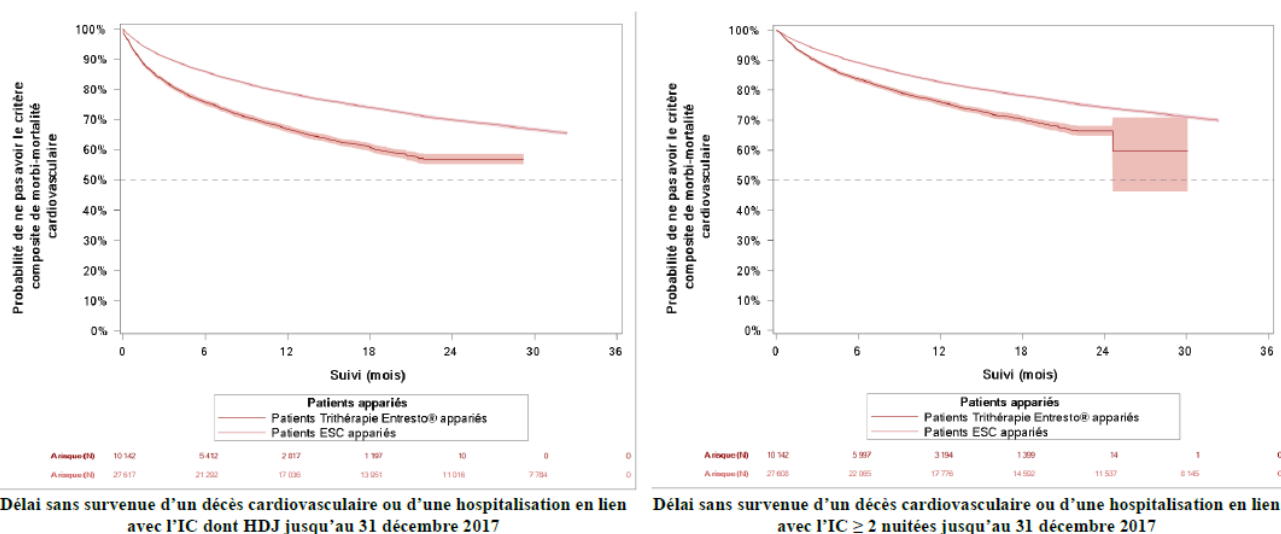
Patients avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire	Oui, n (%)	9 864 (97,2%)	26 463 (95,5%)	0,089
Patients avec au moins un traitement de l'IC	Oui, n (%)	10 054 (99,0%)	26 792 (96,7%)	0,163
Patients avec au moins un médicament marqueur du risque thrombotique	Oui, n (%)	5 155 (50,8%)	11 660 (42,1%)	0,175
Ionogramme	Oui, n (%)	8 890 (87,6%)	23 156 (83,6%)	0,114
Urée et/ou créatinémie	Oui, n (%)	9 089 (89,5%)	23 800 (85,9%)	0,111
Peptides natriurétiques (Brain Natriuretic Peptide BNP, N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide NT-proBNP)	Oui, n (%)	6 936 (68,3%)	17 223 (62,1%)	0,130
Échographie cardiaque	Oui, n (%)	7 680 (75,7%)	19 714 (71,1%)	0,102
Ferritinémie	Oui, n (%)	2 515 (24,8%)	7 098 (25,6%)	0,019
Numération de la Formule Sanguine (NFS)	Oui, n (%)	8 267 (81,4%)	21 847 (78,8%)	0,065

Figure Annexe 1. Courbes de Kaplan-Meier pour la survenue de la morbi-mortalité cardiovasculaire et composantes individuelles jusqu'au 31/12/2017 et 31/12/2020 chez les patients ENTRESTO selon l'âge des patients - Etude EPI ENTRESTO



Source : figure 10 du rapport d'étude.

Figure Annexe 2. Courbes de Kaplan-Meier pour la survenue de la morbi-mortalité cardiovasculaire jusqu'au 31/12/2017, chez les patients trithérapie Entresto® et ESC issus de l'appariement



Source : figure 22 du rapport d'étude.

6.2 Etude PIONEER-HF

Référence	A multicenter, randomized, double-blind, double dummy, parallel group, active-controlled 8-week study to evaluate the effect of sacubitril/valsartan (LCZ696) versus enalapril on changes in NT-proBNP and safety and tolerability of in-hospital initiation of LCZ696 compared to enalapril in HFrEF patients who have been stabilized following hospitalization for acute decompensated heart failure (ADHF)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02554890
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité du sacubitril/valsartan versus énalapril en initiation hospitalière en termes de variation du taux de NT-proBNP chez des patients stabilisés suite à une hospitalisation pour décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (FEVG ≤40%).
Type de l'étude	Etude de phase IIIb/IV, multicentrique, randomisée (ratio 1 :1), en double aveugle, en groupe parallèle évaluant l'efficacité et la tolérance du sacubitril/valsartan versus énalapril.
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1er patient 1ère visite) : 28/04/2016. Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 24/07/2018. Etude conduite dans 170 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	— âge ≥18 ans, — en cours d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque en décompensation aiguë. Les patients ayant reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë devaient présenter des symptômes et des signes de surcharge liquidienne (distension de la veine jugulaire, œdème ou râles à l'auscultation ou congestion pulmonaire à la radiographie thoracique) lors de l'hospitalisation,

	– randomisation entre 24 heures et 10 jours après la présentation à l'hôpital, et toujours hospitalisé tant que le patient restait stable. La stabilité des patients était définie par les critères suivants : • pression artérielle systolique (PAS) ≥ 100 mmHg au cours des 6 heures précédant la randomisation (sans hypotension symptomatique), • pas d'augmentation (intensification) de la dose de diurétique par voie IV au cours des 6 heures précédant la randomisation, • pas de médicaments inotropes par voie IV au cours des 24 heures précédant la randomisation, • pas de vasodilatateurs par voie IV (y compris nitrates) au cours des 6 heures précédant la randomisation. • FEVG $\leq 40\%$ au cours des 6 derniers mois (y compris lors de l'hospitalisation actuelle) évaluée par échocardiographie, scanner à acquisition multiple (MUGA), tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique (IRM) ou angiographie ventriculaire, à condition qu'aucun examen ultérieur n'ait documenté une fraction d'éjection $>40\%$, • taux de NT-proBNP ≥ 1600 pg/mL ou de BNP ≥ 400 pg/mL pendant l'hospitalisation actuelle. – La liste exhaustive des critères d'inclusion est présentée dans le protocole de l'étude (section 4.1).
Principaux critères de non-inclusion	– prise actuelle de sacubitril/valsartan ou au cours des 30 derniers jours, – antécédents d'œdème de Quincke liés à un traitement antérieur par IEC ou ARA II, – nécessité d'un traitement par IEC et ARA II, – eGFR < 30 ml/min/1,73 m² mesurée avec la formule MDRD (Modification of Diet in Renal) lors de la sélection, – taux de potassium sérique $>5,2$ mEq/L lors de la sélection, – syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire, chirurgie cardiaque, carotidienne ou autre chirurgie cardiovasculaire majeure, intervention coronarienne percutanée, cardiaque, carotidienne ou autre chirurgie CV majeure, intervention coronarienne percutanée ou angioplastie carotidienne au cours du mois précédant la 1^{ère} visite, – dyspnée due à des causes non cardiaques et non liées à l'insuffisance cardiaque, telles que des troubles respiratoires aigus ou chroniques, – revascularisation coronaire ou carotidienne prévue dans les 6 mois suivant la 1^{ère} visite, – implantation d'un dispositif de thérapie de resynchronisation cardiaque dans les 3 mois précédant la 1^{ère} visite ou volonté d'implanter un tel dispositif, – antécédents de transplantation cardiaque ou inscription sur une liste de transplantation ou port d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche, – insuffisance cardiaque droite isolée due à une maladie pulmonaire grave, – arythmie ventriculaire non traitée documentée avec épisodes syncopaux dans les 3 mois précédant la 1^{ère} visite, – bradycardie symptomatique ou bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré sans stimulateur cardiaque, – présence d'une cardiomyopathie obstructive mitrale, aortique ou hypertrophique significative sur le plan hémodynamique, – antécédents de cancer de tout système organique (autre qu'un carcinome basocellulaire localisé de la peau), traitée ou non, au cours de l'année précédente avec une espérance de vie inférieure à un an, – insuffisance hépatique connue (mise en évidence par une bilirubine totale >3 mg/dl ou une augmentation du taux d'ammoniaque, si elle est réalisée)

ou antécédents de cirrhose avec signes d'hypertension portale tels que des varices.
La liste exhaustive des critères d'inclusion est présentée dans le protocole de l'étude (section 4.2).

Schéma de l'étude

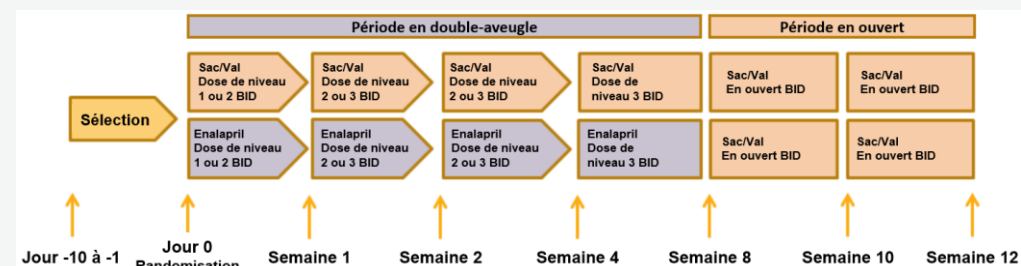


Figure. Schéma de l'étude PIONEER-HF

BID : 2 fois par jour ; sac/val : sacubitril/valsartan.

Traitements étudiés

Les patients inclus dans l'étude étaient randomisés dans l'un des groupes suivants (ratio 1 : 1) :

- groupe sac/val : sacubitril/valsartan administré par voie orale aux doses de 24/26 mg (dose de niveau 1), 49/51 mg (dose de niveau 2) ou 97/103 mg (dose de niveau 3) deux fois par jour.
- groupe énalapril : énalapril administré par voie orale aux doses de 2,5 mg (dose de niveau 1), 5,0 mg (dose de niveau 2) ou 10,0 mg (dose de niveau 3) deux fois par jour.

Pour les patients randomisés dans le groupe sac/val, un placebo était administré le 1er jour (soit les 2 premières doses) afin d'assurer une période de wash-out de 36 heures entre la dernière prise de l'IEC et la première prise du sacubitril/valsartan. Les patients randomisés dans le groupe énalapril recevaient directement le traitement actif.

La dose initiale était déterminée par la PAS lors de la randomisation (Figure 6) :

- PAS ≥ 100 et < 120 mmHg : dose de niveau 1 (24/26 mg pour le sacubitril/valsartan et 2,5 mg énalapril),
- PAS ≥ 120 mmHg : dose de niveau 2 (49/51 mg pour le sacubitril/valsartan et 5,0 mg énalapril).

Par la suite, l'objectif était d'augmenter la dose au cours des semaines 1 ou 2 (visites 3 et 4) afin d'atteindre la dose de niveau 3 (97/103 mg pour le sacubitril/valsartan et 10,0 mg énalapril) au cours de la semaine 2 (visite 4) (Figure 6). Les patients pouvaient augmenter la dose lors de la semaine 1 s'ils avaient une PAS > 110 mmHg et à la semaine 2 s'ils avaient une PAS > 100 mmHg.

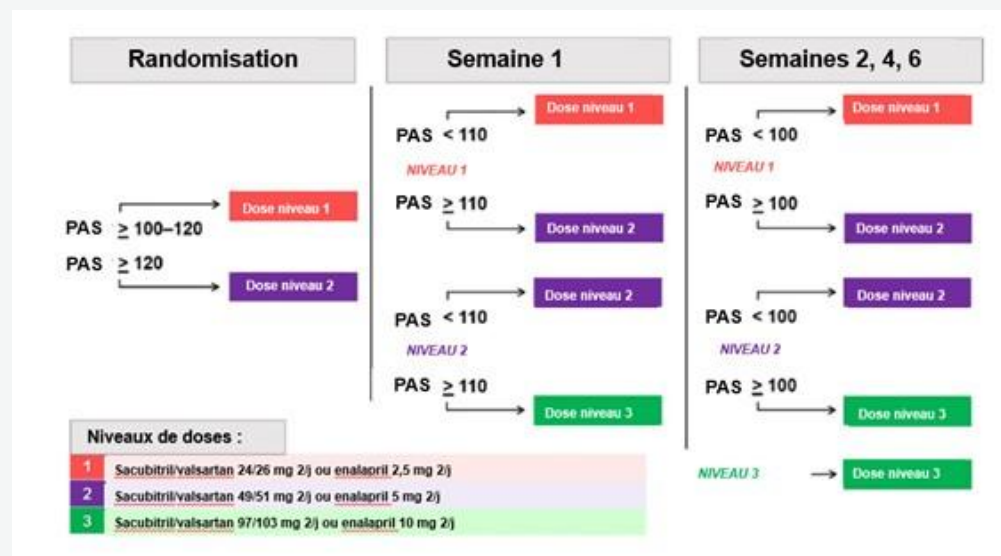


Figure. Schéma d'initiation des traitements – Etude PIONEER-HF

Les patients étaient traités par le sacubitril/valsartan ou énalapril au cours d'une période en double-aveugle d'une durée de 8 semaines, puis le sacubitril/valsartan était administré à tous les patients au cours d'une période en ouvert d'une durée de 4 semaines complémentaires (jusqu'à la semaine 12 de l'étude), tout en respectant un wash-out de 36 heures entre les deux périodes.

A noter qu'une période poolée a été considérée dans cette étude. Cette dernière regroupait les données issues du groupe sac/val au cours de la période en double aveugle, ainsi que les données issues de la période en ouvert (représentant ainsi l'ensemble des données de l'étude avec sacubitril/valsartan et excluant les données de l'énalapril).

Des ajustements de dose étaient possibles en cas d'intolérance au traitement à la dose prévue au protocole (dose de niveau 3). Il était alors possible de réduire la dose d'un niveau (niveau 3 vers niveau 2 ou niveau 2 vers niveau 1).

Le traitement pouvait être arrêté par décision du patient à tout moment. Il pouvait également être arrêté par décision de l'investigateur dans les cas suivants :

- grossesse,
- utilisation de traitement prohibé,
- déviation du protocole constituant un risque pour le patient,
- si la poursuite de l'étude peut être délétère pour le patient d'après l'investigateur,
- suspicion d'EI sévère lié au traitement,
- suspicion d'angioedème : Un patient présentant des signes ou des symptômes d'angioedème cliniquement significatif devait réaliser une évaluation approfondie par l'investigateur afin de déterminer s'il s'agissait d'un motif d'arrêt du traitement à l'essai,
- taux de potassium sérique, pression sanguine ou eGFR nécessitant l'arrêt du traitement d'après l'investigateur.

En cas d'arrêt de traitement, le patient devait continuer d'assister aux visites de suivi jusqu'à la fin de l'étude.

Traitements de secours :

	Les patients pouvaient recevoir des IEC et/ou ARA II comme traitement de secours au cours de l'étude uniquement si le traitement à l'étude avait été arrêté temporairement ou définitivement. Une période de wash-out de 36 heures devait être respectée entre le traitement à l'essai et un IEC ou pour passer d'un IEC à un autre. Traitements prohibés : Les médicaments suivants étaient prohibés au cours de l'étude (cf. section 5.5.7 du protocole pour plus de détail) : – IEC ou ARA II de manière concomitante au traitement à l'essai, – Inhibiteurs de la rénine (tel qu'aliskiren), – nesiritide, – chélateurs d'acides biliaires (tel que la cholestyramine ou le colestipol).
Critère de jugement principal	Variation proportionnelle moyenne du taux de NT-proBNP au cours du temps par rapport à l'inclusion. La moyenne des données aux semaines 4 et 8 a été utilisée pour comparer le taux de NT-proBNP au cours du traitement par rapport à l'inclusion.
Principaux critères de jugement secondaires	– Critère de jugement secondaire d'efficacité : • variation proportionnelle moyenne du taux de NT-proBNP entre l'inclusion et la semaine 8. – Critères de jugement secondaires de tolérance : • incidence de l'hypotension symptomatique au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle, • incidence de l'hyperkaliémie (taux de potassium >5,5 mEq/L) au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle, • incidence des angioedèmes au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle.
Principaux critères de jugement exploratoire	– tolérance : fréquence des événements indésirables (EI), événements indésirables graves (EIG), EI liés aux traitements, EI ayant entraîné l'arrêt du traitement et EI d'intérêt spécifiques selon le dictionnaire MedDRA version 21.0, – qualité de vie évaluée par les scores KCCQ-23 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 23-item) et PGA (Patient Global Assessment) aux semaines 4 et 8, – délai avant 1ère occurrence du critère clinique composite associant le décès, la ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la nécessité d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche, l'intégration d'une liste d'attente pour transplantation cardiaque, les visites non prévues pour insuffisance cardiaque aiguë nécessitant la prise de diurétique par voie IV, l'utilisation de traitements complémentaires pour l'insuffisance cardiaque, et l'augmentation >50% de la dose de diurétique, – délai avant 1ère occurrence du critère clinique composite grave associant le décès, la ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la nécessité d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche, et l'intégration d'une liste d'attente pour transplantation cardiaque, – variation du taux de NT-proBNP entre l'inclusion et les semaines 1 et 2, – variation du taux de NT-proBNP entre la semaine 8 et la semaine 12 (c'est-à-dire au cours des 4 semaines de traitement en ouvert), – délai avant ré-hospitalisation (ré-hospitalisation, visite aux urgences ou visite en ambulatoire non prévue liée à une aggravation de l'insuffisance cardiaque) au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle,

	– délai avant ré-hospitalisation au cours des 30 premiers jours de traitement en double-aveugle, – besoins en traitement de l'insuffisance cardiaque avancé au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle, – incidence de l'aggravation de la fonction rénale au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle.
Taille de l'échantillon	En considérant un risque alpha de 5% et une puissance de 85%, une taille d'échantillon de 882 patients a été calculée pour permettre de détecter une réduction de 18% de la moyenne géométrique sur le critère de jugement principal dans le groupe sac/val en supposant une valeur de 0,95 dans le groupe énalapril, avec un écart-type de 0,85, et 25% d'échantillon manquant ou non-évaluable.
Méthode d'analyse des résultats	Populations d'analyse – Population randomisée : ensemble des patients randomisés, – Population FAS (full analysis set) : ensemble des patients randomisés ayant reçu un des traitements à l'essai. Les patients de cette population étaient analysés sur la base du groupe dans lequel ils avaient été randomisés, – Population PP (per-protocole) : ensemble des patients de la population FAS sans déviation majeure au protocole, – Population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'un des traitements à l'essai. Les patients de cette population étaient analysés sur la base du traitement qu'ils avaient effectivement reçu. Analyse des critères de jugement d'efficacité L'ensemble des analyses des critères d'efficacité a été réalisé sur la population FAS. Méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement principal Le critère de jugement principal était la variation proportionnelle moyenne du taux de NT-proBNP au cours du temps par rapport à l'inclusion. Cette variation a été calculée à l'aide d'une échelle logarithmique et d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) en utilisant les taux de NT-proBNP aux semaines 4 et 8 comme facteur d'effet fixe et les valeurs logarithmiques du taux de NT-proBNP à l'inclusion comme covariable. L'estimation de l'effet du traitement en termes de ratio des moyennes géométriques a été présentée avec des moyennes des moindres carrés et des intervalles de confiance bilatéraux à 95% (IC95%). Le critère de jugement principal a également été évalué dans la population PP dans le cadre d'une analyse de sensibilité. Aucune méthode d'imputation des données manquantes n'était prévue au protocole. Analyses complémentaires Le protocole prévoyait : – une analyse de sensibilité sur le critère de jugement principal en utilisant une imputation multiple pour tenir compte des données manquantes. – des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal en fonction :

- groupes d'âge (<65, ≥65 ans) et (<75, ≥75 ans)
- catégories de fraction d'éjection pré-randomisation (>40%, >30% à 40%, >20% à 30%, ≤20%),
- utilisation antérieure d'IEC ou ARA II (lors de l'hospitalisation),
- quartile du taux de NT-proBNP à l'inclusion,
- eGFR à l'inclusion (<45, 45 à <60, ≥60 ml/min/1,73 m²)
- PAS à l'inclusion (<110, ≥110 mmHg).

Méthode d'analyse statistique pour le critère de jugement secondaire d'efficacité

L'analyse statistique de la variation proportionnelle du taux de NT-proBNP entre l'inclusion et la semaine 8 était identique à celle utilisée pour l'évaluation du critère de jugement principal.

Aucun ajustement à la multiplicité des tests n'était prévu au protocole.

Méthode d'analyse statistique pour les critères de jugement exploratoires d'efficacité

- Délai avant 1ère occurrence du critère clinique composite

Ce critère a été estimé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats ont été exprimés avec la médiane, le 25ème et le 75ème percentile ainsi que l'intervalle de confiance à 95% correspondant. Les groupes de traitement ont été comparés en utilisant un test log-rank. L'incidence de chacun des composants du critère composite était également présentée. Ce critère a également été analysé en utilisant un modèle de régression à risques proportionnels de Cox avec le traitement comme facteur, en présentant le rapport de risques et l'intervalle de confiance à 95% correspondant.

- Variation du taux de NT-proBNP entre l'inclusion et les semaines 1 et 2

L'analyse statistique de ce critère était identique à celle utilisée pour l'évaluation du critère de jugement principal.

- Variation du taux de NT-proBNP entre la semaine 8 et la semaine 12

L'analyse statistique de ce critère était identique à celle utilisée pour l'évaluation du critère de jugement principal.

- Délai avant ré-hospitalisation au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle

Ce critère a été estimé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats ont été exprimés avec la médiane, le 25ème et le 75ème percentile ainsi que l'intervalle de confiance à 95% correspondant. Les groupes de traitement ont été comparés en utilisant un test log-rank.

- Délai avant ré-hospitalisation au cours des 30 premiers jours de traitement en double-aveugle

Ce critère a été estimé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les résultats ont été exprimés avec la médiane, le 25ème et le 75ème percentile ainsi que l'intervalle de confiance à 95% correspondant. Les groupes de traitement ont été comparés en utilisant un test log-rank.

	– Besoins en traitement de l'insuffisance cardiaque avancé au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle Ce critère été évalué en utilisant un modèle de régression logistique avec odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% correspondants. – Incidence de l'aggravation de la fonction rénale au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle Ce critère été évalué en utilisant un modèle de régression logistique avec odds ratio (OR) et intervalle de confiance à 95% correspondants. Analyse de la qualité de vie La qualité de vie a été évaluée avec les questionnaires KCCQ-23 et PGA. Les analyses ont été réalisées sur la population FAS. Les statistiques utilisées étaient uniquement descriptives. Analyse de la tolérance Les analyses des critères de jugement secondaires de tolérance ont été réalisées sur la population FAS. Les autres analyses de tolérance ont été réalisées sur la population de tolérance. L'incidence de l'hypotension symptomatique, de l'hyperkaliémie et des œdèmes au cours des 8 semaines de traitement en double-aveugle a été calculée par groupe de traitement avec risque relatif et intervalle de confiance à 95% correspondant. Des analyses en sous-groupes, identiques à celles réalisées pour le critère de jugement principal, ont également été réalisées pour ces EI d'intérêt spécifique. Les événements indésirables ont été présentés avec une description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 21.0), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'interruption temporaire du traitement, et des anomalies biologiques, ainsi que les patients décédés. Les EI pouvaient être rapporté jusqu'à 30 jours après la dernière dose du traitement.
Principaux amendements au protocole	Deux amendements au protocole ont été réalisés pour cette étude. Les principaux changements sont cités ci-dessous : Amendement 1 (28/07/2016) : – modification des critères d'inclusion suivants : – inclusion des patients à partir de 24 heures après leur présentation (au lieu de 48 heures), et jusqu'à 10 jours après (au lieu de 5 jours), – diminution de la PAS à ≥ 100 mmHg, – modification du critère de stabilité de la PAS en passant d'une période de 24 heures à 6 heures. Amendement 2 (05/10/2017) : – augmentation de la taille d'échantillon à 882 patients afin de prendre en compte 25% d'échantillon manquant ou non-évaluable (au lieu de 10% auparavant), – ajout du critère secondaire du taux de NT-proBNP après passage à la dose de niveau 3, – ajout du critère exploratoire

Caractéristiques des patients

Tableau Annexe 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population FAS) – Etude PIONEER-HF

	Période en double aveugle		Période en ouvert	
	Groupe énalapril N = 441	Groupe sacubi- tril/valsartan N = 440	Groupe énalapril – sac/val N = 415	Groupe sacubi- tril/valsartan N = 417
Age, années				
Médiane (Min ; Max)	63,0 (26 ; 92)	61,0 (19 ; 91)	63,0 (26 ; 92)	61,0 (19 ; 91)
Catégories, n (%)				
< 75	363 (82,3)	370 (84,1)	342 (82,4)	353 (84,7)
≥ 75	78 (17,7)	70 (15,9)	73 (17,6)	64 (15,3)
Sexe, n (%)				
Homme	308 (69,8)	327 (74,3)	293 (70,6)	313 (75,1)
Femme	133 (30,2)	113 (25,7)	122 (29,4)	104 (24,9)
Origine ethnique, n (%)				
Caucasien	254 (57,6)	261 (59,3)	240 (57,8)	247 (59,2)
Africain	158 (35,8)	158 (35,9)	148 (35,7)	149 (35,7)
Asiatique	9 (2,0)	7 (1,6)	8 (1,9)	7 (1,7)
Natif américain	6 (1,4)	3 (0,7)	5 (1,2)	3 (0,7)
Natif des îles du Pacifique	4 (0,9)	2 (0,5)	4 (1,0)	2 (0,5)
Inconnu	9 (2,0)	7 (1,6)	9 (2,2)	7 (1,7)
Autre	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,2)	2 (0,5)
IMC (kg/m²)				
Médiane (Min ; Max)	29,99 (17,0 ; 67,0)	30,49 (16,1 ; 72,3)	30,12 (17,0 ; 67,0)	30,51 (16,1 ; 72,3)
Taux de NT-proBNP plasmatique (pg/ml)^a				
Médiane (Min ; Max)	2 536,0 (76 ; 63 456)	2 883,0 (156 ; 66 437)	2 514,5 (76 ; 63 456)	2 883,0 (156 ; 66 437)
Taux de BNP plasmatique (pg/ml)^a				
Médiane (Min ; Max)	486,0 (33 ; 3 827)	547,0 (4 ; 5 000)	479,0 (33 ; 3 827)	547,0 (4 ; 5 000)
Fraction d'éjection (%)				
Médiane (Min ; Max)	25,0 (5 ; 40)	24,0 (10 ; 42)	25,0 (5 ; 40)	24,0 (10 ; 42)
Stade NYHA, n (%)				
I	3 (0,7)	5 (1,1)	3 (0,7)	5 (1,2)
II	55 (12,5)	57 (13,0)	55 (13,3)	53 (12,7)
III	143 (32,4)	154 (35,0)	132 (31,8)	147 (35,3)
IV	27 (6,1)	27 (6,1)	23 (5,5)	25 (6,0)
Inconnu	50 (11,3)	55 (12,5)	45 (10,8)	51 (12,2)
NA	163 (37,0)	142 (32,3)	157 (37,8)	136 (32,6)
Nombre d'hospitalisation pour IC (diagnostic principal) au cours des 12 mois précédant l'inclusion^b				
Médiane (Min ; Max)	1,0 (0 ; 9)	1,0 (0 ; 10)	1,0 (0 ; 8)	1,0 (0 ; 10)
Nombre total d'hospitalisation au cours des 12 mois précédant l'inclusion^b				
Médiane (Min ; Max)	1,0 (0 ; 12)	1,0 (0 ; 13)	1,0 (0 ; 8)	1,0 (0 ; 10)

	Période en double aveugle		Période en ouvert	
	Groupe énalapril N = 441	Groupe sacubitril/valsartan N = 440	Groupe énalapril – sac/val N = 415	Groupe sacubitril/valsartan N = 417

Délai entre la présentation à l'hôpital et la randomisation (heures)

Médiane (Min ; Max)	67,85 (19,4 ; 312,9)	67,25 (20,3 ; 279,1)	68,67 (19,4 ; 312,9)	66,99 (20,3 ; 279,1)
---------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Antécédents cardiovasculaires, n (%)

Hypertension	369 (83,7)	384 (87,3)	345 (83,1)	364 (87,3)
Accident ischémique transitoire	25 (5,7)	20 (4,5)	21 (5,1)	20 (4,8)
AVC	43 (9,8)	44 (10,0)	39 (9,4)	43 (10,3)
Maladie vasculaire périphérique	51 (11,6)	44 (10,0)	46 (11,1)	43 (10,3)
Insuffisance rénale chronique	120 (27,2)	130 (29,5)	112 (27,0)	120 (28,8)
Arythmie	210 (47,6)	197 (44,8)	201 (48,4)	184 (44,1)
Pacemaker/défibrillateur automatique implantable	146 (33,1)	138 (31,4)	135 (32,5)	129 (30,9)
Valvulopathie modérée à sévère	131 (29,7)	134 (30,5)	121 (29,2)	123 (29,5)
Chirurgie valvulaire	24 (5,4)	19 (4,3)	23 (5,5)	16 (3,8)

a Evalué par le laboratoire central.

b Hors hospitalisation index.

NA : non applicable ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : insuffisance cardiaque.

Source : tables 10-4, 10-5 et 10-6 du rapport de l'étude clinique.

6.3 Etude TRANSITION

Population de l'étude

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans, être atteints d'une insuffisance cardiaque avec FEVG $\leq$ 40 % au stade NYHA II à IV, et être hospitalisés pour une insuffisance cardiaque aiguë (diagnostic principal) avec des signes et des symptômes constants. Les patients devaient en outre être dans un état stable (pendant l'hospitalisation) pendant au moins 24 heures avant la randomisation.

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants :

- pas de traitement vasodilatateur intraveineux (sauf nitrates) et/ou de traitement intraveineux par agents inotropes entre la présentation à l'hôpital et la randomisation,
- hypotension symptomatique et/ou PAS <110 ou >180 mmHg avant la randomisation,
- insuffisance rénale terminale lors de la sélection, ou eGFR <30 mL/min/1,73m² lors de la randomisation,
- antécédent d'angioedème héréditaire ou idiopathique, ou lié à un traitement précédant par IEC ou ARA II,
- syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, chirurgie cardiaque, carotidienne ou autre chirurgie cardiovasculaire majeure, intervention coronarienne percutanée ou angioplastie carotidienne dans les 3 mois précédant la sélection,
- maladie coronarienne ou carotidienne susceptible de nécessiter une intervention chirurgicale ou percutanée dans les 3 mois suivant le dépistage,
- implantation d'un pacemaker, d'un défibrillateur cardiovertible implantable, d'un dispositif de thérapie de resynchronisation cardiaque ou mise à niveau/révision d'un tel dispositif dans le mois précédant la sélection,

- transplantation cardiaque (ou inscription sur une liste d'attente) ou dispositif d'assistance ventriculaire (ou volonté d'en utiliser un).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients atteignant la dose cible de sacubitril/valsartan de 97/103 mg deux fois par jour à la fin de la semaine 10 post-randomisation, quel que soit les changements de dose et les interruptions de traitement.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la proportion de patients atteignant et maintenant une dose de sacubitril/valsartan de 49/51 ou 97/103 mg deux fois par jour pendant au moins les 2 semaines précédant la semaine 10 post-randomisation,
- la proportion de patients atteignant et maintenant n'importe quelle dose de sacubitril/valsartan pendant au moins les 2 semaines précédant la semaine 10 post-randomisation,
- le taux d'arrêt de traitement définitif lié à un événement indésirable au cours des 10 semaines de traitement.

La tolérance était également évaluée par l'incidence des EI, des EI graves et des EI conduisant à l'arrêt du traitement.

Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires étaient analysés en utilisant la méthode de Cochran–Mantel–Haenszel stratifiée avec les groupes de traitement et les variables de stratification comme facteurs de stratification. Le risk ratio (RR) était estimé avec un intervalle de confiance bilatéral à 95% correspondant. La tolérance était analysée de manière descriptive. Aucune méthode d'imputation des données manquantes n'était prévue au protocole.

La population étudiée pour l'analyse de la tolérance était la population FAS (Full Analysis Set) correspondant à l'ensemble des patients randomisés, à l'exception des patients randomisés par erreur. La population étudiée pour l'analyse des critères d'efficacité était la population de tolérance correspondant à l'ensemble des patients inclus dans la population FAS ayant reçu au moins une dose de traitement.

Résultats d'efficacité

Au total, 1 002 patients ont été inclus dans l'étude dont 500 dans le groupe hospitalisation et 502 dans le groupe post-hospitalisation. Respectivement 493 (99 %) et 489 (97 %) patients ont reçu le traitement à l'essai. Le temps médian entre la présentation à l'hôpital et l'initiation du traitement était de 7 jours dans le groupe hospitalisation et 10 jours dans le groupe post-hospitalisation.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les groupes. La majorité des patients était de sexe masculin (75,1 %), d'origine caucasienne (97,2 %), avec un âge moyen de 66,8 ans et un IMC moyen de 28,4 kg/m². La majorité des patients avaient une insuffisance cardiaque de stade NYHA II (64,1 %) ou III (34,2 %), et la FEVG moyenne était de 28,8 %. Le taux de NT-proBNP médian à l'inclusion était de 1 744 pg/ml, l'eGFR moyen était de 62,0 mL/min/1,73 m² et la PAS moyenne était de 124 mmHg. Près de la moitié (48,9 %) des patients inclus avait déjà eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Enfin, la moitié des patients (50,8 %) avait été traitée par IEC, 24,9% par ARA II, et 24,3% étaient naïfs d'IEC et ARA II.

A la semaine 10 post-randomisation, 224 patients (45,4 %) du groupe hospitalisation et 248 patients (50,7 %) du groupe post-hospitalisation avaient atteint la dose cible de sacubitril/valsartan de 97/103 mg deux fois par jour, quels que soient les changements de dose et les interruptions de traitement (RR = 0,90 [0,79 ; 1,02]). Il n'y avait ainsi pas de différence significative sur le critère de jugement principal entre les deux groupes.

Une dose de 49/51 ou 97/103 mg deux fois par jour a été maintenue pendant au moins les 2 semaines précédant la semaine 10 post-randomisation par respectivement 62,1 % et 68,5 % des patients (RR=0,91, IC95% [0,83 ; 0,99]). Enfin, la proportion de patients atteignant et maintenant n'importe quelle dose de sacubitril/valsartan pendant au moins les 2 semaines précédant la semaine 10 post-randomisation était respectivement de 86 % et 89,6 % (RR = 0,96 [0,92 ; 1,01]) (Figure ci-contre).

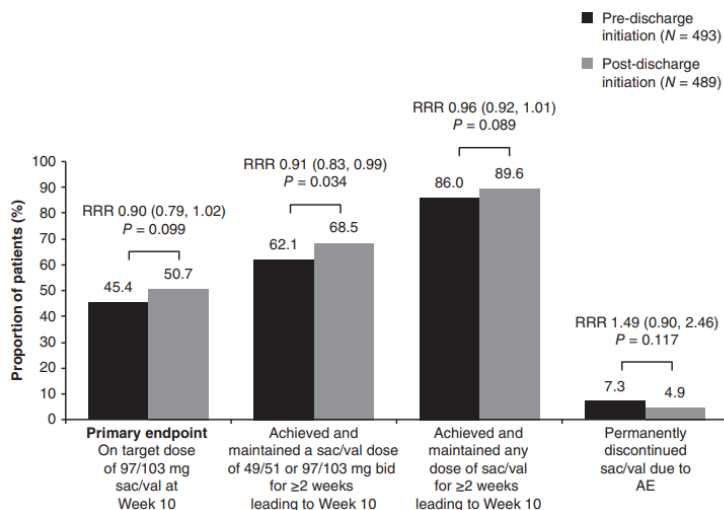


Figure Annexe 3. Résultats du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires – Etude TRANSITION. RRR : relative risk ratio ; sac/val : sacubitril/valsartan ; AE : évènement indésirable ; bid : deux fois par jour.

L'étude TRANSITION a montré qu'il était possible d'initier un traitement par sacubitril/valsartan et d'atteindre une dose cible de 97/103 mg deux fois par jour aussi bien en cours d'hospitalisation qu'après hospitalisation chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite hospitalisés après une insuffisance cardiaque aiguë.

6.4 Etude PROVE-HF

Méthodologie

L'étude PROVE-HF (NCT02887183) est une étude de phase IV, prospective, multicentrique, non comparative, simple-bras dont l'objectif était d'évaluer la corrélation entre la variation du taux de NT-proBNP et la modification des marqueurs du remodelage cardiaque (index du volume ventriculaire gauche de fin de systole et de diastole, FEVG, index du volume auriculaire gauche) chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite après 12 mois de traitement par sacubitril/valsartan à la dose cible de 97/103 mg deux fois par jour.

Population de l'étude

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans et être atteints d'une insuffisance cardiaque avec FEVG ≤ 40 % (évaluée par une mesure locale dans les 6 mois précédant l'inclusion) au stade NYHA II à IV. Si un patient était traité par un diurétique de l'anse, il devait utiliser une dose stable depuis au moins 2 semaines précédant l'inclusion.

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants :

- antécédent d'angioedème,

- nécessité d'être traité par un IEC et/ou ARA II,
- transplantation cardiaque (ou inscription sur une liste d'attente) ou dispositif d'assistance ventriculaire (ou volonté d'en utiliser un),
- implantation d'un dispositif de thérapie de resynchronisation cardiaque dans les 6 mois précédant la visite de sélection,
- traitement en cours par agents inotropes ou nesiritide,
- traitement par aliskiren chez des patients atteints de diabète,
- hospitalisation ou sortie d'hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque dans les 2 semaines précédant l'inclusion.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la corrélation entre la variation du taux de NT-proBNP et l'évolution de différents marqueurs du remodelage cardiaque (index du volume ventriculaire gauche de fin de systole et de diastole, FEVG et index du volume auriculaire gauche) entre l'inclusion et 12 mois.

Le principal critère de jugement secondaire était la corrélation entre la variation du taux de NT-proBNP et l'évolution des marqueurs du remodelage cardiaque entre l'inclusion et 6 mois,

La tolérance était également évaluée par l'incidence des EI, des EI graves et des EI conduisant à l'arrêt du traitement. Une attention particulière était apportée à l'incidence de la détérioration de la fonction rénale (augmentation de la créatinine sérique $\geq 0,5$ mg/dl et diminution de l'eGFR $\geq 25\%$), de l'hypotension symptomatique, de l'hyperkaliémie (potassium $> 5,5$ meq/L) et des angioœdèmes.

Tous les tests statistiques étaient réalisés en considérant un risque alpha bilatéral de 5 %. Les critères d'efficacité étaient analysés en utilisant un coefficient de corrélation de Pearson avec un intervalle de confiance bilatéral à 95 %. La tolérance était analysée de manière descriptive. Aucune méthode d'imputation des données manquante n'était prévue au protocole.

La population étudiée pour l'analyse des critères d'efficacité était la population FAS (Full Analysis Set) correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, y compris les patients ayant été inclus par inadvertance. La population étudiée pour l'analyse de la tolérance était la population de tolérance correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

Résultats d'efficacité

Au total, 794 patients ont été inclus dans l'étude et 654 (82,4 %) l'ont complété. La majorité des patients étaient de sexe masculin ($n = 568/794$ [71,5 %]), d'origine caucasienne ($n = 565/794$ [73,4 %]), avec un âge moyen de 65,1 (12,4) ans et un IMC moyen de 31,3 (6,9) kg/m². La majorité des patients avaient une insuffisance cardiaque de stade NYHA II ($n = 558/794$ [70,3 %]) ou III ($n = 227/94$ [28 %]). Le taux médian de NT-proBNP à l'inclusion était de 816 [IQR : 332 – 1822] pg/ml, l'eGFR moyen était de 63,96 (20,4) mL/min/1.73 m² et 351 (44,2%) patients avaient un eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m². Enfin, la plupart des patients avait été traité par bêtabloquants ($n = 757/794$ [95,3 %]) ou par IEC/ARA-II ($n = 602/794$ [75,8 %]).

Le taux de NT-proBNP avait fortement baissé au cours de l'étude, passant d'une moyenne de 816 pg/ml lors de l'inclusion à 473 pg/ml à 6 mois et 455 pg/ml à 12 mois.

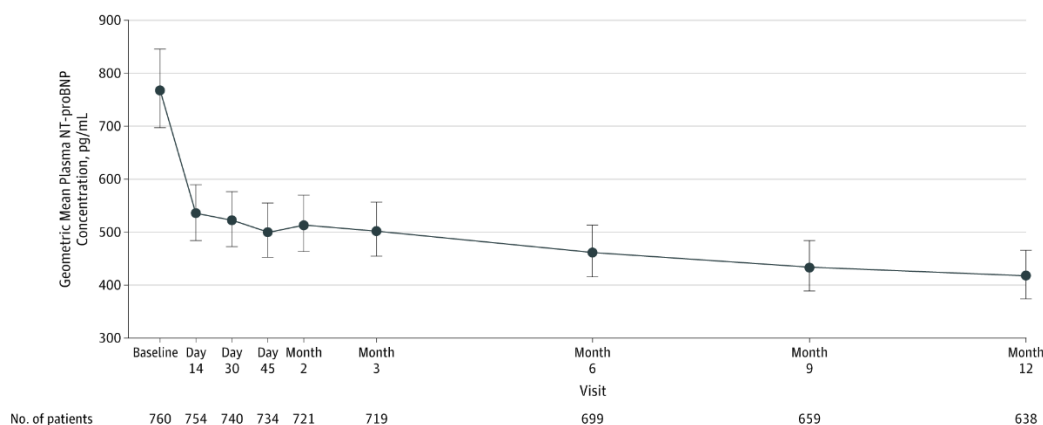


Figure Annexe 4. Concentration de NT-proBNP aux différentes visites de l'étude PROVE-HF (source : Januzzi Jr et al., 2019 – Figure 1⁵⁷)

Le sacubitril/valsartan était également associé à une amélioration significative de tous les paramètres du remodelage cardiaque à 6 et 12 mois ($p < 0,001$)⁵⁸. Ainsi, entre l'inclusion et 12 mois de traitement par sacubitril/valsartan, une corrélation statistiquement significative a été observée entre la diminution du taux de NT-proBNP et l'amélioration des marqueurs du remodelage cardiaque évalués ($p < 0,001$) (Figure ci-contre).

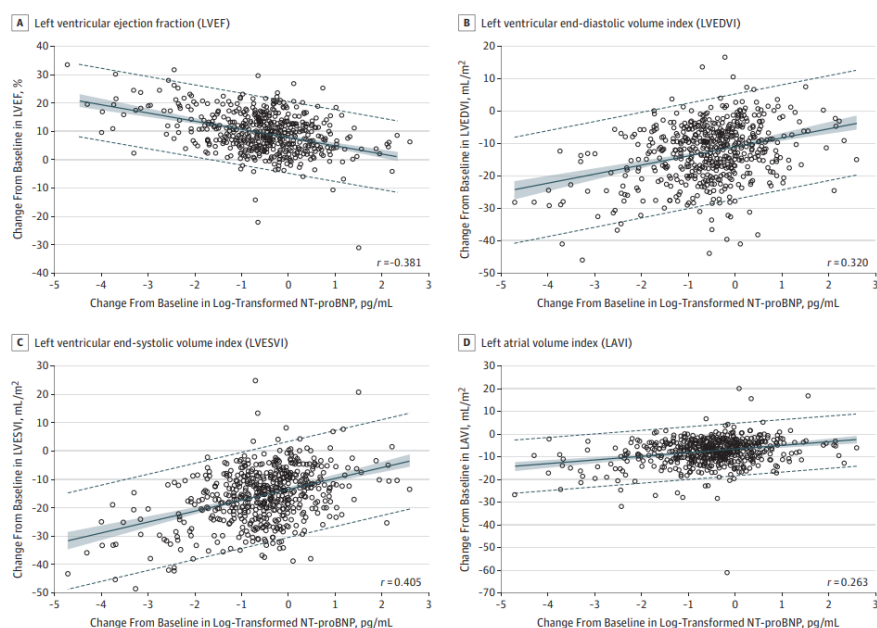


Figure Annexe 5. Diagrammes de dispersion évaluant la corrélation entre la variation du taux de NT-proBNP et tous les marqueurs du remodelage cardiaque évalués (population FAS) – Etude PROVE-HF. LVEF : fraction d'éjection du ventricule gauche ; LVEDVI : index du volume ventriculaire gauche de fin de diastole ; LVESVI : index du volume ventriculaire gauche de fin de systole ; LAVI : index du volume auriculaire gauche.

⁵⁷ Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA. 2019;322(11):1085–1095. doi:10.1001/jama.2019.12821

⁵⁸ Extrait de Januzzi Jr et al « From baseline to 12 months, statistically significant correlations were observed between the change in log2-NT-proBNP concentration and LVEF ($r = -0.381$ [IQR, -0.448 to -0.310]; $P < .001$), LVEDVI ($r = 0.320$ [IQR, 0.246 to 0.391]; $P < .001$), LVESVI ($r = 0.405$ [IQR, 0.335 to 0.470]; $P < .001$), LAVI ($r = 0.263$ [IQR, 0.186 to 0.338]; $P < .001$), and E/e' ($r = 0.269$ [IQR, 0.182 to 0.353]; $P < .001$) »

À 6 mois, la corrélation entre la diminution du taux de NT-proBNP et l'amélioration des marqueurs du remodelage cardiaque était également statistiquement significative bien que plus faible⁵⁹.

Cette étude a montré que la réduction du taux de NT-proBNP était corrélée, de manière statistiquement significative, à une amélioration des principaux marqueurs du remodelage cardiaque ($p < 0,0001$).

6.5 Etude EVALUATE-HF

Méthodologie

L'étude EVALUATE-HF⁶⁰ (NCT02874794) est une étude de phase IV, multicentrique, randomisée (ratio 1:1) en double aveugle, en groupe parallèle dont l'objectif était de démontrer la supériorité du sacubitril/valsartan versus énalapril en termes de variation de l'impédance aortique entre l'inclusion et la semaine 12 chez des patients âgés d'au moins 50 ans atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et avec des antécédents d'hypertension.

Population de l'étude

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 50 ans et être atteints d'une insuffisance cardiaque avec FEVG $\leq 40\%$ au stade NYHA I à III. Les patients devaient également avoir des antécédents d'hypertension et respecter au moins un des deux critères suivants :

- une PAS > 105 mmHg avec un traitement antihypertenseur,
- une PAS ≥ 140 mmHg sans traitement antihypertenseur.

S'ils étaient traités, la dose utilisée devait être stable, et le traitement ne devait pas être un IEC ou un ARA II. Enfin, les patients devaient suivre de manière optimale un traitement diurétique pour traiter les comorbidités telles que l'hypertension, le diabète et les maladies coronariennes.

Les principaux critères d'exclusion étaient les antécédents d'œdème de Quincke, liés ou non à un médicament, et la nécessité d'un traitement par IEC en association à un ARA II.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation de l'impédance aortique entre l'inclusion et la semaine 12.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient :

- la variation du taux de NT-proBNP entre l'inclusion et la semaine 12,
- la variation de différentes mesures échographiques entre l'inclusion et la semaine 12. Ces mesures incluaient :
 - la déformation longitudinale globale,
 - l'index du volume auriculaire gauche,
 - la vitesse E' de l'anneau mitral (imagerie Doppler),
 - le rapport E/E' mitral,
 - la FEVG,
 - le couplage ventriculaire-vasculaire (Ea/Ees),

⁵⁹ Januzzi et al., 2019 - eTable 3: Correlations between change in Log2-NT-proBNP and echocardiographic measurements at 6 months post-enrollment.

⁶⁰ Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(11):1077–1084. doi:10.1001/jama.2019.12843

- l'index du volume ventriculaire gauche de fin de systole et de diastole.

Enfin, le principal critère de jugement exploratoire était la variation du score KCCQ au cours de l'étude. La tolérance était également évaluée par l'incidence des EI, des EI graves et des EI conduisant à l'arrêt du traitement.

Tous les tests statistiques étaient réalisés en considérant un risque alpha bilatéral de 5%. Les critères de jugement d'efficacité ont été analysés en utilisant un modèle d'analyse des covariances (ANCOVA). La tolérance était analysée de manière descriptive. Aucune méthode d'imputation des données manquante n'était prévue au protocole.

La population étudiée pour l'analyse des critères d'efficacité était la population FAS (Full Analysis Set) correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, y compris les patients ayant été randomisés par inadvertance. La population étudiée pour l'analyse de la tolérance était la population de tolérance correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

Résultats d'efficacité

Au total, 464 patients ont été inclus dans l'étude dont 231 dans le groupe sacubitril/valsartan et 233 dans le groupe énalapril. Respectivement 493 (99 %) et 489 (97 %) patients ont reçu le traitement à l'essai.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les groupes. Dans le groupe sacubitril/valsartan, la majorité des patients étaient de sexe masculin ($n = 170/231$ [74 %]), d'origine caucasienne ($n = 166/231$ [72 %]), avec un âge moyen de 67,8 (9,8) ans et un IMC moyen de 30 (5,7) kg/m². La majorité des patients avaient une insuffisance cardiaque de stade NYHA II ($n = 152/231$ [66 %]) et la FEVG moyenne était de 34 (10) %. Le taux de NT-proBNP médian à l'inclusion était de 560 [IQR : 254 – 1498] pg/ml, l'eGFR moyen était de 70 (22) mL/min/1,73 m² et la PAS moyenne était de 131 (15) mmHg. Plus de la moitié ($n = 128/231$ [55 %]) des patients inclus avaient déjà eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Enfin, la plupart des patients avait été traités par IEC ou ARA II ($n = 187/231$ [81 %]), ou par bêtabloquant ($n = 196/231$ [85 %]).

La variation de l'impédance aortique entre l'inclusion et la semaine 12 était de -2,9 (IC95% [-13,8 ; +8,0]) dans le groupe sacubitril/valsartan versus -0,7 (IC95% [-11,6 ; +10,1]) dans le groupe énalapril, soit une différence non significative entre les groupes de -2,2 (IC95% [-17,6 ; +13,2], $p = 0,78$).

La variation du taux de NT-proBNP entre l'inclusion et la semaine 12 (exprimée par le ratio de la moyenne géométrique) était de 0,63 (IC95% [0,58 ; 0,69]) dans le groupe sacubitril/valsartan versus 0,95 (IC95% [0,87 ; 1,0]) dans le groupe énalapril. Ainsi, le ratio des moyennes géométriques entre les groupes était de 0,67 (IC95% [0,59 ; 0,76], $p_{\text{nominal}} < 0,001$), soit une différence entre les groupes de 33% en faveur du sacubitril/valsartan.

Les résultats concernant la variation des différentes mesures échographiques entre l'inclusion et la semaine 12 sont présentés dans le Tableau ci-dessous. Les résultats avec une tendance en faveur du sacubitril/valsartan concernaient l'index du volume auriculaire gauche (différence entre les groupes = -2,8 mL/m², IC95% [-4,0 ; -1,6], $p_{\text{nominal}} < 0,001$), l'index du volume ventriculaire gauche de fin de diastole (différence entre les groupes = -2,0 mL/m², IC95% [-3,7 ; -0,3], $p_{\text{nominal}} = 0,02$) et le rapport E/E' mitral (différence entre les groupes = -1,8, IC95% [-2,8 ; -0,8], $p_{\text{nominal}} = 0,001$).

Tableau Annexe 3. Variation des différentes mesures échographiques d'intérêt entre l'inclusion et la semaine 12 (population FAS) – Etude EVALUATE-HF

	Groupe sacubitril/valsartan N = 231	Groupe énalapril N = 233
Déformation longitudinale globale, %		
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (IC95%)	-0,3 (-0,7 ; -0,02)	-0,2 (-0,5 ; 0,1)
Différence entre les groupes (IC95%) pnominal	-0,13 (-0,58 ; 0,33) 0,58	
Index du volume de l'auriculaire gauche, ml/m²		
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (IC95%)	-2,2 (-3,0 ; -1,3)	0,6 (-0,2 ; 1,5)
Différence entre les groupes (IC95%) pnominal	-2,8 (-4,0 ; -1,6) <0,001	
Vitesse E' de l'anneau mitral, cm/seconde		
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (IC95%)	-0,0 (-0,2 ; 0,2)	-0,0 (-0,2 ; 0,2)
Différence entre les groupes (IC95%) pnominal	-0,03 (-0,3 ; 0,3) 0,86	
Rapport E/E' mitral		
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (IC95%)	-1,4 (-2,1 ; -0,7)	0,3 (-0,4 ; 1,0)
Différence entre les groupes (IC95%) pnominal	-1,8 (-2,8 ; -0,8) 0,001	
FEVG, %		
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (IC95%)	1,9 (1,2 ; 2,6)	1,3 (0,6 ; 2,0)
Différence entre les groupes (IC95%) pnominal	0,6 (-0,4 ; 1,7) 0,24	
Couplage ventriculaire-vasculaire (Ea/Ees)		
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (IC95%)	0,02 (-0,01 ; 0,05)	0,03 (-0,001 ; 0,06)
Différence entre les groupes (IC95%) pnominal	-0,005 (-0,05 ; 0,04) 0,82	
Index du volume ventriculaire gauche de fin de systole, ml/m²		
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (IC95%)	-4,9 (-6,0 ; -3,8)	-3,3 (-4,4 ; -2,2)
Différence entre les groupes (IC95%) pnominal	-1,6 (-3,1 ; -0,03) 0,45	
Index du volume ventriculaire gauche de fin de diastole, ml/m²		
Variation entre l'inclusion et la semaine 12 (IC95%)	-5,2 (-6,4 ; -3,9)	-3,2 (-4,4 ; -2,0)
Différence entre les groupes (IC95%) pnominal	-2,0 (-3,7 ; -0,3) 0,02	