

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ENTRESTO (sacubitril / valsartan), antagoniste de l'angiotensine II en association à un inhibiteur de l'endopeptidase neutre

Progrès thérapeutique mineur chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III avec une FEVG \leq 35%, restant symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitant une modification de traitement.

L'essentiel

- ▶ ENTRESTO a l'AMM chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.
- ▶ Une efficacité modeste a été démontrée versus énalapril 20 mg/j sur un critère composite associant décès cardiovasculaires et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) \leq 35% et préalablement traités et stabilisés par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou sartan.
- ▶ Les effets indésirables de ENTRESTO sont l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection \leq 40%) associe, dans la majorité des cas, la prescription :
 - d'un diurétique de l'anse, pour soulager les symptômes et la congestion,
 - d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou antagoniste de l'angiotensine II [ARA II] lorsque les IEC sont mal tolérés), pour réduire le risque d'hospitalisation et de décès prématuré,
 - d'un digitalique,
 - d'un bêtabloquant (bisoprolol, carvedilol, métoprolol ou nébivolol) qui permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité et notamment des morts subites. Leur prescription doit être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque «stable».
- Pour les patients avec une insuffisance cardiaque de stade II et IV selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35% et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant, un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone ou éplérénone) est recommandé afin de réduire les risques d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque et le risque de décès prématuré.
- L'ivabradine peut également être proposée aux patients en insuffisance cardiaque de classe II à IV avec dysfonction systolique, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est \geq 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Compte tenu des résultats de l'étude PARADIGM-HF et notamment :
 - de l'efficacité modeste de l'association valsartan/sacubitril (ENTRESTO) versus l'énalapril seul, sur la survenue du premier événement (décès d'origine cardiovasculaire ou une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, HR=0,80 [0,73 ; 0,87], $p < 0,0001$) correspondant à une différence absolue de survenue de l'un de ces événements de 5%,
 - mais du profil très sélectionné et peu transposable en pratique des patients inclus, à savoir stables sous IEC ou sartan,
 - et de l'intérêt discutable de proposer un changement de traitement à des patients stabilisés sous IEC ou sartan,

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

Données cliniques

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

Une réduction significative ($p < 0,001$) de la mortalité totale (critère de jugement secondaire) a été observée dans le groupe valsartan/sacubitril versus énalapril : 711/4 187 décès (16,98%) versus 835/4 212 (19,82%), HR 0,84 [0,76 ; 0,93], $p = 0,005$.

- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par ENTRESTO ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ENTRESTO est important chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.
- ENTRESTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez ces patients.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 mai 2016 (CT-14835)
disponible sur www.has-sante.fr

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

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