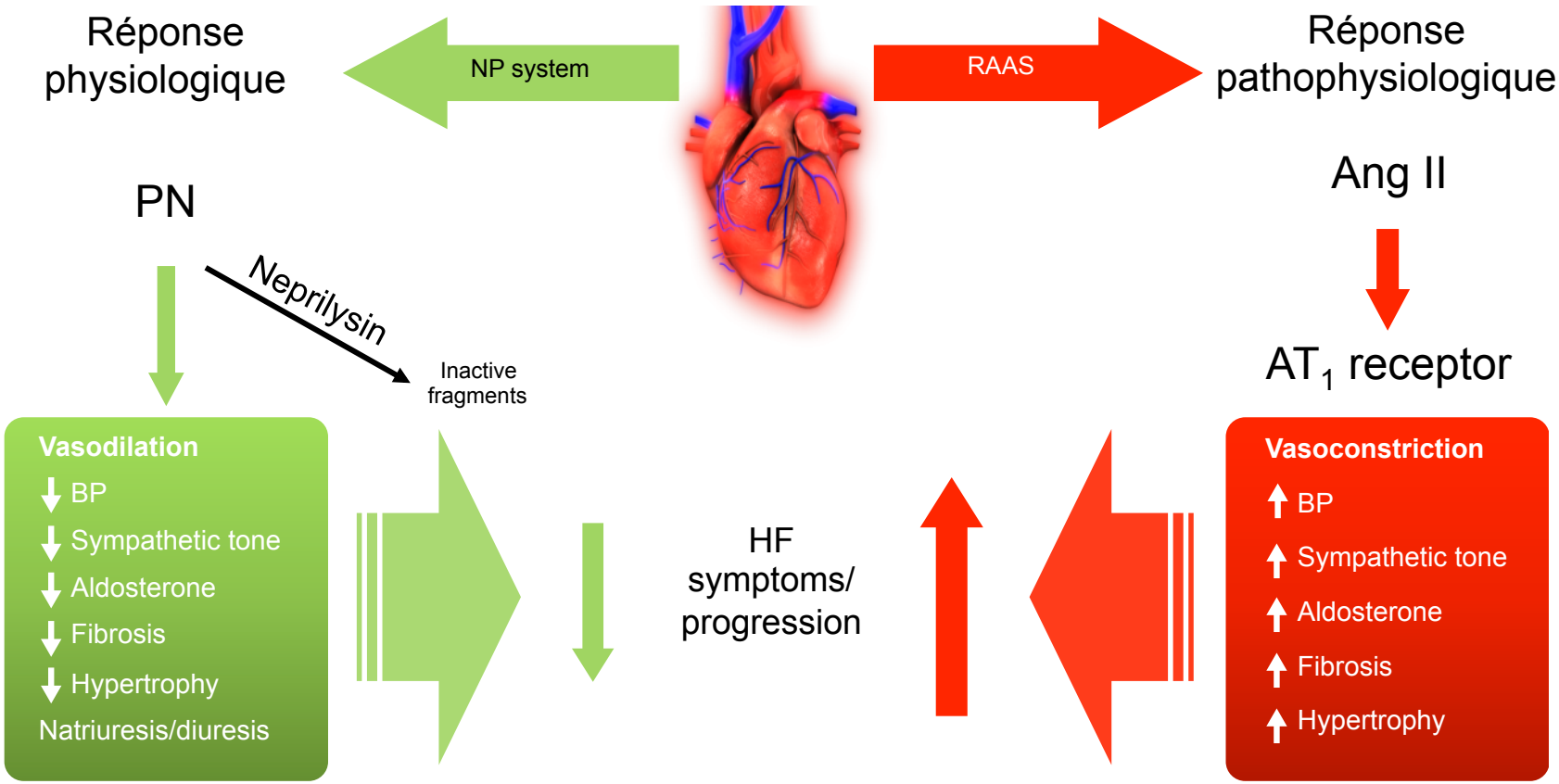
Sacubitril/valsartan (Entresto®)
Evolution ou révolution dans le traitement de l'insuffisance cardiaque
Mode d'action, résultats de l'étude PARADIGM et modalités d'utilisation

Pr M. GALINIER
Pôle Cardio Vasculaire et Métabolique
CHU Rangueil, Toulouse
France

2016

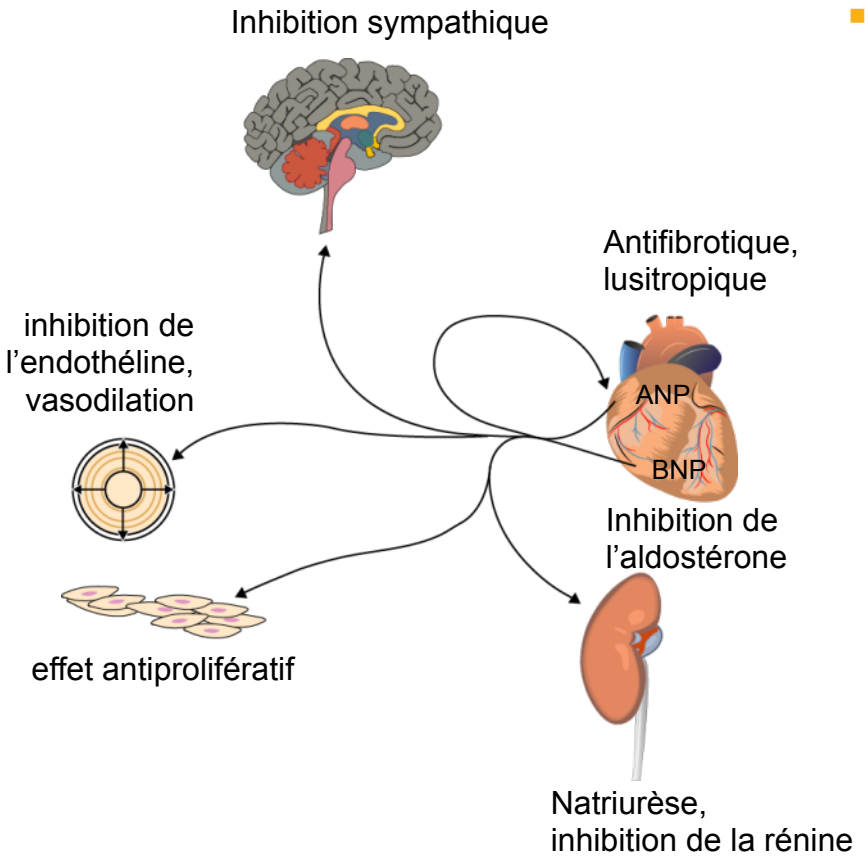
IC est un état de déséquilibre neurohormonal

- Le SRAA et le système des peptides natriurétiques sont des mécanismes de contre-régulation dans l'IC
- IC avancée : le SRAA devient le système neurohormonal activé prédominant



Ang=angiotensin; AT_1=angiotensin type 1; BP=blood pressure
Ferro et al. Circulation 1998;97:2323–30; Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42; Schrier et al. Kidney Int 2000;57:1418–25; Schrier & Abraham. N Engl J Med 1999;341:577–85

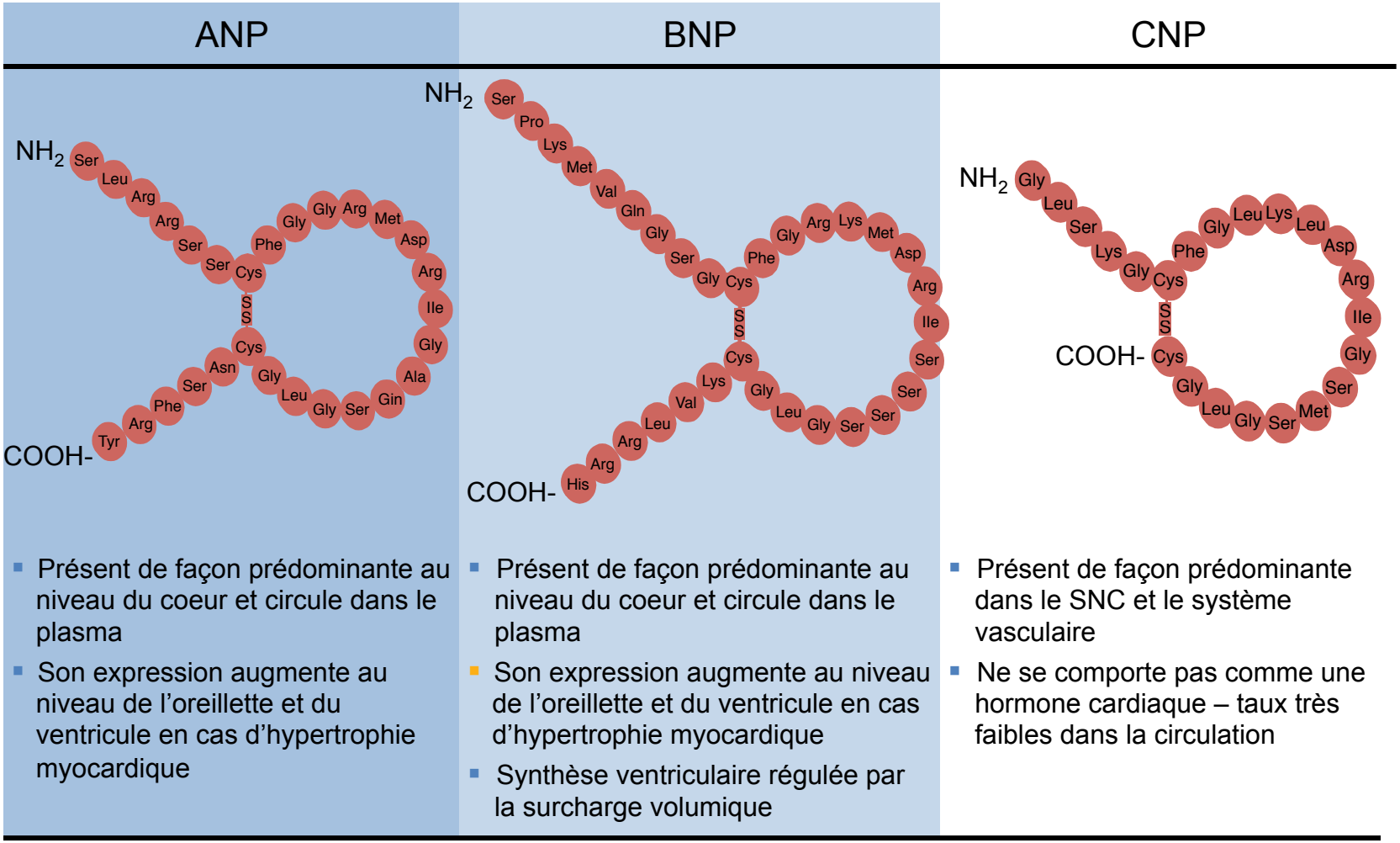
Rôle des peptides natriurétiques sur le coeur, les vaisseaux et le rein



- NPs sont relargués en réponse à un stress de la paroi cardiaque et agissent au niveau du cerveau, de la surrénale, du rein, des vaisseaux et du coeur, conduisant à :
  - Augmentation de natriurèse et diurèse
  - vasodilatation
  - inhibition du SRAA et de l'activité sympathique
  - atténuation du remodelage cardiaque et de la fibrose
  - Réversion du remodelage vasculaire (compliance artérielle)
  - atténuation de la fibrose rénale et amélioration de l'hémodynamique rénale
  - Amélioration de la fonction endothéliale
  - mobilisation des lipides

ANP=atrial natriuretic peptide; LVH=left ventricular hypertrophy
Boerrigter & Burnett. Expert Opin Invest Drugs 2004;3:643–52; Rubattu et al. Am J Hypertens 2008;21:733–41

Rôle des peptides natriurétiques dans le contrôle de l'homéostase cardiovasculaire et rénale

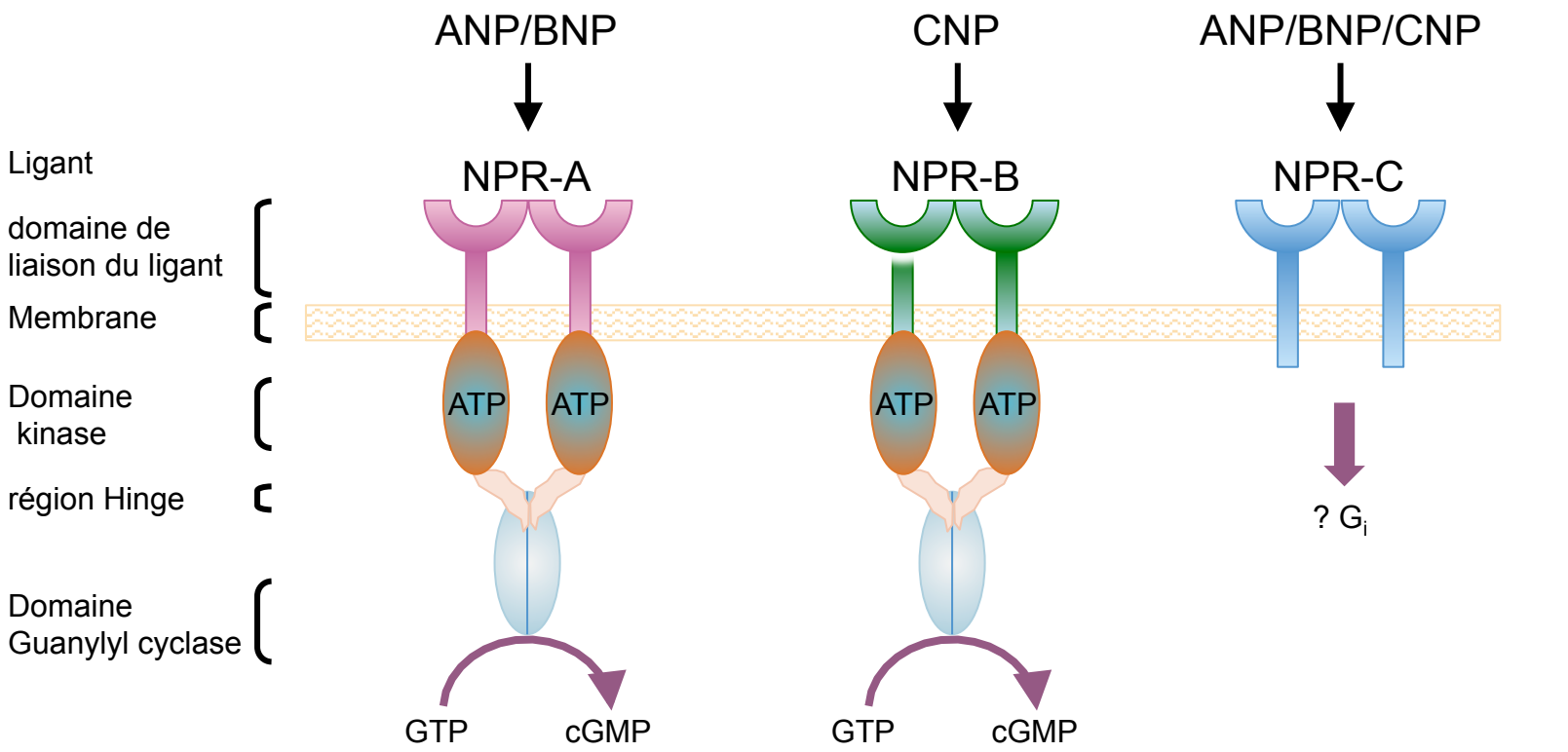


ANP	BNP	CNP
▪ Présent de façon prédominante au niveau du coeur et circule dans le plasma ▪ Son expression augmente au niveau de l'oreillette et du ventricule en cas d'hypertrophie myocardique	▪ Présent de façon prédominante au niveau du coeur et circule dans le plasma ▪ Son expression augmente au niveau de l'oreillette et du ventricule en cas d'hypertrophie myocardique ▪ Synthèse ventriculaire régulée par la surcharge volumique	▪ Présent de façon prédominante dans le SNC et le système vasculaire ▪ Ne se comporte pas comme une hormone cardiaque – taux très faibles dans la circulation

CNP=C-type natriuretic peptide

Levin et al. New Engl J Med 1998;339;321–8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26
Pandey. J Am Soc Hypertens 2008;2:210–26

Les récepteurs NPR ont différentes structures et fonctions

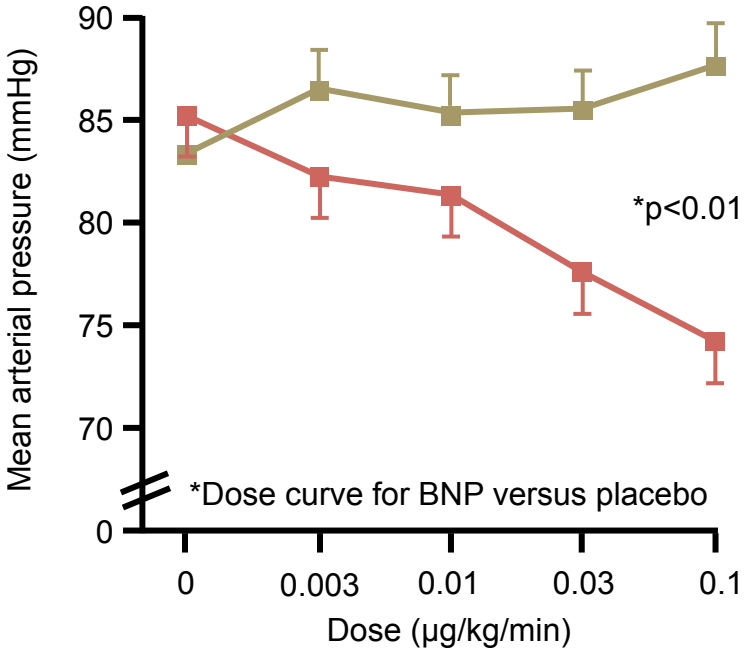


Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26; Pandey. J Am Soc Hypertens 2008;2:210–26
Levin et al. N Engl J Med 1998;339;321–8

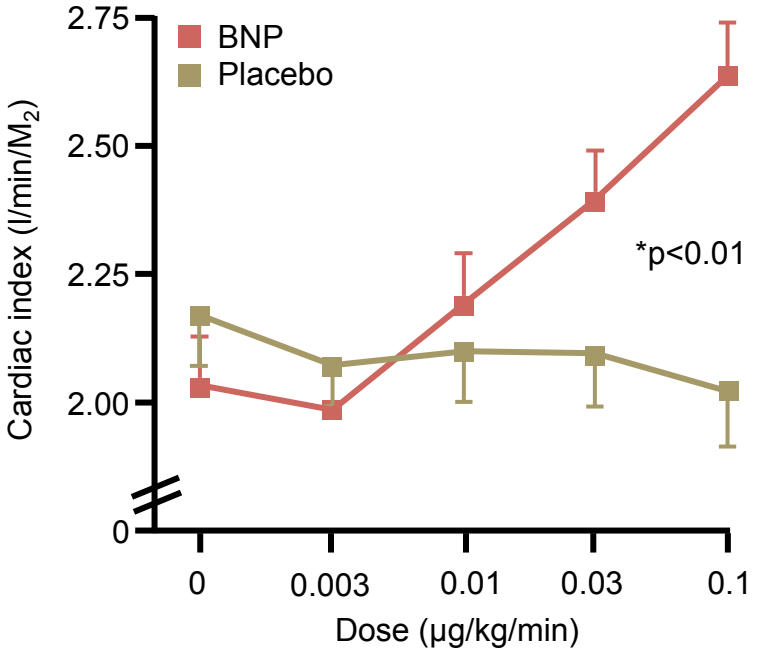
Rôle du BNP sur l'hémodynamique systémique chez les patients en ICC sévère

- 20 patients en ICC sévère ont reçu des doses croissantes en perfusion soit de BNP soit de placebo

Mean arterial pressure at baseline and with incremental infusions of BNP vs placebo



Cardiac index at baseline and with incremental infusions of BNP vs placebo

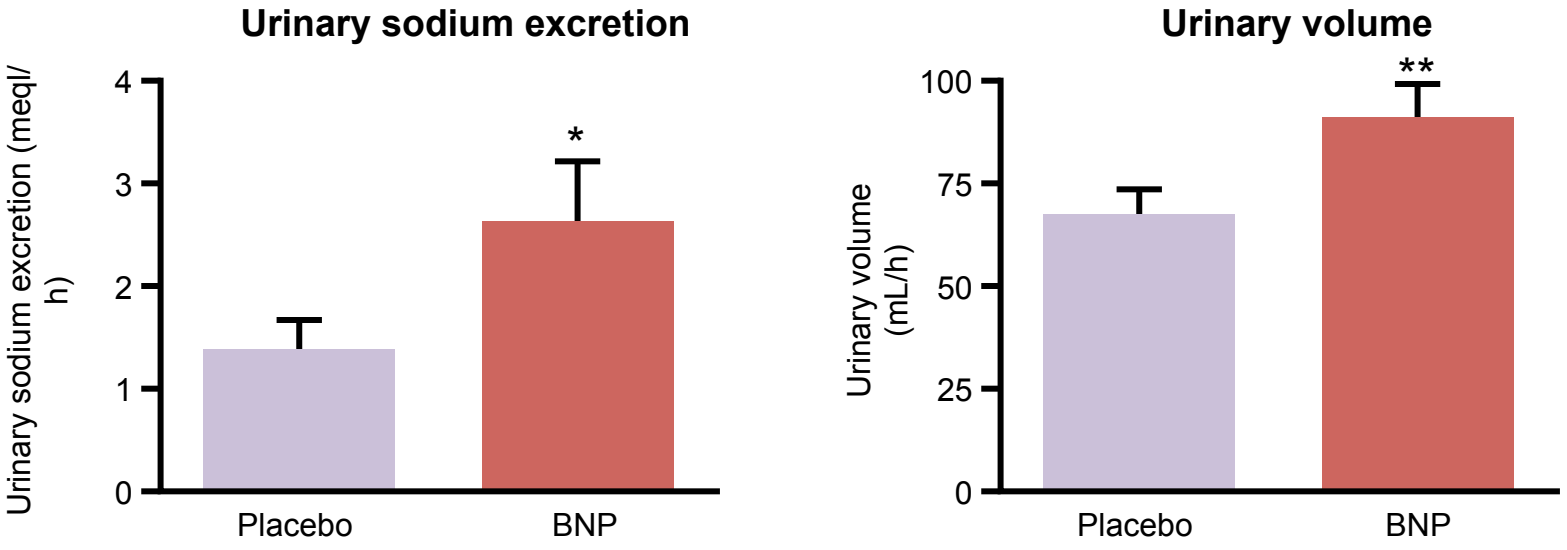


- La perfusion de BNP a diminué significativement la pression dans l'artère pulmonaire, la pression précapillaire pulmonaire(PCWP), la pression dans l'OD, et la pression artérielle systémique versus placebo
- Les 2 plus hautes doses de BNP ont augmenté significativement l'index cardiaque versus placebo

Marcus et al. Circulation 1996;94:3184–9

Rôle du BNP sur l'hémodynamique rénale chez les patients en ICC sévère

- 20 patients en ICC sévère ont reçu des perfusions croissantes de 90 minutes de BNP (0.003, 0.01, 0.03, et 0.1 µg/kg/min) ou placebo

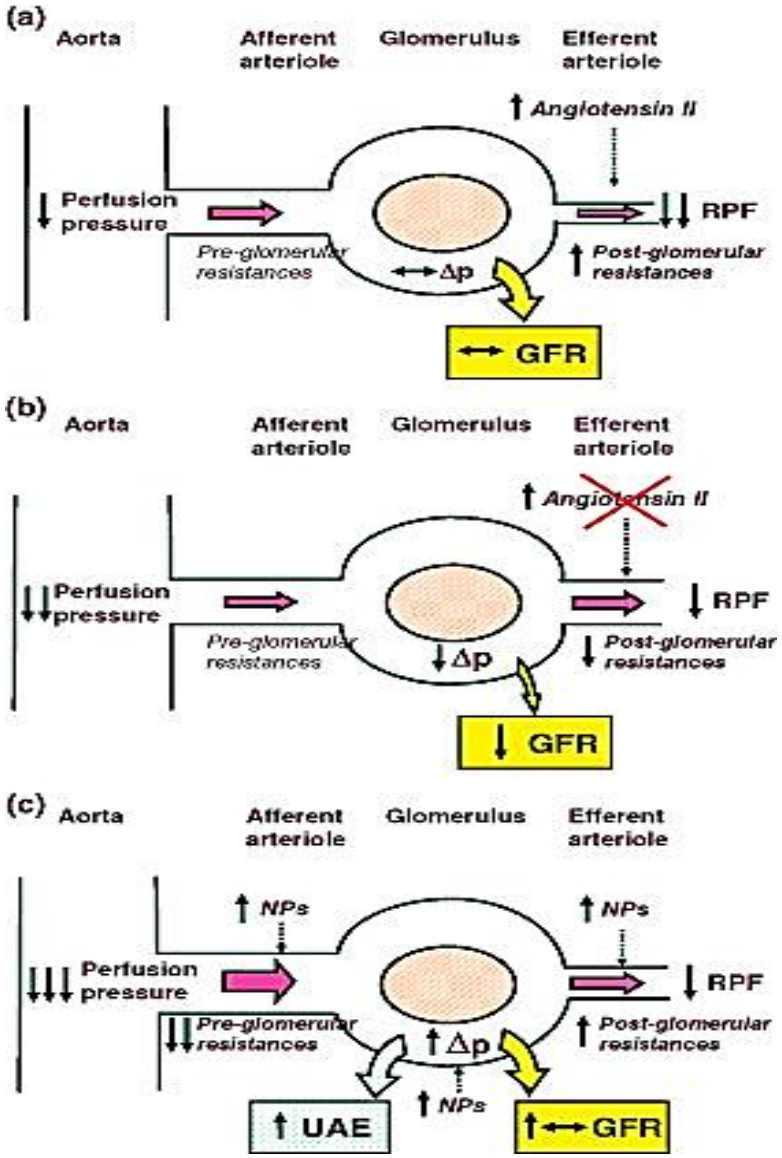


Mean values ± SE from urine collected during infusion of four doses of BNP and placebo; *p<0.05; **p<0.01 vs placebo

- BNP améliore la fonction excrétoire rénale, en augmentant significativement le volume urinaire et l'excrétion sodée versus placebo
- La clairance de la créatinine et l'excrétion du potassium urinaire restent inchangées

Marcus et al. Circulation 1996;94:3184–9

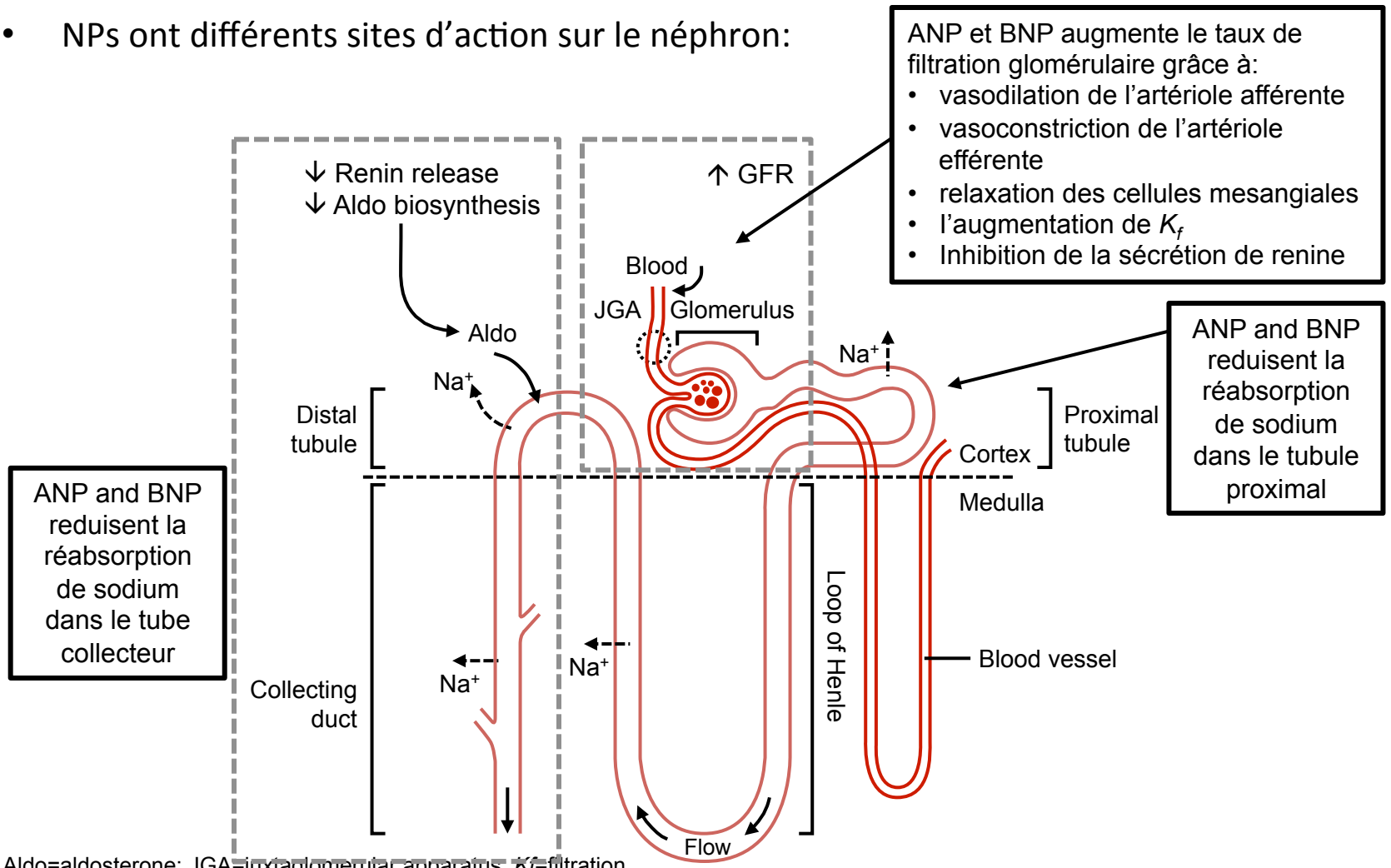
Mécanismes adaptatifs rénaux à l'IC et à son traitement



European Journal of Heart Failure 2015;17:468-471:fig 1

Les Peptides Natriurétiques favorisent l'excrétion de sel et d'eau en même temps qu'ils conservent ou augmentent le GFR

- NPs ont différents sites d'action sur le néphron:

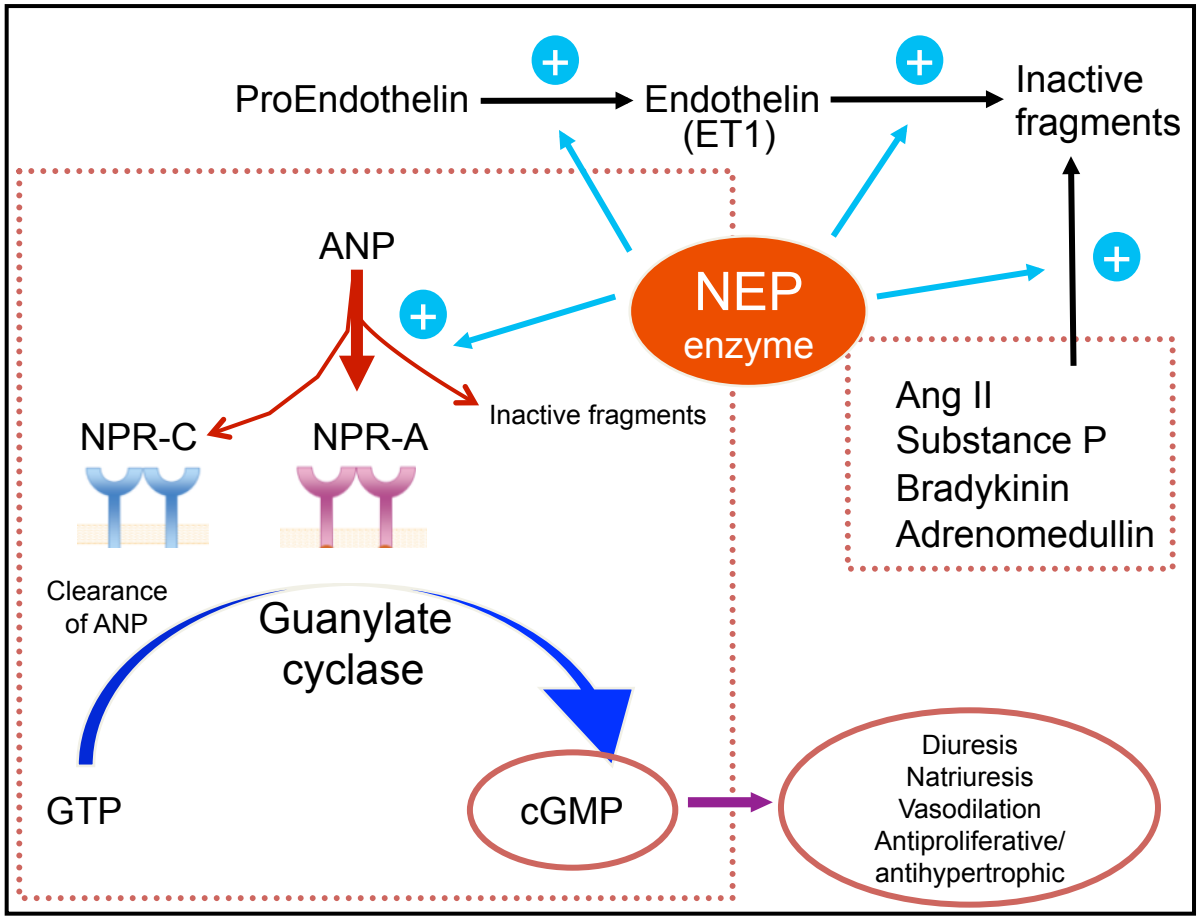


Aldo=aldosterone; JGA=juxtaglomerular apparatus; *Kf*=filtration coefficient.

Boerrigter & Burnett. Expert Opin Invest Drugs 2004;3:643–52

Neprilysin (neutral endopeptidase 24.11; NEP) is responsible for NP degradation

Metabolism of ANP and other peptide hormones by NEP[1,2,8,9]

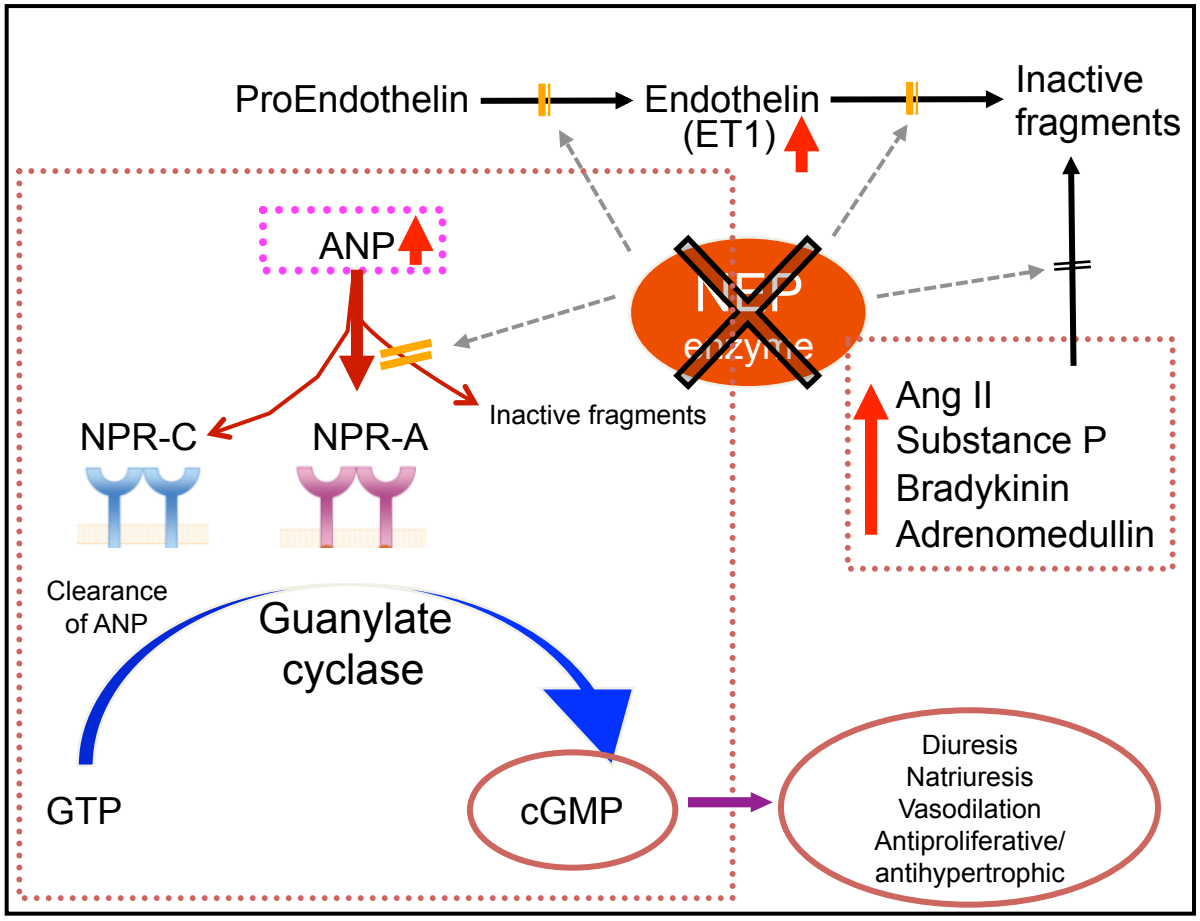


- NEP is the major enzyme responsible for degrading the NPs (ANP, BNP, CNP)[1,3-5]
- NEP catalyzes the degradation of other vasoactive peptides:
  - vasodilating peptides
    - substance P[6]
    - bradykinin[1]
  - vasoconstrictor peptides
    - ET-1[7]
    - Ang II[1]
- NEP converts big ET-1 to the active vasoconstrictor peptide ET-1[8]

1. Erdos, Skidgel. FASEB J 1989;3:145–51; 2. Levin et al. N Engl J Med 1998;339;321–8; 3. Stephenson et al. Biochem J 1987;243:183–7;
4. Lang et al. Clin Sci 1992;82:619–23; 5. Kenny et al. Biochem J 1993;291:83–8; 6. Skidgel et al. Peptides 1984;5:769–76
7. Abassi et al. Metabolism 1992;41:683–5; 8. Murphy et al. Br J Pharmacol 1994;113:137–42
9. Jiang et al. Hypertens Res 2004;27:109–17

Neprilysin inhibition enhances the effects of NPs

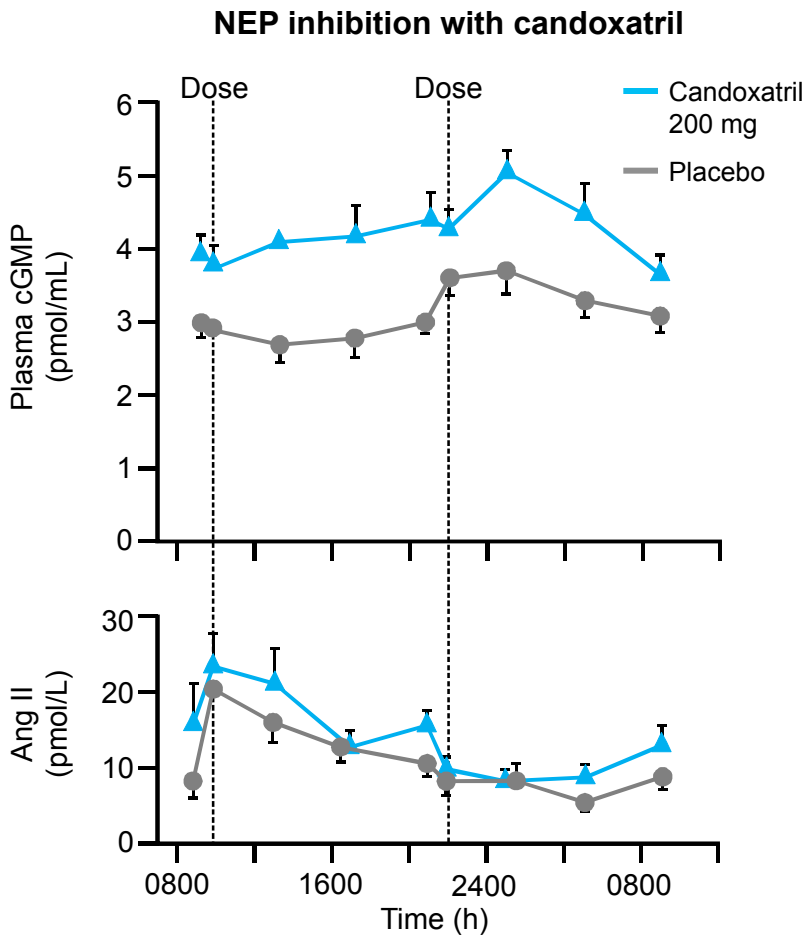
Metabolism of ANP and other peptide hormones by NEP[1-4]



- Neprilysin (NEP) is the major enzyme responsible for degrading NPs[5]
  - BNP, not NT-proBNP, is a NEP substrate[6]
- Inhibition of NEP enhances the effects of NPs[7]
- Studies suggest the potential effects of NEP inhibitors may be offset by an increase in Ang II levels[2,5,7]

1. Erdos, Skidgel. FASEB J 1989;3:145–51; 2. Levin et al. N Engl J Med 1998;339;321–8;
3. Murphy et al. Br J Pharmacol 1994;113:137–42; 4. Jiang et al. Hypertens Res 2004;27:109–17;
5. Ferro et al. Circulation 1998;97:2323–30; 6. Martinez-Rumayor et al. Am J Cardiol 2008;101[suppl]:3A-8A;
7. Richards et al. J Hypertens 1993;11:407–16

Effects of NEP inhibition are offset by increased RAAS activity



- NEP inhibition augments the effects of NPs (demonstrated by an increase in plasma cGMP)
- NEP inhibition caused significant reductions in BP in patients with hypertension ($p<0.05$) (data not shown)
  - however, NEP inhibition increases plasma levels of Ang II, which may offset its antihypertensive effects
- This suggests that potential clinical benefits from NEP inhibition can only be leveraged if the RAAS is inhibited concomitantly

Serial mean (± SE) plasma cGMP and Ang II concentrations in patients with hypertension (n=12 per group) on the fourth day of treatment with candoxatril 200 mg or placebo BID. Plasma cGMP and Ang II were increased by candoxatril vs placebo ($p<0.001$, $p<0.05$ respectively).

Richards et al. J Hypertens 1993;11:407–16

NEPI monotherapy shows promise, but fails to demonstrate efficacy in patients with chronic HF

Candoxatril was shown to have the following hemodynamic effects compared with placebo in patients with chronic HF:[1,2]

left and right atrial pressures *(reduced)*	**arterial pressures** *(no change)*	**heart rate** *(no change)*	**systemic or pulmonary vascular resistance** *(no change)*	**cardiac index** *(no change)*

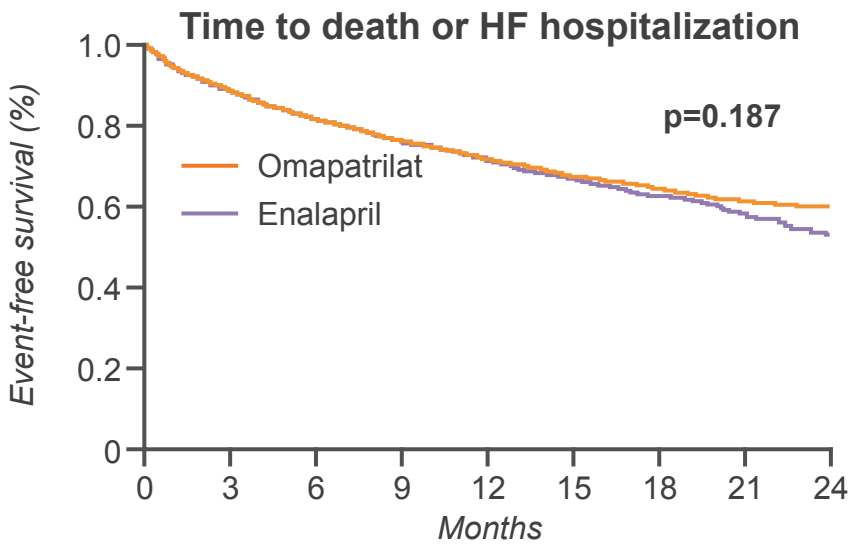
Another NEPI, ecadotril, led to numerically more deaths, as well as no evidence of clinical efficacy compared with placebo in patients with HF

Consequently, the development of both candoxatril and ecadotril for HF was discontinued

4. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787–847; 5. Yancy et al. Circulation 2013;128:e240–327; 6. Loehr, et al. Am J Cardiol. 2008;101:1016-22; 7. Askoxylakis , et al. BMC Cancer 2010;10:105

OVERTURE study shows trends towards efficacy with dual NEP-ACEI but raises significant safety concerns

In the OVERTURE study, the dual NEP-ACE inhibitor omapatrilat was compared with the ACEI enalapril in 5,770 patients with HFrEF for a mean of 14.5 months*



Development of omapatrilat was discontinued due to:

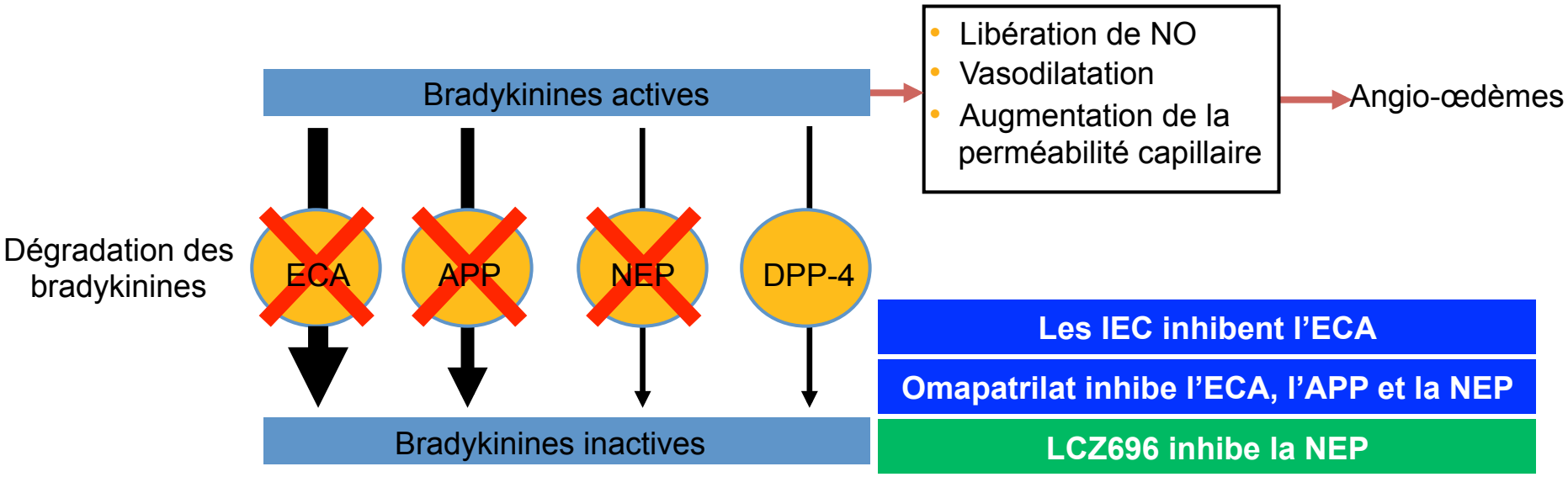
Lack of efficacy
attributed to sub-optimal NEP and ACE inhibition over 24 hours due to the once-daily dosing regimen

Safety concern
unacceptable risk of angioedema (24 patients [0.8%] vs 14 patients [0.5%] for omapatrilat and enalapril, respectively). This was attributed to simultaneous NEP and ACE inhibition leading to elevated bradykinin levels, which are associated with cough and angioedema

***OCTAVE Trial: 2.17% vs 0.68%** in enlapril patients*

Omapatrilat inhibe 3 enzymes clés impliquées dans la dégradation des bradykinines

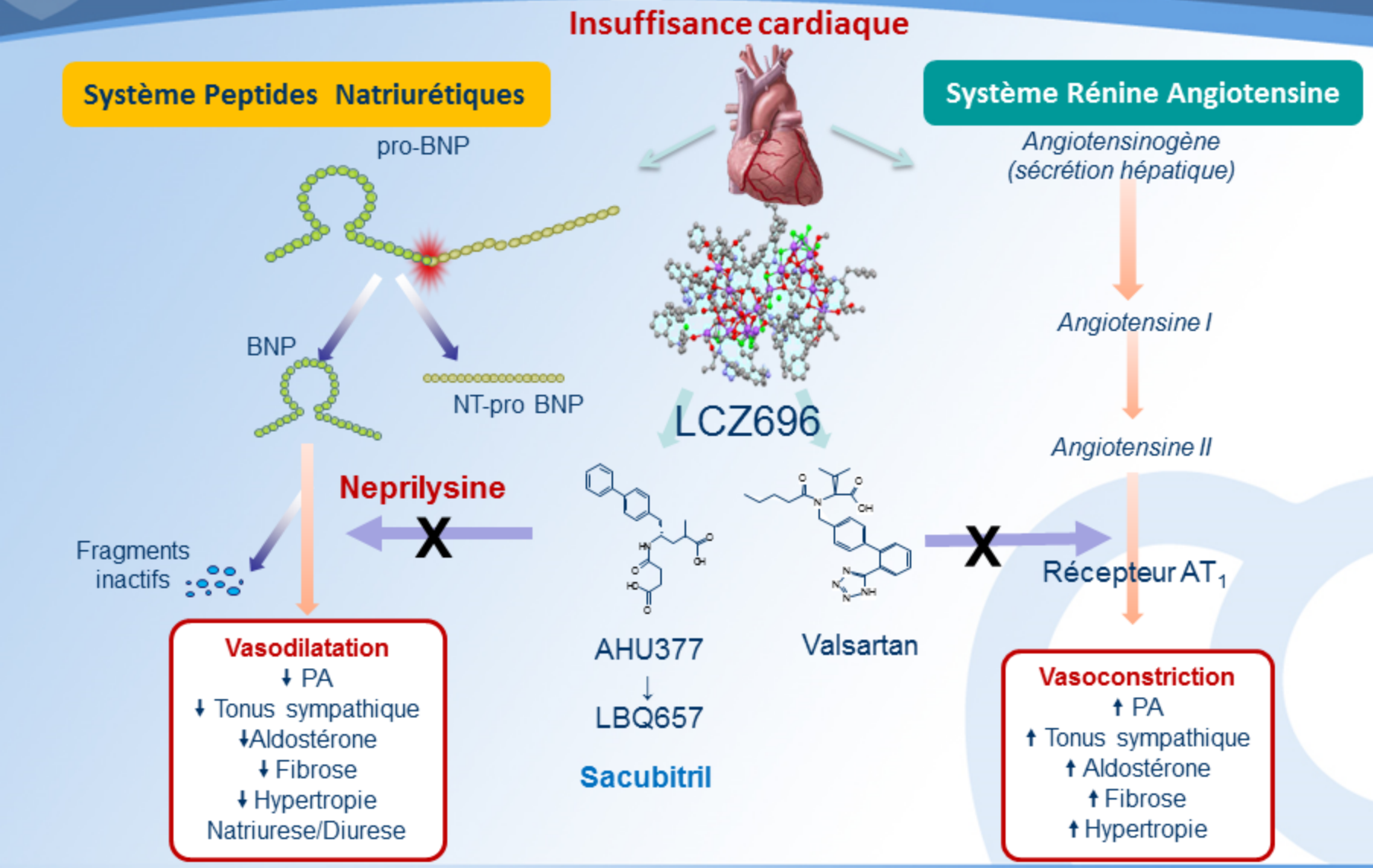
- Les Bradykinines augmentent la perméabilité capillaire et entraînent une vasodilatation
- L'inhibition de la dégradation des bradykinines est à l'origine d'angio-œdèmes
- La Bradykinine est dégradée *in-vivo* par plusieurs enzymes :
  - **ACE > APP >> NEP or DPP-4**
- Omapatrilat est un inhibiteur concomitant de l'ECA, de la NEP et aussi de l'APP



DPP-4=dipeptidyl peptidase 4; NO=nitric oxide

Kostis et al. Am J Hypertens 2004;17:103–11; Moreau et al. J Pharmacol Sci 2005;99:6–38
Fryer et al. Br J Pharmacol 2008;153:947–55; Gu et al. J Clin Pharmacol 2010;50:401–14

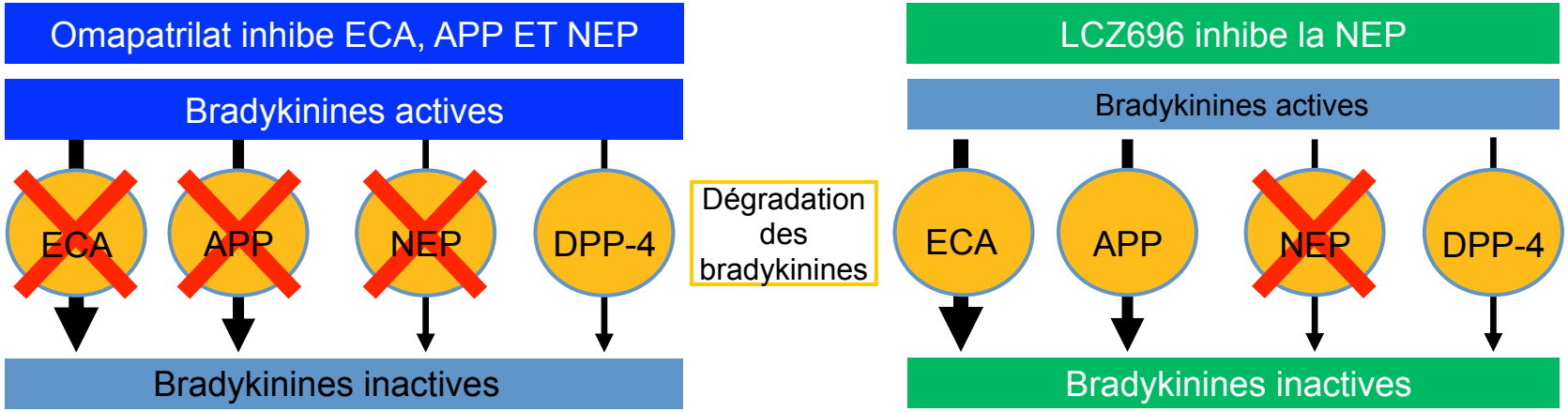
LCZ696 – premier de la classe
Inhibiteur Neprilysine et du récepteur à l'angiotensine 2



Société Française de Cardiologie

Risque d'angio-œdèmes et LCZ696

- Les Bradykinines augmentent la perméabilité capillaire et entraînent une vasodilatation
- L'inhibition de la dégradation des bradykinines est à l'origine d'angio-œdèmes
- La Bradykinine est dégradée *in-vivo* par plusieurs enzymes :
  - **ACE > APP >> NEP or DPP-4**
- **LCZ696** inhibe uniquement une enzyme (NEP) impliquée dans le métabolisme des bradykinines[3]



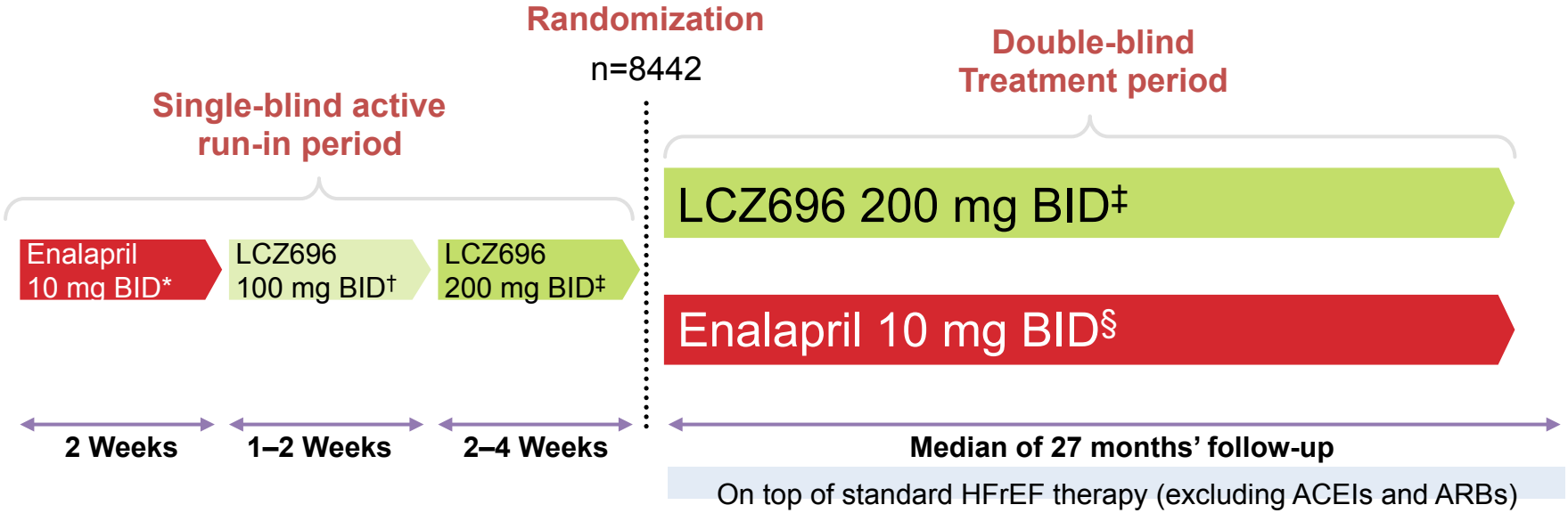
1. Moreau et al. J Pharmacol Sci 2005;99:6–38; 2. Fryer et al. Br J Pharmacol 2008;153:947–55
3. Gu et al. J Clin Pharmacol 2010;50:401–14

Etude PARADIGM-HF : méthodologie (1)

- *Objectif* : évaluer l'efficacité et la tolérance du LCZ696 versus l'énalapril dans le traitement de l'ICFEA
- *Hypothèse :* l'inhibition de l'endopeptidase neutre, en permettant une augmentation des taux endogènes des peptides natriurétiques, ANP, BNC, CNP, aurait une action vasodilatatrice, natriurétique, antifibrotique, antiproliférative, potentialisant l'inhibition du SRAA par le valsartan
- *Critères d'inclusion :* patients en stade II/III de la NYHA malgré un traitement optimal (IEC/ARA2, βB ± ARM), présentant une FE ≤ 35 % et un taux de BNP ≥ 100 pg/mL en cas d'hospitalisation pour décompensation dans les 12 mois précédents ou un BNP ≥ 150 pg/mL dans les autres cas
- *Critères d'exclusion :* PAS < 95 mmHg, DFG < 30 mL/mn, K^+ ≥ 5,5 mmol/L sous IEC/ARA2, ATCD d'angio-œdème

Etude PARADIGM-HF : méthodologie (2)

- *Protocole :* deux phases de traitement



A l'issue de la période en simple aveugle, où 477 patients (12 %) ont arrêté l'étude pour effets secondaires dominés par la toux, l'hyperkaliémie, l'altération de la fonction rénale et l'hypotension, plus fréquents sous énalapril que sous LCZ696, 8 442 patients ont été randomisés pour être traités en double aveugle par énalapril 10 mg x 2/j ou LCZ696 200 mg x 2/j

- *Critère primaire :* mortalité cardiovasculaire et première hospitalisation pour insuffisance cardiaque

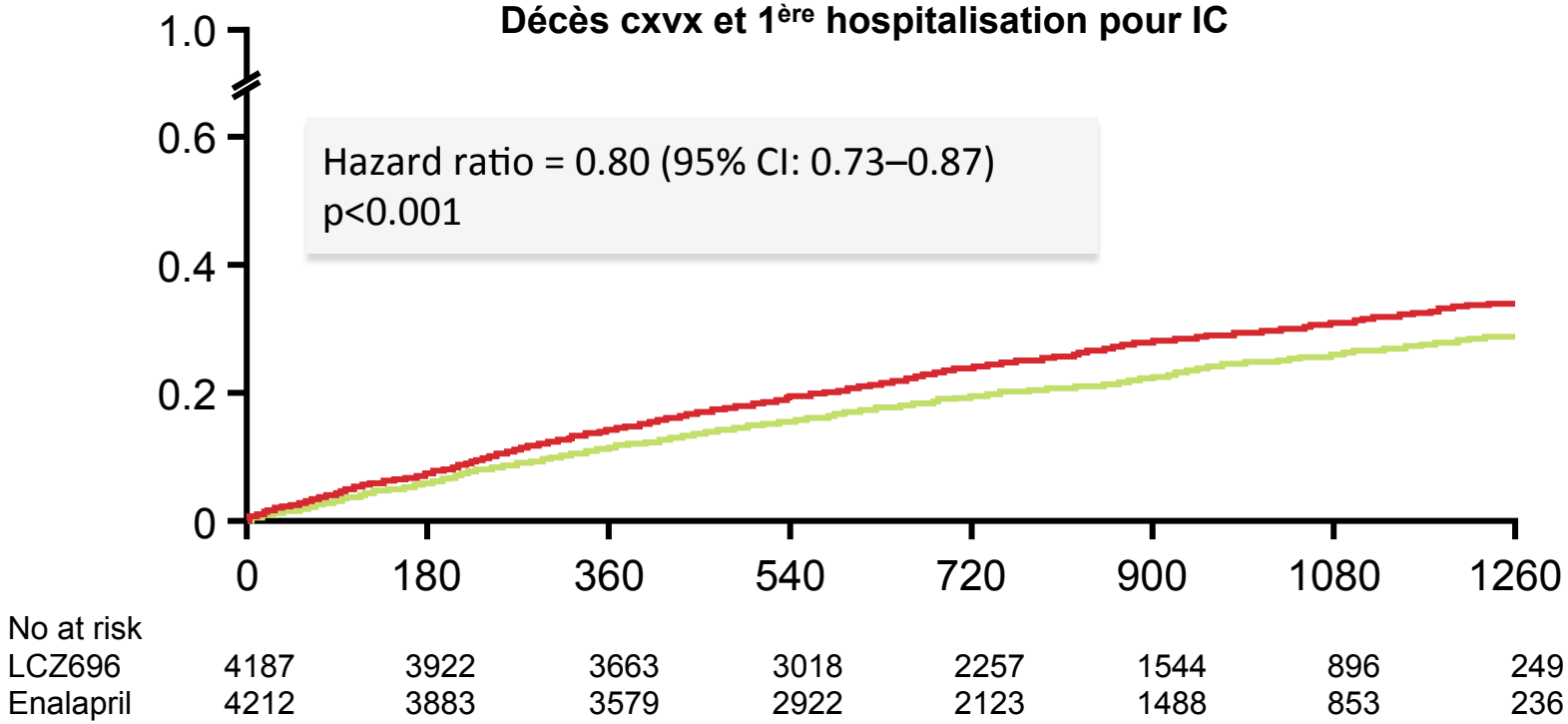
Etude PARADIGM-HF : caractéristiques des patients

Characteristic*	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)	
Age, years	63.8 ± 11.5	63.8 ± 11.3	
Women, n (%)	879 (21.0)	953 (22.6)	
Ischemic cardiomyopathy, n (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)	
LV ejection fraction, %	29.6 ± 6.1	29.4 ± 6.3	**29 %**
NYHA functional class, n (%)			
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)	**70 %**
III	969 (23.1)	1049 (24.9)	
SBP, mmHg	122 ± 15	121 ± 15	
Heart rate, beats/min	72 ± 12	73 ± 12	
NT pro-BNP, pg/mL (IQR)	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)	**1606 pg**
BNP, pg/mL (IQR)	255 (155–474)	251 (153–465)	
History of diabetes, n (%)	1451 (34.7)	1456 (34.6)	
Treatments at randomization, n (%)			
Diuretics	3363 (80.3)	3375 (80.1)	
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)	
β-blockers	3899 (93.1)	3912 (92.9)	**93 %**
Mineralocorticoid antagonists	2271 (54.2)	2400 (57.0)	**60 %**
ICD	623 (14.9)	620 (14.7)	
CRT	292 (7.0)	282 (6.7)	

Les caractéristiques des patients sont proches de celles du monde réel, en dehors d'un âge plus jeune (64 ans en moyenne), d'une prédominance masculine (21 % de femmes) et de l'origine ethnique avec uniquement 5 % de noirs. Leur traitement était optimal en dehors d'une sous-utilisation des thérapeutiques électriques

Etude PARADIGM-HF : résultats
Critère primaire

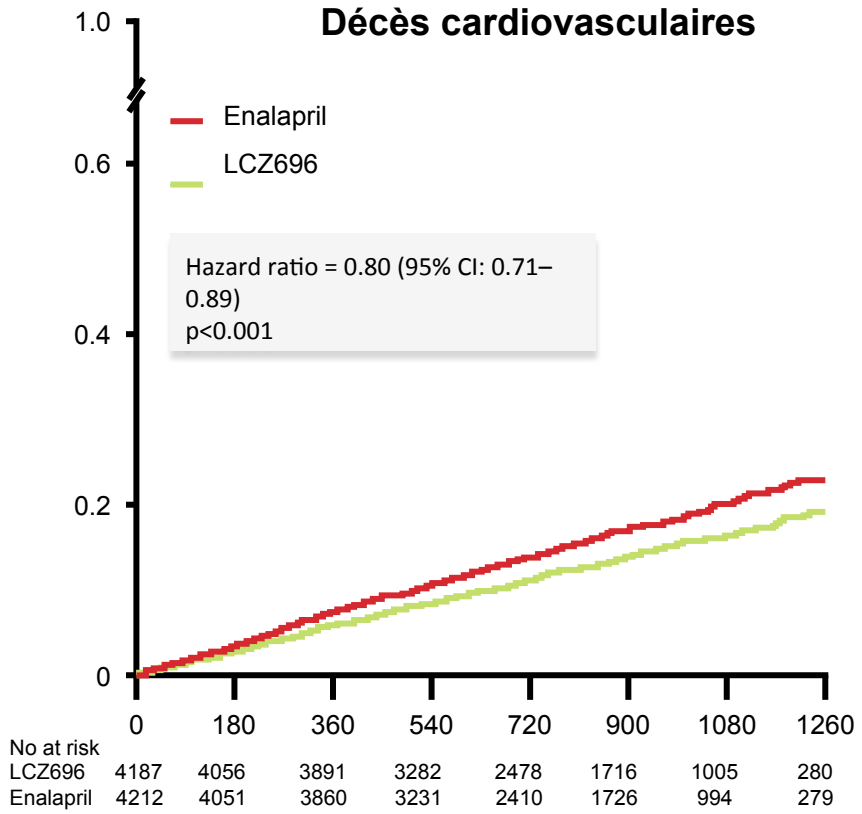
L'essai a été interrompu prématurément, après un suivi moyen de 27 mois, pour efficacité supérieure du LCZ696 au cours d'une analyse intermédiaire sur le critère primaire, associant décès cardiovasculaires et première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qui est diminué de 20 %,les doses moyennes de traitement étant de 18,9 mg/j pour l'énalapril et de 375 mg/j pour le LCZ696

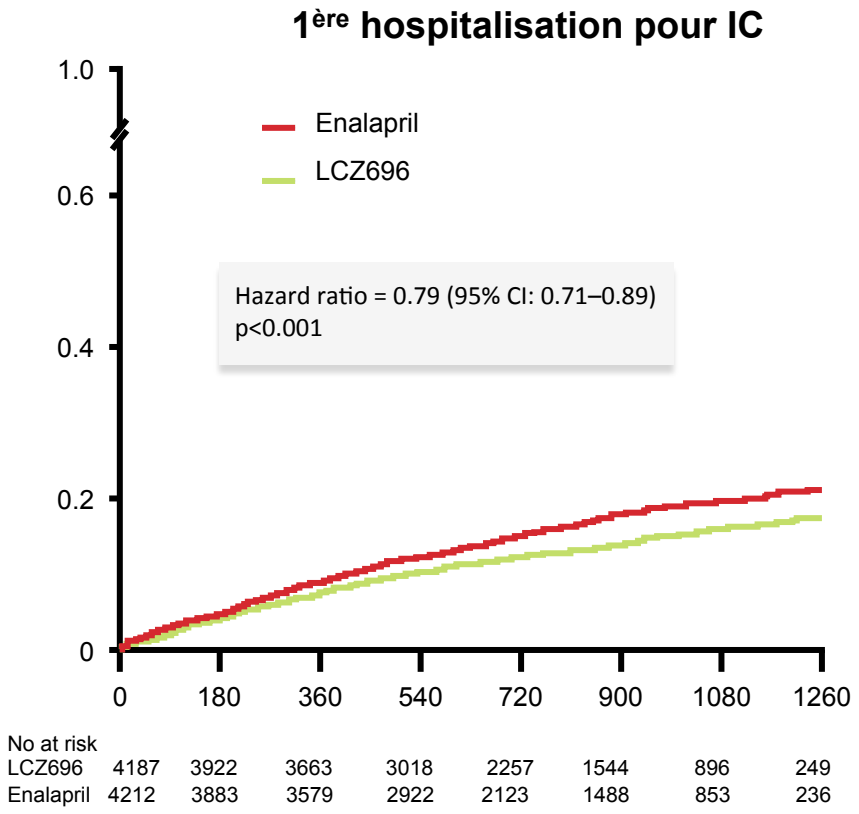


Essai PARADIGM-HF, courbe de Kaplan-Meier pour le critère primaire, associant décès cardiovasculaire et première hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous LCZ696 et énalapril

Etude PARADIGM-HF : résultats
Critères secondaires

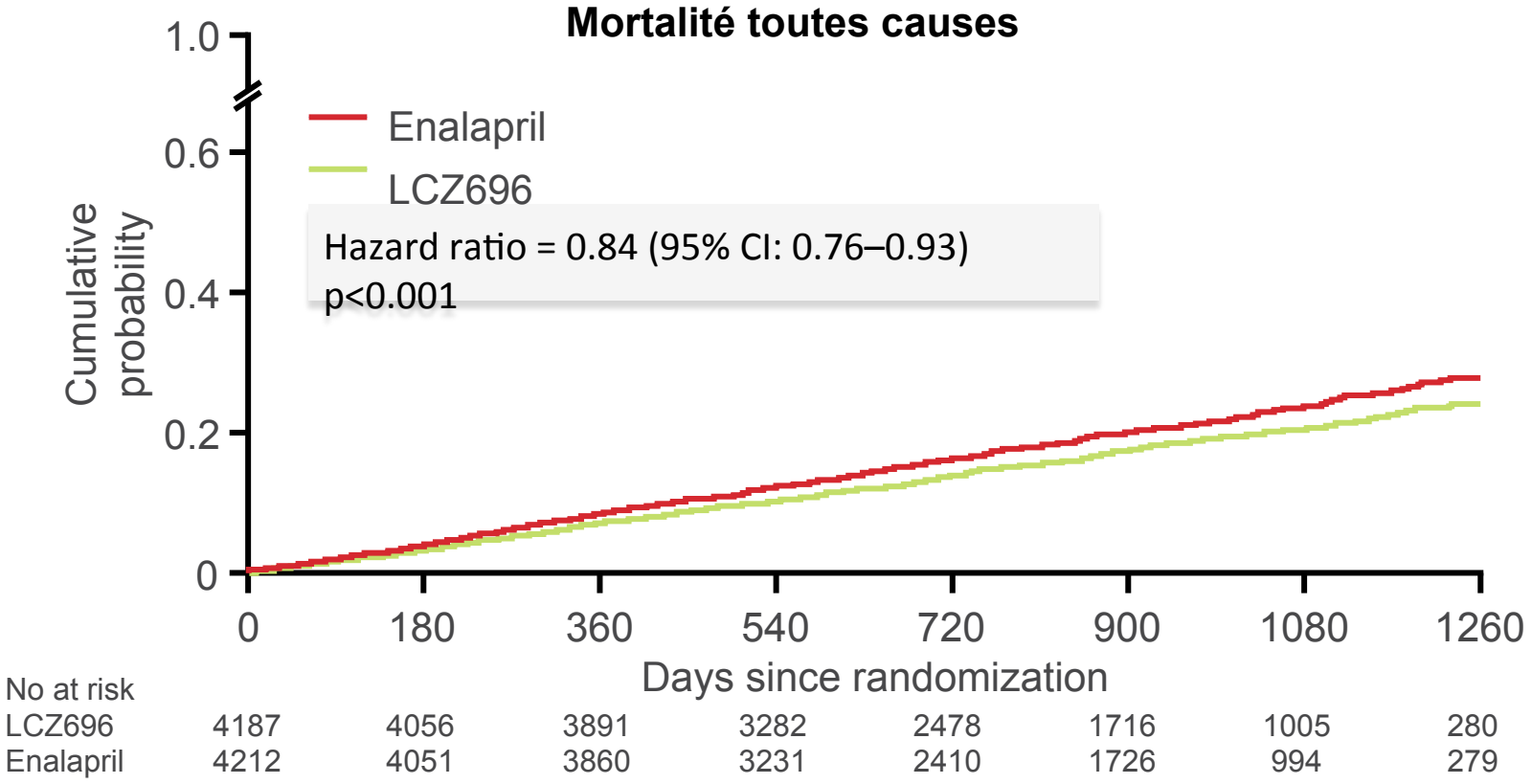
Le LCZ696 a réduit de manière significative les 2 composants du critère primaire, de 20 % les décès cardiovasculaires et de 21 % la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.





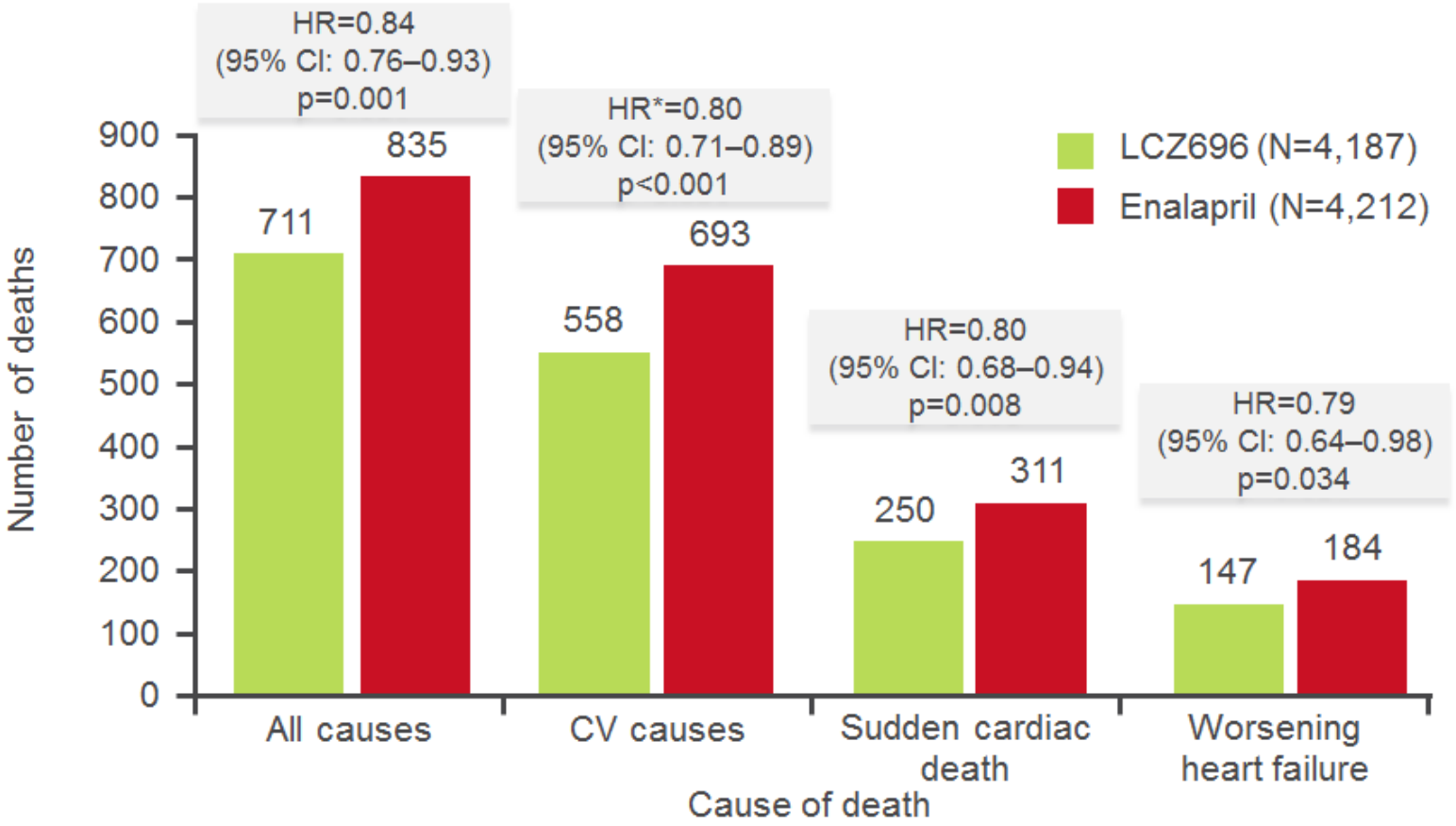
Etude PARADIGM-HF : résultats
Critères secondaires

Parmi les critères secondaires, le LCZ696 diminue de 16 % la mortalité totale (RR = 0,84, IC 95 % = 0,76 – 0,93, p < 0,001) et améliore le score de qualité de vie du KCCQ sans diminuer l'incidence des nouveaux cas de FA ou le déclin de la fonction rénale



McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077

Etude PARADIGM-HF : résultats
Analyse des modes de décès



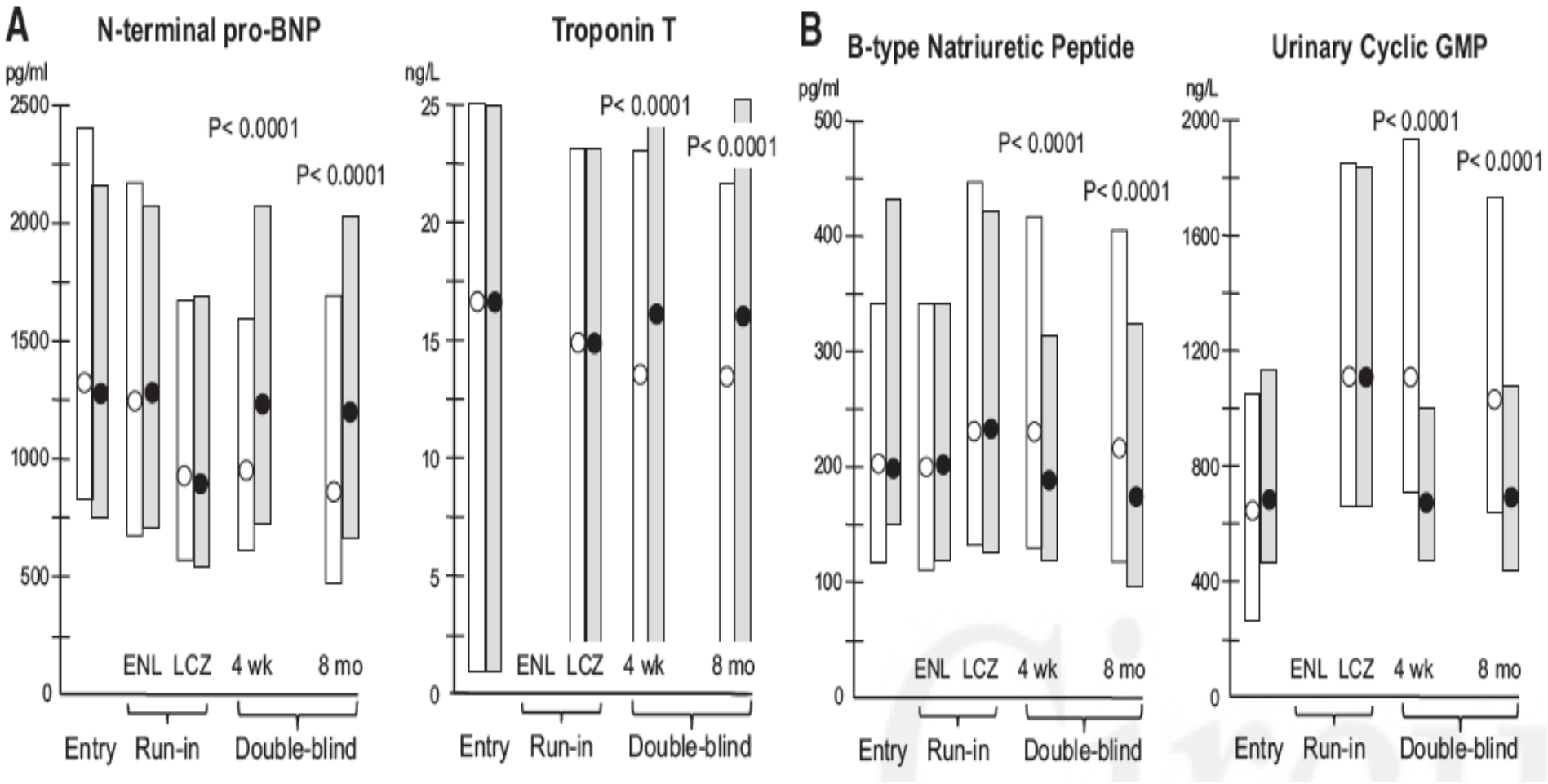
- The majority (>80%) of deaths in PARADIGM-HF had a CV cause[1]
- The mortality benefit of LCZ696 is related to the observed reduction in sudden cardiac death and death due to worsening heart failure[1]
- This distribution of cause of death in PARADIGM-HF is comparable to recent HFrEF trials[2]

*Results from death from CV causes as per those reported by McMurray et al. Note that the hazard ratio reported by Desai et al. was HR=0.80 (95%CI: 0.72–0.89); p<0.001

ACEI=angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARNI=angiotensin receptor neprilysin inhibitor; CI=confidence interval; CV=cardiovascular; HFrEF=heart failure with reduced ejection fraction; HR=Hazard ratio; PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

1.Desai et al. Eur Heart J 2015; epub ahead of print: DOI:10.1093/eurheartj/ehv186;
2.O'Connor et al. Am J Cardiol 1998;82:881–7

PARADIGM-HF : effets sur les biomarqueurs cardiaques du LCZ696 et de l'énalapril



Diminution des marqueurs de souffrance myocardique sous LCZ696

Circulation Nov 2014. http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/11/17/CIRCULATIONAHA.114,013748

Etude PARADIGM-HF : résultats
Effets secondaires

Le LCZ696 est bien toléré, seules les hypotensions symptomatiques sont plus fréquentes alors que la toux, une élévation de la créatinine ≥ 2,5 g/L, une hyperkaliémie ≥ 6 mmol/L sont moins fréquentes que sous énalapril. Quant aux angio-œdèmes, ils sont exceptionnels et sans gravité.

Event, n (%)	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)	p-value‡
Hypotension			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with SBP <90 mmHg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Elevated serum creatinine			
≥2.5 mg/dL	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dL	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Elevated serum potassium			
>5.5 mmol/L	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/L	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Angioedema (adjudicated by a blinded expert committee)			
No treatment or use of antihistamines only	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Catecholamines or glucocorticoids without hospitalization	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Hospitalized without airway compromise	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Airway compromise	0	0	---

Fewer patients in the LCZ696 group than in the enalapril group stopped their study medication because of an AE (10.7 vs 12.3%, p=0.03)

Etude PARADIGM-HF : conclusion
Ce qui va changer ?

- En comparaison à l'IEC de référence à pleine dose, qui diminue déjà de 18 % la mortalité, le LCZ696 diminue de 20 % la mortalité cardiovasculaire chez les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection altérée recevant un traitement médicamenteux optimal, se révélant plus efficace et mieux toléré que l'énalapril.
- Devra-t-il être prescrit demain en première intention, en alternative aux IEC chez tout patient présentant une ICFEA, devenant la nouvelle pierre angulaire du traitement de l'IC ?
- Devra-t-il rester un traitement de 2ème intention en remplacement des IEC ou des ARA2, réservé aux patients demeurant symptomatiques sous l'association IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance), bêtabloquant, ARM et diurétique, présentant une FE ≤ 35 % et un BNP > 100 pg/mL, calquant les indicateurs sur le protocole PARADIGM-HF ?
- Entre révolution et simple évolution, les experts devront trancher !

Indication

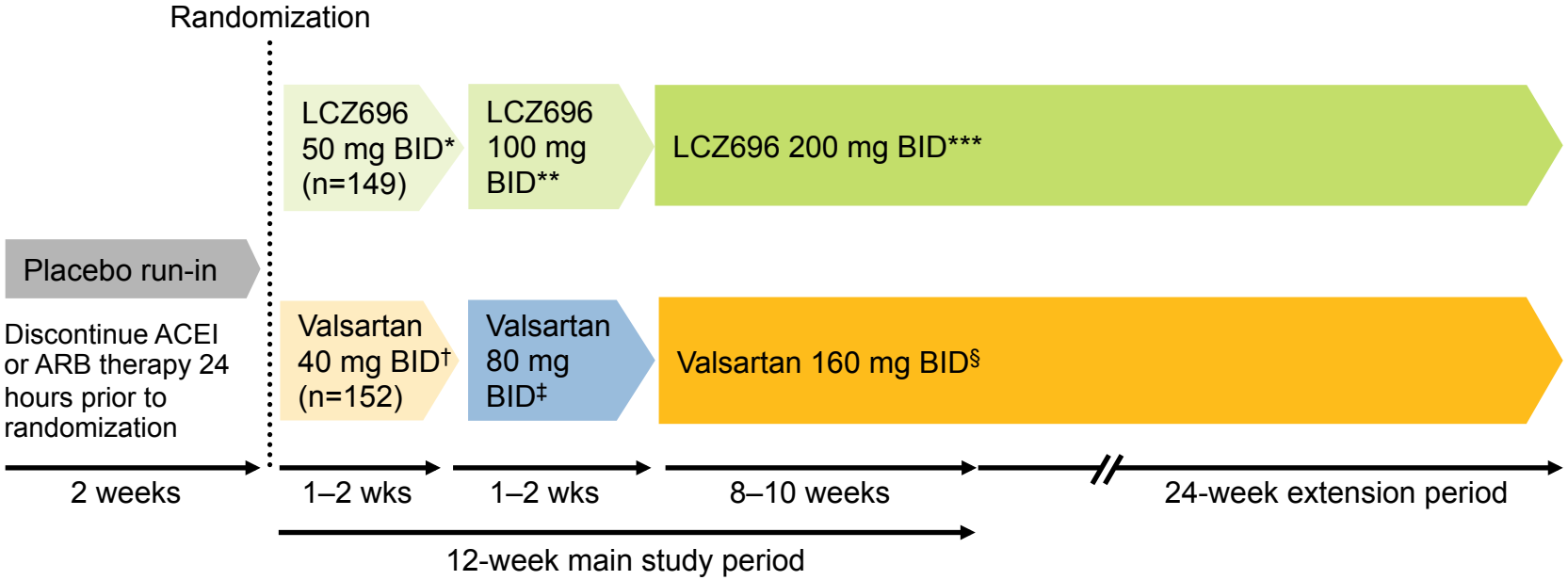
(AMM Autorités Européennes 19 novembre 2015)

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

LCZ 696 : place dans le traitement de l'ICFEP

PARAMOUNT : study design

- A 12-week, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety profile of LCZ696 200 mg BID compared with valsartan 160 mg BID in patients with chronic HF and preserved LVEF (≥45%), followed by a 24-week extension period
- 685 patients from 65 centers and 13 countries were screened for the PARAMOUNT study and 308 eligible patients randomized to treatment

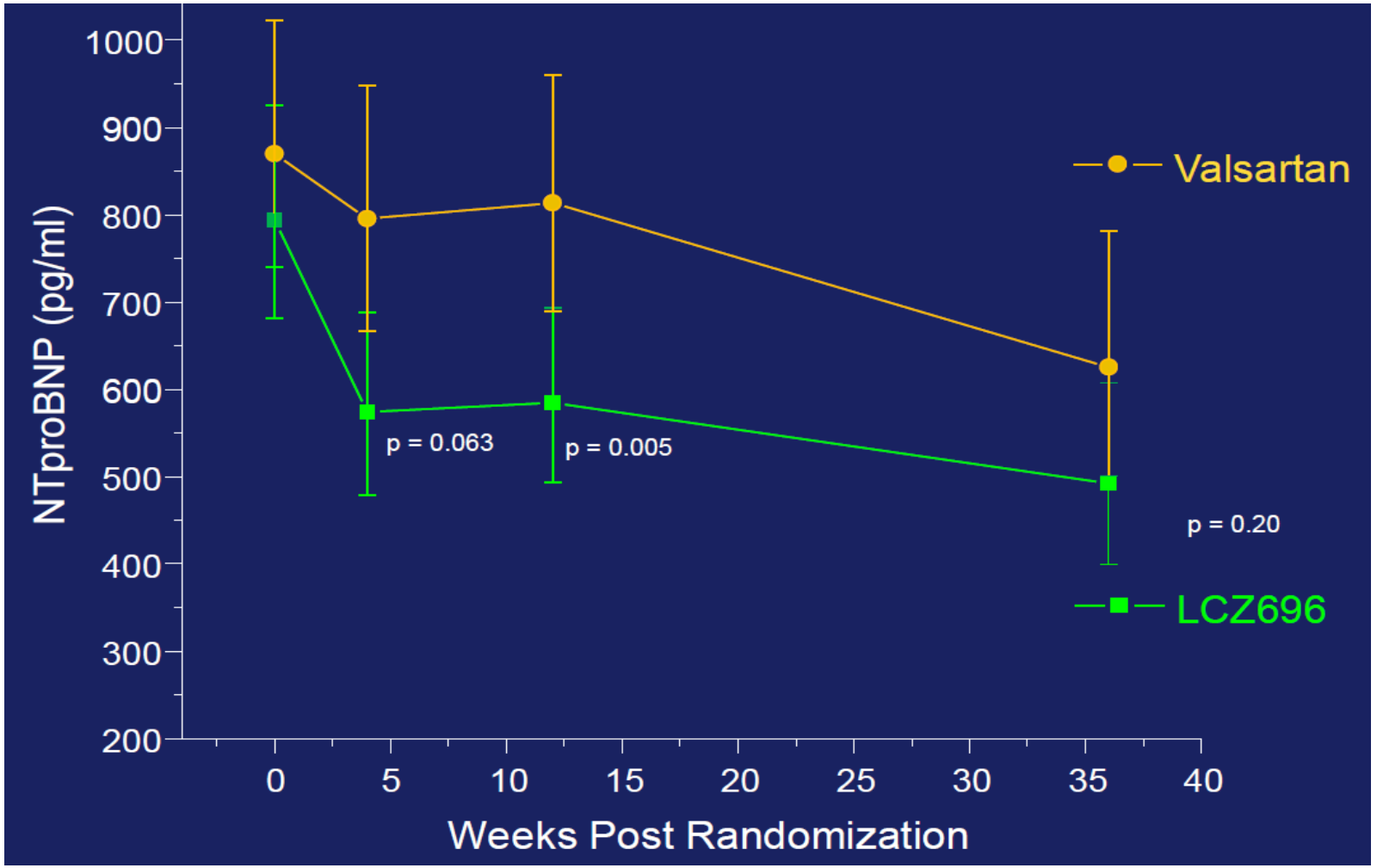


*100 mg TDD; **200 mg TDD; ***400 mg TDD; †80 mg TDD; ‡160 mg TDD; §320 mg TDD

Solomon et al. Lancet 2012;380:1387–95

Effets du LCZ696 dans l'ICFEP : PARAMOUNT

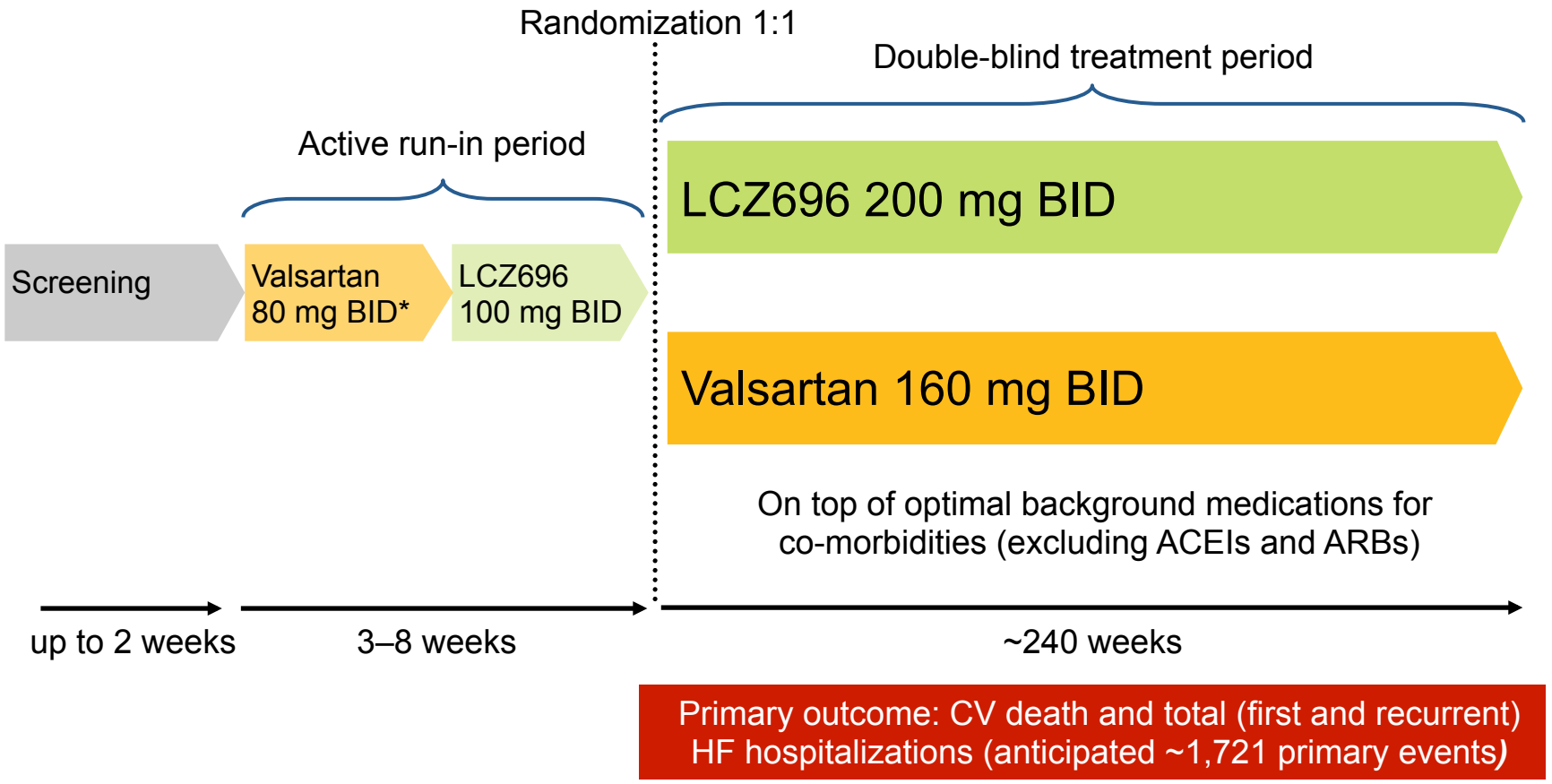
Critère primaire : modifications du NT-proBNP à 12 semaines



Lancet 2012; 380: 1387–95

PARAGONHF Study design

Target patient population: ~4,300 patients with symptomatic HF (NYHA Class II–IV) and LVEF ≥45%



*Valsartan 40 mg BID (up to 2 weeks) followed by valsartan 80 mg BID as an optional starting run-in dose for those patients being treated with less than the minimum dose of ACEI or ARB at Visit 1.

Solomon et al. Poster presentation at ESC-HF Congress, 25 May 2013;
Novartis data on file: GMA&HEOR_LCZ696B_PARAGON-HF study_D2301_001_2.0

PARAGON-HF: key inclusion and exclusion criteria

Key inclusion criteria:

- Age ≥55 years; LVEF ≥45%
- Current symptomatic HF (NYHA class II-IV)
- Symptoms of HF requiring treatment with diuretic(s) for HF for ≥30 days prior to study entry
- Structural heart disease (LAE and/or LVH)
- At least one of the following:
  - HF hospitalization within 9 months prior to study entry
  - elevated NT-proBNP (>300 pg/mL for patients without baseline AF; >900 pg/mL for patients with baseline AF)

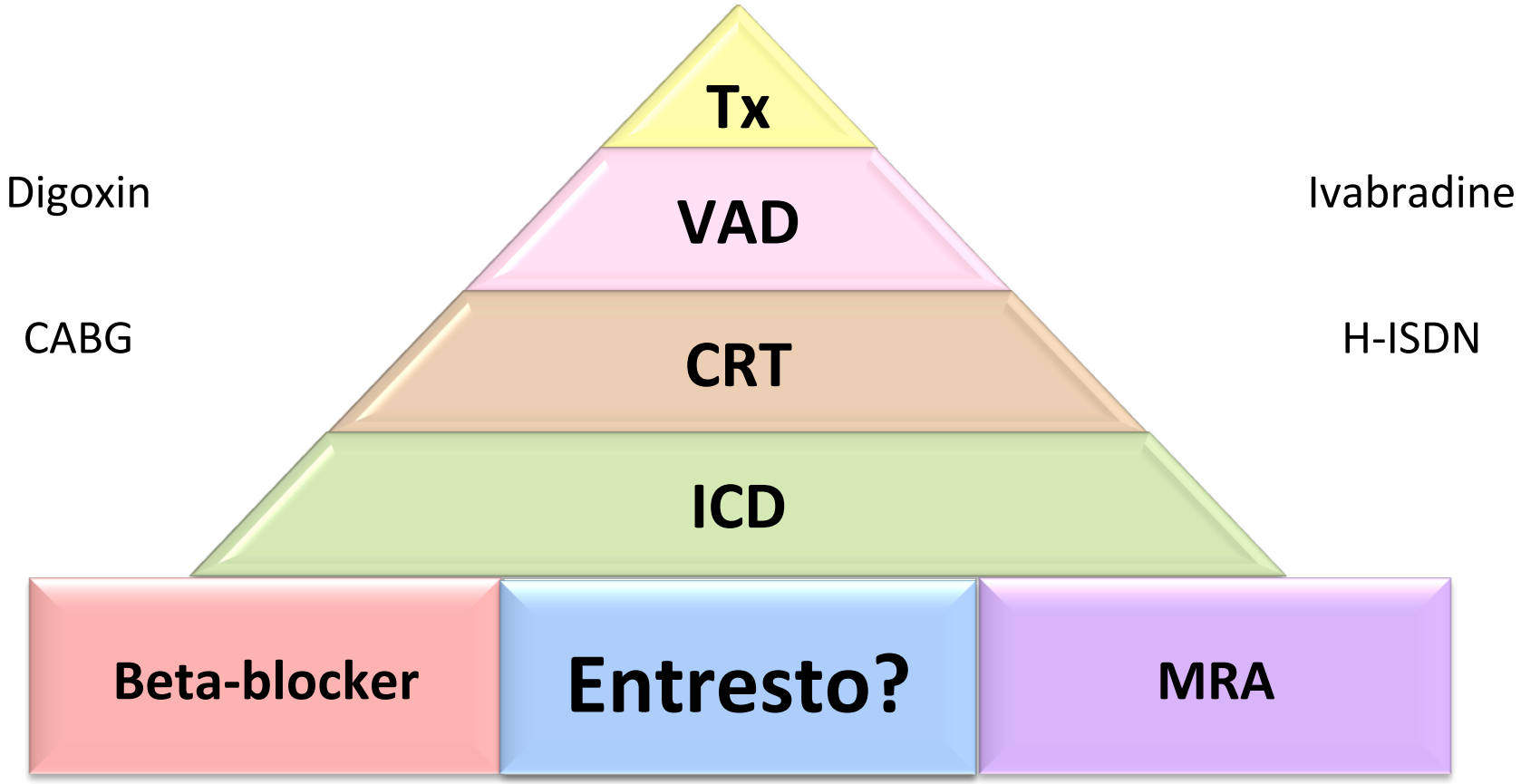
Key exclusion criteria:

- History of LVEF <45%
- MI, CABG or any event within the 6 months prior to study entry that may have reduced LVEF
- Current acute decompensated HF
- Requirement for treatment with two or more of the following: ACEI, ARB or renin inhibitor

CABG=coronary artery bypass graft; LAE=left atrial enlargement LAEleft atrial enlargement LVH left ventricular hypertrophy

Solomon et al. Poster presentation at ESC-HF Congress, 25 May 2013;
Novartis data on file: GMA&HEOR_LCZ696B_PARAGON-HF study_D2301_001_2.0

A new paradigm in CHF treatment



After Mc Murray J, 2015

Utilisation d'ENTRESTO® en pratique et retour des premières expériences

Périmètre de la prise en charge d'un médicament en post-ATU de cohorte

ARTICLE 48

de la loi de Financement de la sécurité sociale

Dispositif pérenne prévu par L'article L 162-16-5-2

Poursuite du traitement engagé sous le régime de l'ATU

- Prise en charge du médicament garantie
- Sauf si l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de son AMM

Initiation du traitement à de nouveaux patients

- Dans les **indications de l'ATU** de cohorte
- Dans les **indications mentionnées dans l'AMM mais n'ayant pas fait l'objet de l'ATU** de cohorte si :
  - pas d'alternative thérapeutique prise en charge par l'assurance maladie et identifiée par la HAS
  - patient en échec de traitement ou ayant une contre-indication aux alternatives thérapeutiques prises en charge par l'assurance maladie et identifiées par la HAS

- Insuffisance cardiaque
- FEVG ≤ 40 %
- Stade II + 2 décompensations dans l'année,
  NT-proBNP ≥ 300 ou BNP ≥ 100 pg/mL ou diurétiques IV
- Stade III-IV insuffisamment contrôlé
- Sous IEC/ARA2 :
  - Stade II : pleine dose
  - Stade III-IV : ≥ 50 % dose max

A qui peut-on en prescrire ?

- ICFEA, FE ≤ 40%
- Stade II-III-IV NYHA
- Traités au préalable par IEC/ARA2
- ≥ 50% de la dose maximale théorique IEC/ARA2
- PAS ≥ 100 mmHg
- DFG ≥ 30 mL/min *(pas de données en dessous)*

Contre-indication

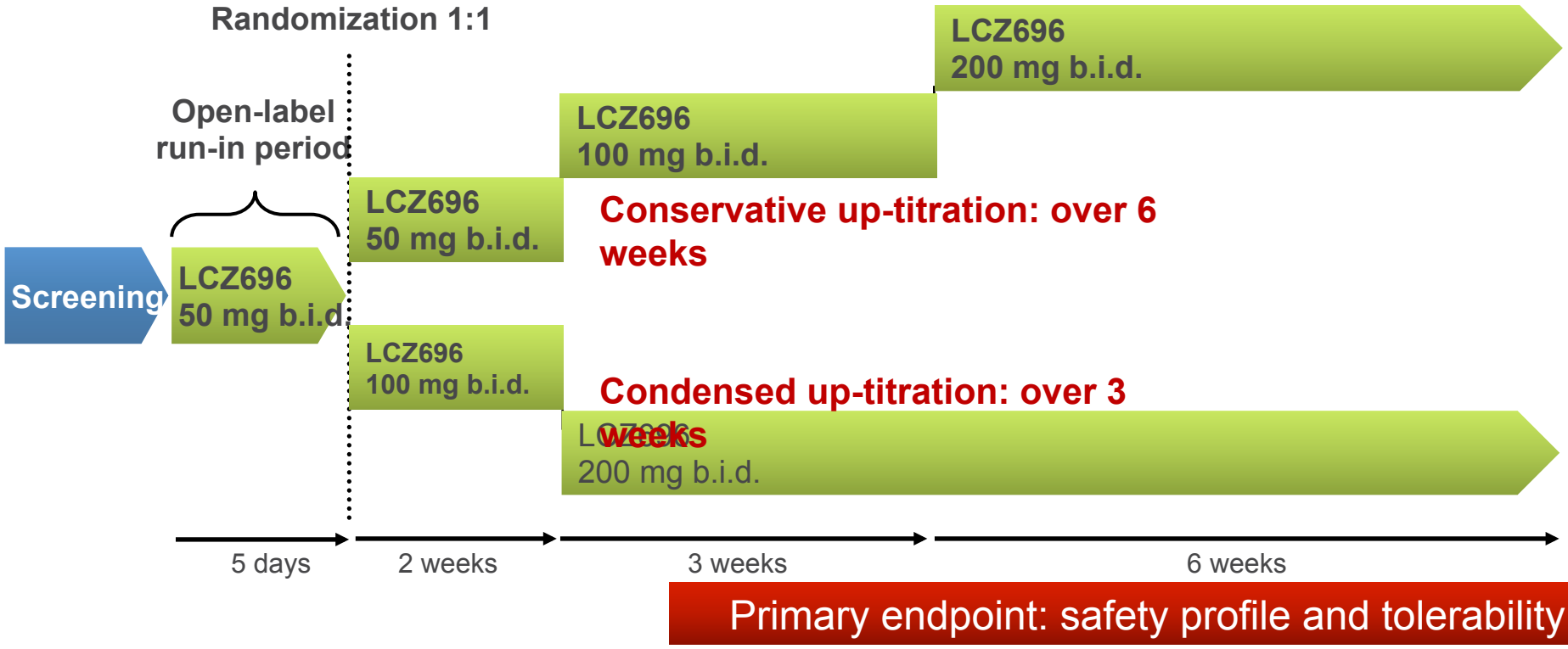
- Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients
- Utilisation concomitante d'IEC, Entresto® ne doit être administré que 36 heures après l'arrêt de l'IEC
- Antécédent d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARA2 (noir>blanc)
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique
- Utilisation concomitante de médicaments contenant de l'aliskiren
- Insuffisance rénale sévère(DFG < 15 mL/min)
- Insuffisance hépatique sévère : cirrhose biliaire ou cholestase
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse
- NB : non recommandé pour les DFG < 30 mL/min (non étudiés dans PARADIGM-HF)

Comment faire le « switch » ?

TRAITEMENTS PRÉALABLES	DOSE INITIALE RECOMMANDÉE D'ENTRESTO™		POURSUITE DU TRAITEMENT PAR ENTRESTO™
IEC IEC à faible dose	Arrêt impératif de l'IEC **au moins 36h** avant l'initiation d'Entresto™	**49mg/51mg** 2 fois/jour Envisager **24mg/26mg** 2 fois/jour	Doubler la dose d'ENTRESTO™ toutes les 2 à 6 semaines jusqu'à la **dose cible de 97mg/103mg** 2 fois/jour, en fonction de la tolérance du patient et des posologies antérieures IEC/ARA2
ARA II ARA II à faible dose		**49mg/51mg** 2 fois/jour Envisager **24mg/26mg** 2 fois/jour	
ni IEC ni ARA II		**24mg/26mg** 2 fois/jour	

TITRATION : study design

- Target patient population:
  - inpatients or outpatients with chronic HF (LVEF ≤35%)
  - both naïve to or on any dose of ACEI/ARBs
  - stratified based on level of RAAS inhibition



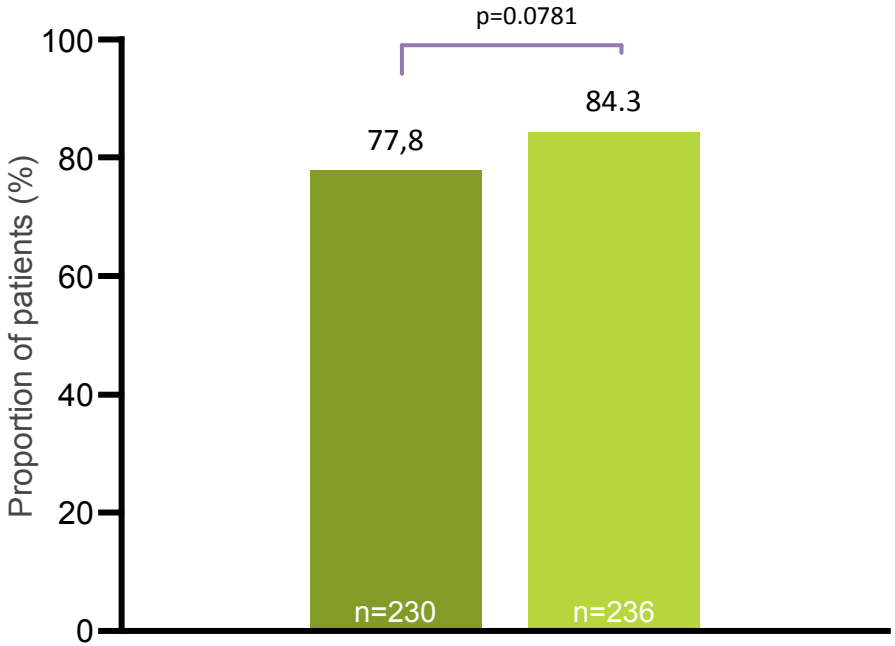
- ACEI=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; b.i.d.=twice daily; HF=heart failure; LVEF=left ventricular ejection fraction; RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system

Senni et al. Eur J Heart Fail 2015;17(Suppl 1):393–4 (Abstract P1795 and poster); Senni et al. Eur J Heart Fail 2015;17(Suppl 1):265–6 (Abstract 1281 and presentation)

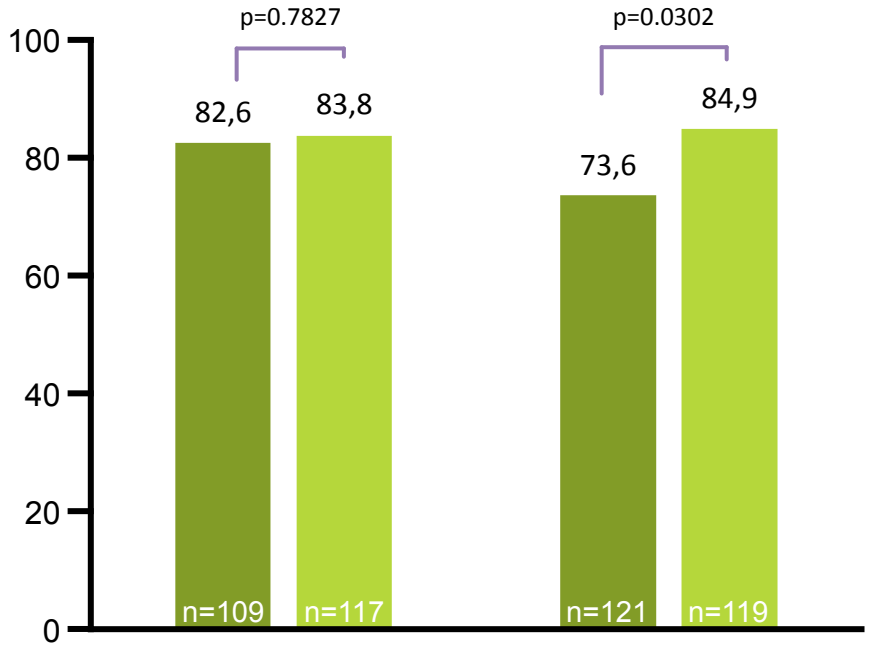
TITRATION study: treatment success was high for both regimens but greatest in patients in the low-dose RASi stratum with a Conservative up-titration regimen

Treatment success was defined as achievement and maintenance of LCZ696 200 mg b.i.d. without down-titration or dose interruption over 12 weeks[1,2]

Overall treatment success
(excluding non-AE related discontinuations)[1]



Treatment success by RASi stratum
(excluding non-AE related discontinuations)[2]



Condensed regimen **Conservative regimen**

High RASi dose=>10 mg enalapril/day, or equivalent, at screening; low RASi dose=≤10 mg enalapril/day, or equivalent, at screening

AE=adverse event; b.i.d.=twice daily; RASi=renin-angiotensin system inhibitor

1. Senni et al. Eur J Heart Fail 2015;17(Suppl 1):393–4 (Abstract P1795 and poster);
2. Senni et al. Eur J Heart Fail 2015;17(Suppl 1):265–6 (Abstract 1281 and presentation)

La prescription du médicament

ARTICLE 48

de la loi de
Financement de
La sécurité social
Dispositif pérenne prévu par
L'article L 162-16-5-2

Suit **les règles générales de prescription des médicaments.**

Doit être réalisée :

- sur une ordonnance établie en double exemplaire.
- ou sur une « ordonnance bizone » (cerfa n° 14465*01) pour les patients atteints d'une affection de longue durée (ALD).

Doit être accompagnée d'une information au patient qui précise que le médicament est délivré à la PUI de l'hôpital.

Orienter le patient vers la PUI proche de son domicile

ARTICLE 48

de la loi de
Financement de
la sécurité sociale
Dispositif pérenne prévu par
L'article L 162-16-5-2

La dispensation du médicament en post-ATU

- Se fait toujours à la PUI de l'hôpital
- Le médicament n'est pas disponible en officine de ville

Pour les patients hospitalisés

- Délivrance du médicament par la PUI

Pour les patients ambulatoires

- **Dispensation du médicament par les PUI qui y sont autorisées**
- Sous réserve qu'il n'a pas été classé dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier par l'ANSM au titre de leur AMM*
- Le médicament se dit **rétrocédé** par les PUI aux patients ambulatoires

* en application des dispositions de l'article L. 162-16-5-2 du code de la sécurité sociale

Surveillance : comme celle des IEC/ARA2

- *Clinique :* NYHA, PA *(48h)*, recherche d'hypotension orthostatique, angio-œdème, toux

  Stop Entresto® si angio-œdème

- *Biologique :* créatininémie, kaliémie, NT-proBNP

- *Traitement :* modifier si nécessaire les doses de diurétiques de l'anse (risque d'hypovolémie et d'insuffisance rénale fonctionnelle)

- *Visites :* M0, M1, M3 et M6

Retour des premières expériences, on retient :

- Déjà sous IEC/ARAII
- Arrêt 36h avant des IEC
- Switch dès le lendemain pour ARAII
- Titration à M1
- « Amélioration rapide »
- Bonne tolérance

- Contrôle PA 48h
- Recherche hypoT
- Toux
- Adapter les doses de diurétiques
- Créatininémie
- NT-proBNP