



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mai 2016

Médicament	sacubitril/valsartan (Entresto)
Indication	Traitement de l'insuffisance cardiaque s'accompagnant d'une baisse de la fraction d'éjection, chez les insuffisants cardiaques de classe II ou III de la New York Heart Association (NYHA), pour réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque
Demande d'inscription	Selon l'indication
Formes galéniques	Comprimés associant le sacubitril à 24,3 mg et le valsartan à 25,7 mg, le sacubitril à 48,6 mg et le valsartan à 51,4 mg et le sacubitril à 97,2 mg et le valsartan à 102,8 mg
Date de l'avis de conformité	2 octobre 2015
Fabricant	Novartis Pharma inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est une affection qui survient lorsque le cœur ne parvient plus à combler les besoins métaboliques de l'organisme en oxygène, en raison de l'incapacité structurale ou fonctionnelle du ventricule à se remplir ou à éjecter le sang¹. Selon les estimations, 600 000 Canadiens souffriraient d'IC, dont environ la moitié présenterait une fraction d'éjection du ventricule gauche (FÉVG) réduite; c'est d'ailleurs au sein de cette population que la base de données probantes sur le traitement est le mieux établie^{1,2}. Le taux de mortalité annuelle se situe entre 5 % et 50 %, compte tenu de la gravité des symptômes, de l'état de la fonction cardiaque, de l'âge et d'autres facteurs². Les principaux symptômes sont la dyspnée et la fatigue et, parfois aussi, la rétention hydrique. Les patients signalent que l'IC peut avoir des répercussions substantielles sur leur tolérance à l'effort et leur qualité de vie, limitant leurs capacités à travailler, à participer à des activités récréatives et à mener à bien leurs activités de la vie courante.

Entresto est un complexe de sodium hydraté de deux ingrédients médicamenteux : le sacubitril, un inhibiteur de la néprilysine, premier représentant de cette nouvelle classe de médicaments, et le valsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il est présenté sous forme de comprimés qui associent 24,3 mg, 48,6 mg ou 97,2 mg de sacubitril et 25,7 mg, 51,4 mg ou 102,8 mg de valsartan³.

L'association de sacubitril et de valsartan est indiquée dans le traitement de l'IC de classe II ou III selon la New York Heart Association (NYHA), accompagnée d'une baisse de la fraction d'éjection, en vue de réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire (CV) et le nombre d'hospitalisations pour cause d'IC³. Selon la monographie du produit, ce médicament devrait être utilisé chez des patients cliniquement stables conjointement avec d'autres traitements de l'IC, notamment des diurétiques, des bêtabloquants et des antagonistes de l'aldostérone, en remplacement d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un ARA. Chez la majorité des patients, la posologie initiale recommandée est de 48,6 mg de sacubitril et de 51,4 mg de valsartan, deux fois par jour par voie orale, qu'on peut majorer toutes les deux à quatre semaines, selon la tolérance du patient, jusqu'à l'atteinte de la dose cible de 97,2 mg de sacubitril et de 102,8 mg de valsartan, deux fois par jour³.

Indication faisant l'objet de l'examen
Traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la NYHA, s'accompagnant d'une baisse de la fraction d'éjection, en vue de réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et le nombre d'hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Selon l'indication

L'objectif du présent examen est d'effectuer une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes de l'association de sacubitril et valsartan dans le traitement des patients souffrant d'IC de classe II ou III selon la NYHA, s'accompagnant d'une baisse de la fraction d'éjection.

Résultats et interprétation

Essais retenus

Un seul essai de supériorité, contrôlé par traitement actif, randomisé et à double insu a satisfait les critères d'admission. L'essai PARADIGM-HF (n = 8 442) a comparé l'innocuité et l'efficacité de l'association sacubitril/valsartan à celles de l'énalapril chez des patients atteints d'IC de classe fonctionnelle II à IV selon la NYHA, s'accompagnant d'une baisse de la fraction d'éjection ($\leq 40\%$ ou $\leq 35\%$), qui avaient été traités par un IECA ou un ARA en association avec un bêtabloquant (sauf contraindication) à des doses stables au cours des quatre semaines préalables. Afin d'enrichir les critères pronostiques, les patients devaient présenter des taux plasmatiques de peptide natriurétique de type B (BNP) ≥ 150 pg/mL ou de propeptide N-terminal du BNP (NT-proBNP) ≥ 600 pg/mL, sauf si le sujet avait été hospitalisé en raison de l'IC au cours de l'année précédente, auquel cas les critères suivants s'appliquaient : BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 400 pg/mL.

Les patients admis recevaient de l'énalapril (10 mg, deux fois par jour), suivi de l'association sacubitril/valsartan (97,2 mg/102,8 mg deux fois par jour) durant des périodes séquentielles de préinclusion de deux à six semaines. Les patients qui pouvaient tolérer les médicaments faisant l'objet de l'étude ont été répartis aléatoirement au traitement à double insu par l'énalapril ou par l'association sacubitril/valsartan, tout en continuant de prendre les médicaments de fond pour traiter l'IC (sauf le traitement antérieur par un IECA ou un ARA). La durée médiane du traitement a été de 24 mois et la durée médiane du suivi, de 27 mois. On a effectué trois analyses intermédiaires du principal paramètre combiné et le traitement a été arrêté après la troisième analyse intermédiaire en raison des critères préétablis d'arrêt de l'étude et d'un alpha unilatéral de 0,001.

L'âge moyen des patients admis était de 64 ans et leur FÉVG était de 29 %. Pour la majorité, ces patients étaient de sexe masculin (78 %) et présentaient une IC de classe II selon la NYHA (70 %). Le paramètre principal était le temps écoulé avant la mort cardiovasculaire ou la première hospitalisation pour cause d'IC. Les paramètres secondaires étaient notamment la mortalité toutes causes confondues, des changements intervenus dans les limites physiques et les symptômes selon le score clinique du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) et la survenue d'un nouvel épisode de fibrillation auriculaire.

Efficacité

Dans l'essai PARADIGM-HF, l'association sacubitril/valsartan a présenté une différence statistiquement significative par rapport à l'énalapril sur le plan de la mortalité toutes causes confondues (17 % contre 20 %, respectivement). On a observé un nombre inférieur de décès cardiovasculaires dans le groupe sous sacubitril/valsartan comparativement au groupe sous énalapril (13 % contre 17 %, respectivement); rapport des risques instantanés [RRI] de 0,80; intervalle de confiance [IC] à 95 %, de 0,71 à 0,89), y compris un plus faible nombre de cas de mort subite (6,0 % contre 7,4 %) et de défaillance cardiaque (3,5 % contre 4,4 %).

L'essai a révélé des différences statistiquement significatives sur le plan de la mortalité cardiovasculaire ou d'une première hospitalisation pour cause d'IC en faveur de l'association sacubitril/valsartan (22 %) comparativement à l'énalapril (27 %) (RRI de 0,80; IC à 95 %, de 0,73 à 0,87). On a noté des réductions statistiquement significatives dans le nombre des hospitalisations (pour cause d'aggravation de l'IC, autre cause CV ou toutes causes confondues) en faveur de l'association sacubitril/valsartan, avec des RRI se situant entre 0,79 et 0,88. La fréquence des autres issues cardiovasculaires — infarctus du myocarde, AVC ou nouvel épisode de fibrillation auriculaire — a été similaire dans les groupes sous sacubitril/valsartan et sous énalapril.

L'analyse de sous-groupes selon la classification fonctionnelle de la NYHA a montré [REDACTED] dans les groupes sous sacubitril/valsartan et sous énalapril pour ce qui est du temps écoulé

jusqu'à la première hospitalisation (██████████) chez les patients manifestant des symptômes de classe III/IV; on a noté un effet du traitement statistiquement significatif chez ██████████ patients appartenant à la classe I/II (RRI de 0,70; IC à 95 %, de 0,61 à 0,82). Une même tendance a été observée sur le plan du paramètre combiné du temps écoulé jusqu'à la mort CV ou la première hospitalisation. Il faut noter que les patients atteints d'IC de classe II selon la NYHA représentaient 70 % de la population totale examinée, alors que ceux atteints d'IC de classe III selon la NYHA en représentaient 24 %. Les effets du traitement sur la mortalité CV, la première hospitalisation et le principal paramètre combiné ont été généralement similaires dans tous les sous-groupes, qu'on ait comparé la FÉVG ($\leq 35\%$ ou $> 35\%$ à $\leq 40\%$), l'utilisation ou la non-utilisation d'un défibrillateur implantable à synchronisation automatique ou d'un dispositif de resynchronisation cardiaque ou encore la région géographique, bien que dans certains sous-groupes les effets n'aient pas atteint une signification statistique. On recommande la prudence dans l'interprétation des analyses de sous-groupes, compte tenu du fait que certaines analyses n'avaient probablement pas une puissance suffisante en raison de la taille plus petite des échantillons ($n = 602$ pour l'Amérique du Nord; $n = 961$ pour une FÉVG de $> 35\%$ à $\leq 40\%$), ou que certaines analyses ont été effectuées à posteriori ($n = 1\,379$ pour le port d'un défibrillateur implantable à synchronisation automatique ou d'un dispositif de resynchronisation cardiaque). Par ailleurs, la répartition aléatoire a été stratifiée au niveau des centres seulement, et les analyses des sous-groupes n'ont pas tenu compte du contrôle de la multiplicité.

L'administration du sacubitril/valsartan n'a pas été associée à des différences cliniques importantes sur le plan des issues qui touchent la vie quotidienne des patients. La plupart des patients (78 %) n'ont pas connu de modification sur le plan du classement fonctionnel de la NYHA, seulement 2 % des patients du groupe sous sacubitril/valsartan ayant connu une amélioration et 2 % une aggravation moindre comparativement à ceux du groupe sous énalapril. On a utilisé dans l'essai PARADIGM-HF deux instruments de mesure de la qualité de vie : le KCCQ spécifique à la maladie et le questionnaire générique sur la qualité de vie à 5 dimensions EuroQol (EQ-5D). Dans le cas des deux instruments, les différences entre les traitements sur le plan des changements observés après huit mois par rapport au départ ont été faibles et d'une importance clinique incertaine. Dans le cas du score global du KCCQ, les différences entre l'association sacubitril/valsartan et l'énalapril ont été d'une importance clinique minimale de cinq points (différence moyenne [DM] de 1,9 point). Des effets similaires du traitement ont été observés en ce qui concerne le score clinique global du KCCQ (DM de 1,6) et des domaines individuels du KCCQ (DM se situant entre 1,4 et 2,6). On ne signale aucune donnée concernant les scores indiciaires de l'EQ-5D; toutefois, la DM pour l'échelle visuelle analogique (VAS) a été de 0,8, ce qui peut être considéré comme sans importance clinique dans le cas de cette échelle allant de 0 à 100 mm.

La principale limite de l'essai PARADIGM-HF concerne sa validité externe. Pour cet essai, on a opté pour une méthodologie d'enrichissement avec des critères précis pour la FÉVG, les comorbidités et les taux de BNP et de NT-proBNP. Des 18 000 patients examinés, on en a exclu 42 %. De plus, l'admission a été limitée aux patients qui ont présenté une tolérabilité adéquate aux médicaments à l'étude (on en a exclu 20 %). Selon l'expert clinique consulté dans le cadre de cet examen, la population admise était différente à l'égard de nombreuses caractéristiques essentielles des patients canadiens souffrant d'IC qui avaient besoin d'un traitement. De plus, les pratiques diffèrent d'une région à l'autre et le nombre de participants d'Amérique du Nord admis était faible ($n = 602$). Au sein de la population de l'essai PARADIGM-HF dans son ensemble, la proportion de patients porteurs d'un défibrillateur implantable à synchronisation automatique ou d'un dispositif de resynchronisation cardiaque était faible (16 %) comparativement à la proportion des patients des États-Unis admis à l'étude (60 %). Étant donné qu'en Amérique du Nord, on fait plus souvent appel à l'utilisation d'un dispositif médical, les bienfaits observés quant à la mortalité dans l'essai PARADIGM-HF semblent comporter une certaine incertitude. En effet,

on peut se demander si les mêmes bienfaits à cet égard peuvent être atteints dans le contexte réel de l'Amérique du Nord. Dans le cadre de l'essai PARADIGM-HF, le suivi médian a été établi à 27 mois. Des données supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir déterminer si les bienfaits de l'association sacubitril/valsartan se maintiennent au-delà de ce laps de temps.

Effets néfastes

Pendant la durée de la phase à double insu de l'étude PARADIGM-HF, dans les groupes sous sacubitril/valsartan et sous énalapril, respectivement, 81 % et 83 % des patients ont signalé un effet indésirable, 46 % et 51 % ont signalé un effet indésirable grave et 11 % et 12 % ont dû arrêter le traitement à cause des effets indésirables. Hormis l'insuffisance cardiaque, l'effet néfaste le plus souvent signalé par les patients des deux groupes a été la toux, l'hyperkaliémie, l'insuffisance rénale et l'hypotension (de 10 % à 18 %). L'hypotension a été signalée plus souvent par les patients sous sacubitril/valsartan que par ceux sous énalapril (le taux d'incidence ajusté pour tenir compte de l'exposition a été de 13,2 contre 9,5 événements/100 années-patients, respectivement); toutefois, l'incidence des épisodes d'hypotension grave a été similaire dans les deux groupes. L'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie et la toux ont été signalées plus souvent dans le groupe sous énalapril que dans celui sous sacubitril/valsartan.

Dans l'essai PARADIGM-HF, on a signalé au total 54 épisodes confirmés d'œdème de Quincke, dont 25 sont survenus au cours du traitement par l'énalapril (phase de préinclusion : 15 cas, phase à double insu : 10 cas) et 29, au cours du traitement par l'association sacubitril/valsartan (phase de préinclusion : 10 cas; phase à double insu : 19 cas). Cinq patients ont dû être hospitalisés pour le traitement d'un œdème de Quincke (groupe sous énalapril : deux; groupe sous sacubitril/valsartan : trois), mais aucun de ces épisodes n'a provoqué une obstruction des voies respiratoires. D'après les données sur la phase à double insu, l'œdème de Quincke pourrait se manifester plus souvent lors du traitement par l'association sacubitril/valsartan; toutefois, il faudrait obtenir des données additionnelles à cet égard.

L'interprétation des données sur les effets néfastes observés pendant l'essai PARADIGM-HF devrait inviter à la prudence, car, en raison de la méthodologie de l'étude, la fréquence des effets néfastes a été sous-estimée. Selon les critères d'admission, on a choisi des patients qui prenaient auparavant des IECA ou des ARA et qui pouvaient tolérer les médicaments à l'étude à des doses précises. Durant la phase de préinclusion, 20 % de patients en plus ont dû abandonner l'étude, principalement à cause de problèmes de tolérabilité. La durée moyenne du traitement a été de deux ans, mais on devrait obtenir des données sur l'innocuité à plus longue échéance. Une évaluation de l'innocuité chez une plus grande population de sujets atteints d'IC est également nécessaire pour pouvoir déterminer la tolérabilité de ce nouveau médicament, une fois qu'il sera utilisé dans la pratique clinique.

Rôle thérapeutique potentiel

Selon l'expert clinique que nous avons consulté dans le cadre de cet examen, il existe un besoin à combler en vue de réduire davantage la morbidité et la mortalité chez les patients souffrant d'IC. Bien que l'ajout d'une nouvelle classe de médicaments puisse constituer un progrès thérapeutique important, l'expert clinique a indiqué qu'il existe d'autres avenues pouvant combler ce besoin, lesquelles, si elles étaient optimisées, pourraient réduire éventuellement le besoin d'une pharmacothérapie de l'IC. Il s'agirait notamment de s'assurer que les patients :

- reçoivent des conseils non pharmacologiques appropriés au sujet de leur maladie
- font un usage approprié des médicaments (diurétiques, digitaux, IECA, ARA, bêtabloquants et antagonistes de l'aldostérone)

- bénéficient de dispositifs médicaux (défibrillateur implantable à synchronisation automatique ou dispositif de resynchronisation cardiaque) dans le cas des sous-groupes de sujets appropriés et, tout particulièrement,
- peuvent accéder rapidement à des professionnels de la santé ayant une expérience médicale et paramédicale dans le traitement de l'IC.

Selon l'expert médical que nous avons consulté, l'association sacubitril/valsartan pourrait combler ce besoin non satisfait, même si une certaine incertitude subsiste même si un vaste essai contrôlé et randomisé (PARADIGM-HF) a révélé une diminution statistiquement significative du paramètre combiné de mortalité CV et d'hospitalisations pour cause d'IC. Comme nous l'avons expliqué plus haut, la généralisation des résultats de l'étude à la population canadienne atteinte d'IC reste le principal domaine d'incertitude.

D'après l'expert clinique consulté par l'ACMTS, compte tenu des données cliniques disponibles et de l'existence de ce besoin non comblé, la sous-population de patients qui pourrait profiter le plus de ce nouveau médicament est celle dont la FÉVG est inférieure à 35 % et qui souffre d'IC de classe II selon la NYHA. L'expert clinique est toutefois d'avis qu'idéalement, les résultats concernant l'efficacité de l'association sacubitril/valsartan devraient être reconfirmés par un autre essai contrôlé et randomisé de grande envergure et de plus longue durée, car les données probantes concernant ces sous-groupes proviennent d'une seule étude du même genre, qui portait sur des échantillons relativement petits dans certains sous-groupes (et elles ne sont pas tout à fait précises). Par ailleurs, il subsiste des préoccupations quant à la généralisation des résultats, comme nous l'avons mentionné ci-dessus.

Conclusions

Le traitement d'association sacubitril/valsartan a entraîné des différences statistiquement significatives sur le plan de la mortalité CV et de la fréquence des hospitalisations pour cause d'IC comparativement au traitement par l'énalapril, chez une population particulière d'insuffisants cardiaques dont l'état était stable, qui présentaient une fraction d'éjection basse et qui suivaient également des traitements de fond de l'IC. Pour ce qui est des autres issues CV (infarctus du myocarde, AVC ou nouvel épisode de fibrillation auriculaire), de la qualité de vie ou de l'état fonctionnel, l'association sacubitril/valsartan n'a pas été liée à des différences cliniquement importantes comparativement à l'énalapril, comme en témoignent les données d'un seul essai randomisé contrôlé.

Comparativement à l'énalapril, l'association sacubitril/valsartan a augmenté la fréquence des épisodes d'hypotension. D'autres données sont nécessaires pour déterminer si le risque d'œdème de Quincke est accru lors d'un traitement par l'association sacubitril/valsartan et pour établir l'innocuité à plus longue échéance de ce médicament, premier d'une nouvelle classe thérapeutique.

À cause des critères d'enrichissement appliqués à la sélection des patients pouvant être admis à l'essai et du fait que seuls les patients pouvant tolérer autant le médicament à l'étude que le comparateur au cours de la phase de préinclusion y ont été admis, l'incidence des effets néfastes est sous-estimée et la validité externe des résultats est limitée.

SOMMAIRE DU PCEM SUR ENTRESTO

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Résultat	PARADIGM-HF			Valeur de <i>p</i>
	Énalapril n = 4 212	Sacubitril/ valsartan n = 4 187	Effet de l'association sacubitril/valsartan vs l'énalapril	
Mortalité	n (%)	n (%)	RRI (intervalle de confiance à 95 %)	
Mortalité toutes causes confondues	835 (20)	711 (17)	0,84 (0,76 à 0,93)	0,0005 ^a
Mortalité CV	693 (17)	558 (13)	0,80 (0,71 à 0,89)	< 0,0001 ^b
Paramètre principal				
Mort CV ou hospitalisation pour cause d'IC ^c	1 117 (27)	914 (22)	0,80 (0,73 à 0,87)	< 0,0001 ^a
Hospitalisation^c				
Hospitalisation toutes causes confondues	1 827 (43)	1 660 (40)	0,88 (0,82 à 0,94)	0,0001 ^d
Hospitalisation pour cause d'IC	658 (16)	537 (13)	0,79 (0,71 à 0,89)	< 0,0001 ^b
Hospitalisation pour cause CV	1 344 (32)	1 210 (29)	0,88 (0,81 à 0,95)	0,0008 ^d
Autres issues CV				
IM (d'issue fatale ou non)	119 (2,8)	115 (2,8)	0,96 (0,74 à 1,24)	0,73 ^d
AVC (d'issue fatale ou non)	110 (2,6)	109 (2,6)	0,99 (0,76 à 1,29)	0,92 ^d
Réanimation après mort subite)	28 (0,7)	16 (0,4)	0,56 (0,31 à 1,04)	0,068 ^d
Nouvelle manifestation de FA ^e	83/2 638 (3,2)	84/2 670 (3,2)	0,97 (0,72 à 1,31)	0,42
Score global au KCCQ				
	n = 3 638	n = 3 643	Différence moyenne des MC (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Changement intervenu après 8 mois par rapport au départ, moyenne des MS (ÉT)	-4,17 (0,36)	-2,35 (0,36)	1,91 (0,92 à 2,91)	0,0002 ^d
Abandons				
Retraits de l'étude au cours de la phase à double insu	862 (20)	741 (18)	ns	ns
RÉEI				
Arrêt du traitement à cause d'effets indésirables	516 (12)	450 (11)	ns	ns
EIG				
Patients manifestant au moins un EIG	2 142 (51)	1 937 (46)	ns	ns
Effets néfastes notables				
Œdème de Quincke	10 (0,24)	19 (0,45)	ns	ns
Hypotension	786 (18,6)	1 027 (24,4)	ns	ns
Hyperkaliémie	605 (14,3)	500 (11,9)	ns	ns
Insuffisance rénale	746 (17,6)	682 (16,2)	ns	ns

SOMMAIRE DU PCEM SUR ENTRESTO

Toux	601 (14,2)	474 (11,3)	ns	ns
------	------------	------------	----	----

FA = fibrillation auriculaire; CV = cardiovasculaire; IC = insuffisance cardiaque; RRI = rapport des risques instantanés; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MC = moindres carrés; IM = infarctus du myocarde; ns = non signalé; EIG = effets indésirables graves; ÉT = écart-type; RÉEI = retrait de l'étude à cause d'un effet indésirable.

^a Signification statistique (les valeurs de p sont unilatérales), selon les comparaisons multiples, à un niveau alpha généralement établi à 0,001.

^b La comparaison statistique des éléments individuels du paramètre combiné principal ne faisait pas partie de l'analyse statistique prévue des comparaisons multiples. On signale des valeurs de p unilatérales.

^c Première hospitalisation.

^d Résultats préliminaires; valeur de p bilatérale avec un risque d'erreur alpha de 0,05.

^e Ce résultat secondaire s'est fondé sur un sous-groupe de patients sans FA au départ (valeur de p unilatérale).