

# Des recommandations à la pratique : quelles pistes d'optimisation ?

Vendredi 23 novembre 2018



Dr Benoit LEQUEUX  
CHU Poitiers

# Disclosure

- Novartis: consulting, speaker
- Servier: speaker
- Liva Nova/MicroPort: consulting
- Resmed: speaker

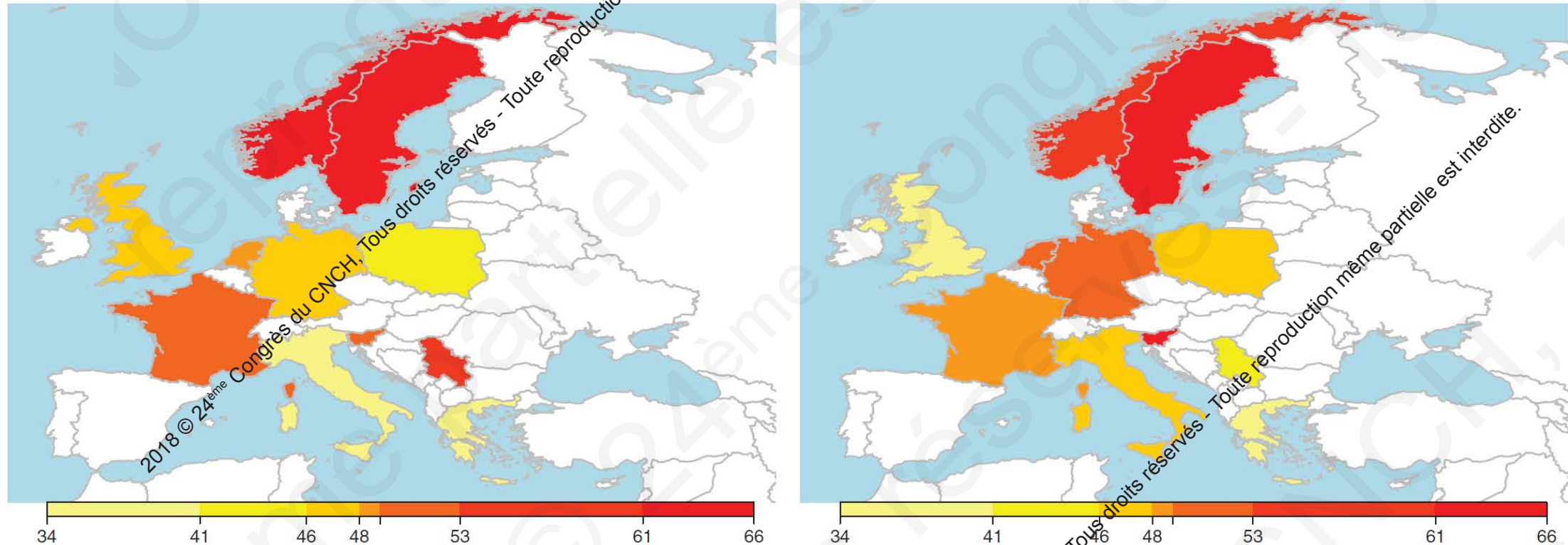
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Identifier les patients à optimiser



# Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study.



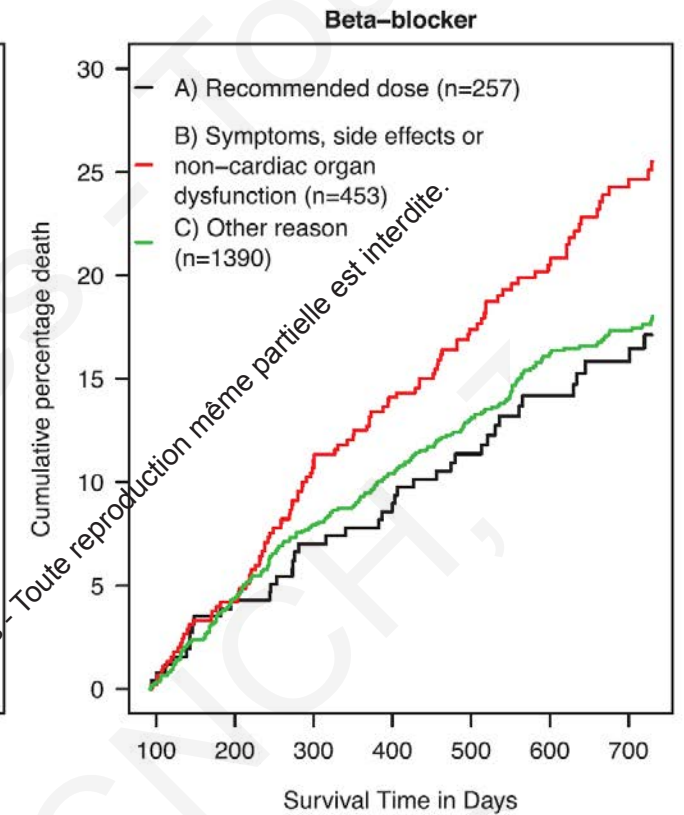
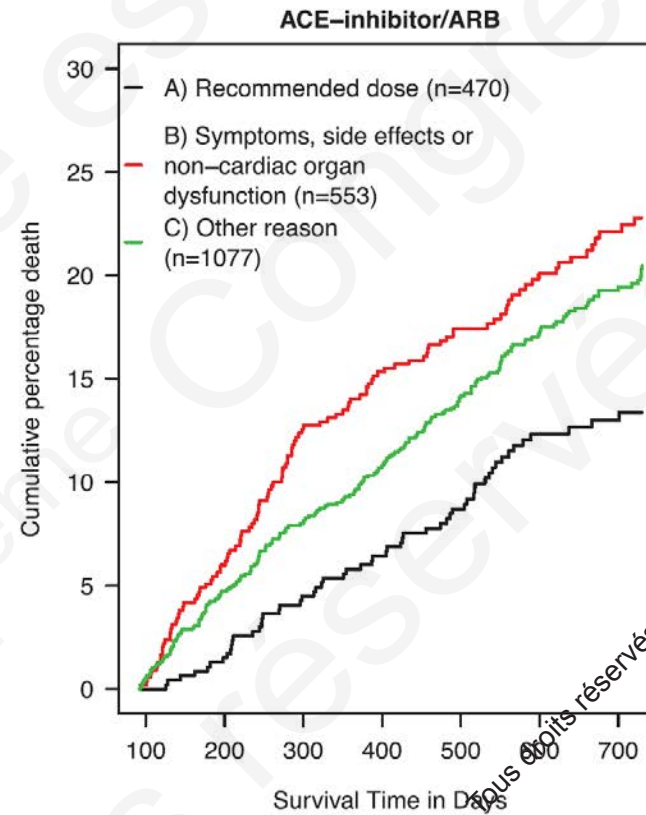
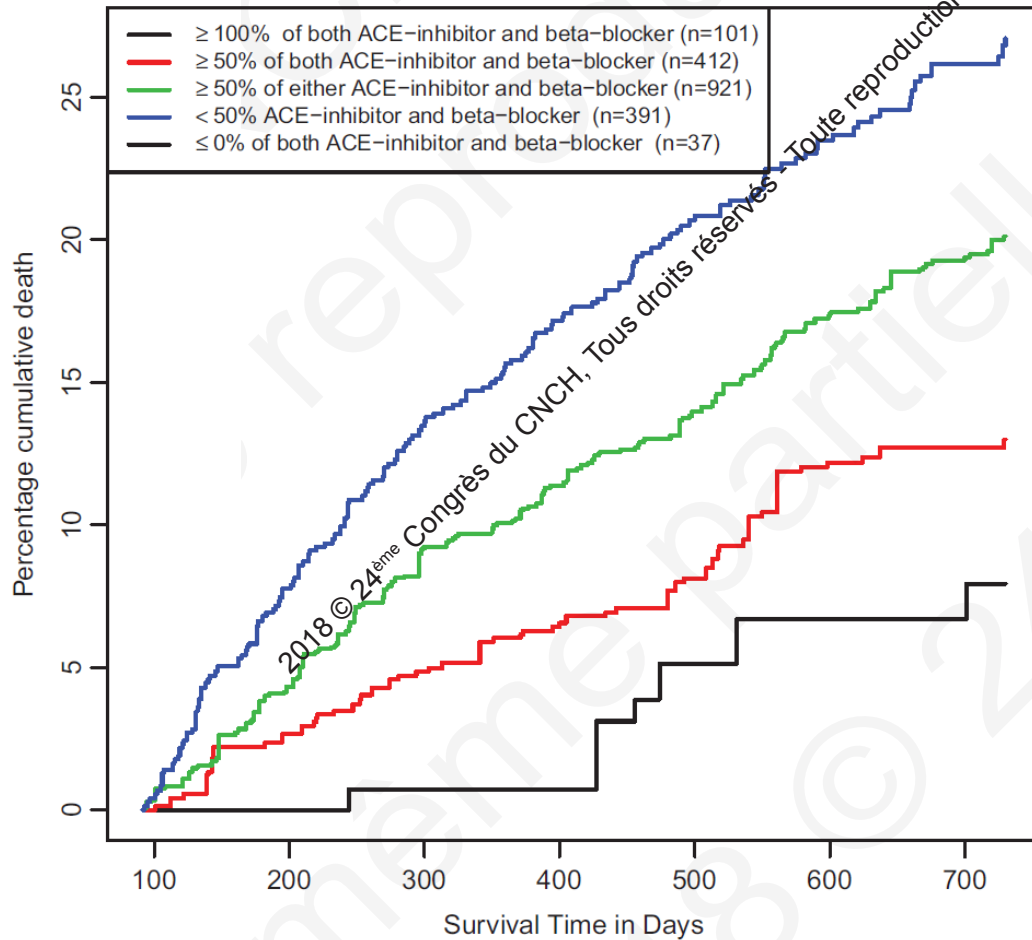
% Dose moyenne Cible : IEC

% Dose moyenne Cible : B

Disparité européenne reflétant les spécificités des systèmes de soins – Suède (Heart Failure Clinic)



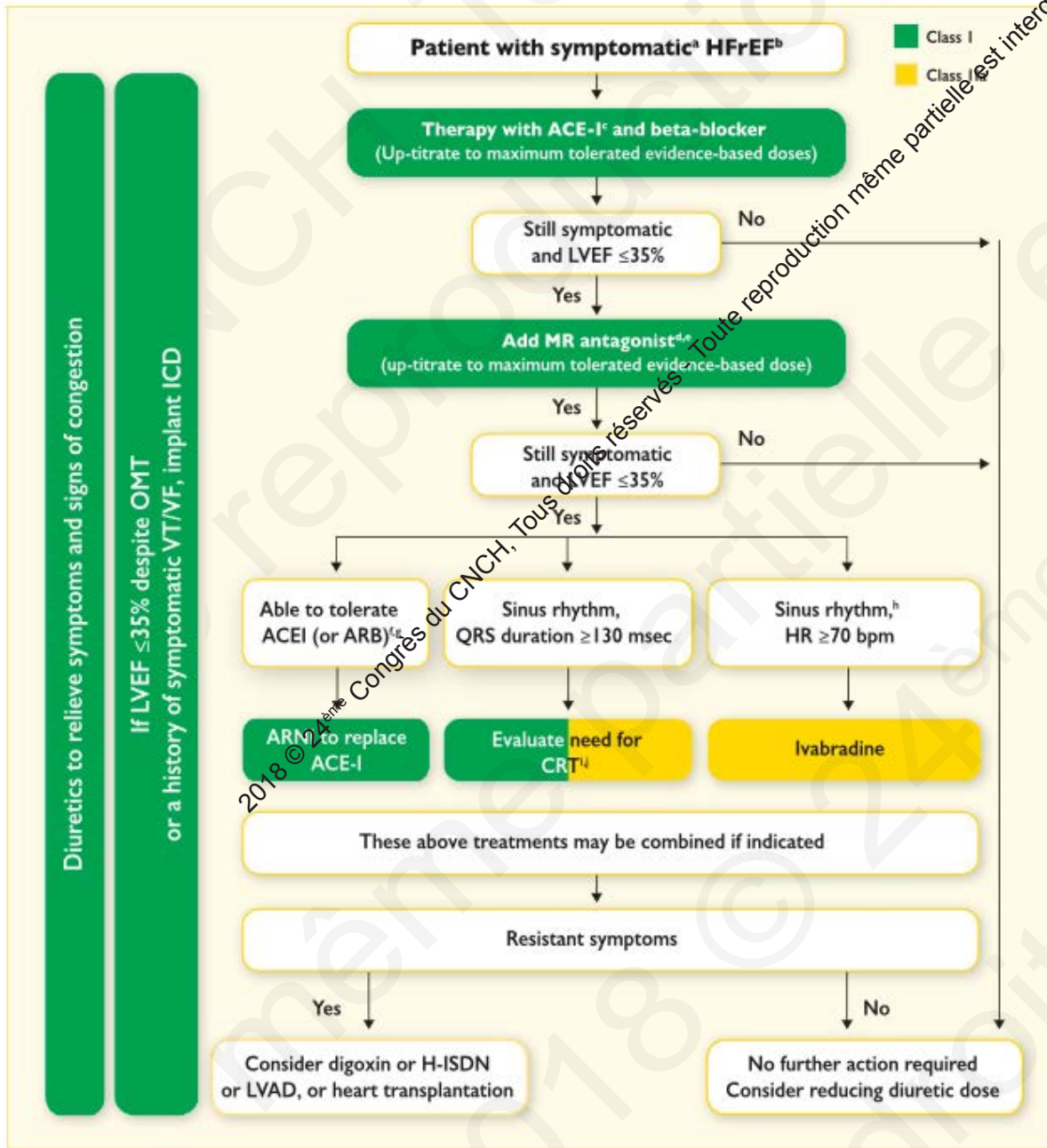
# Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study.



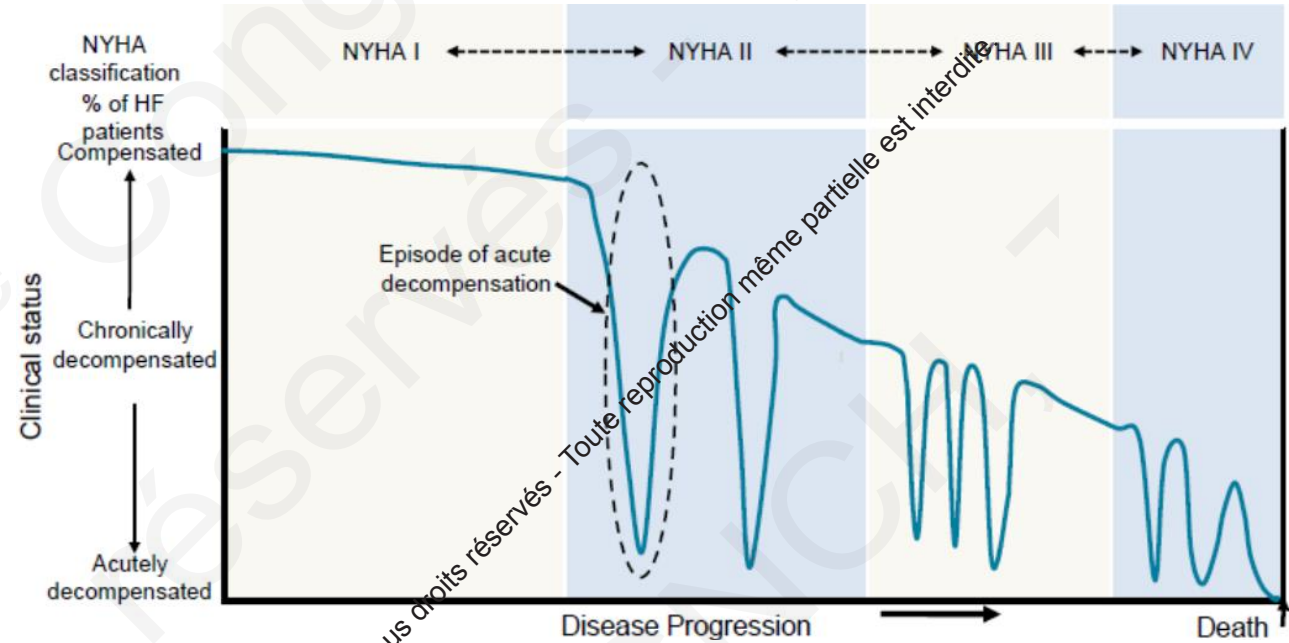
¼ patients doses recommandées

¼ patients limitation à cause de symptômes, effets secondaires, dysfonction organique non cardiaque

½ patients Autre Raison ->>> Inertie thérapeutique PATIENT NYHA II



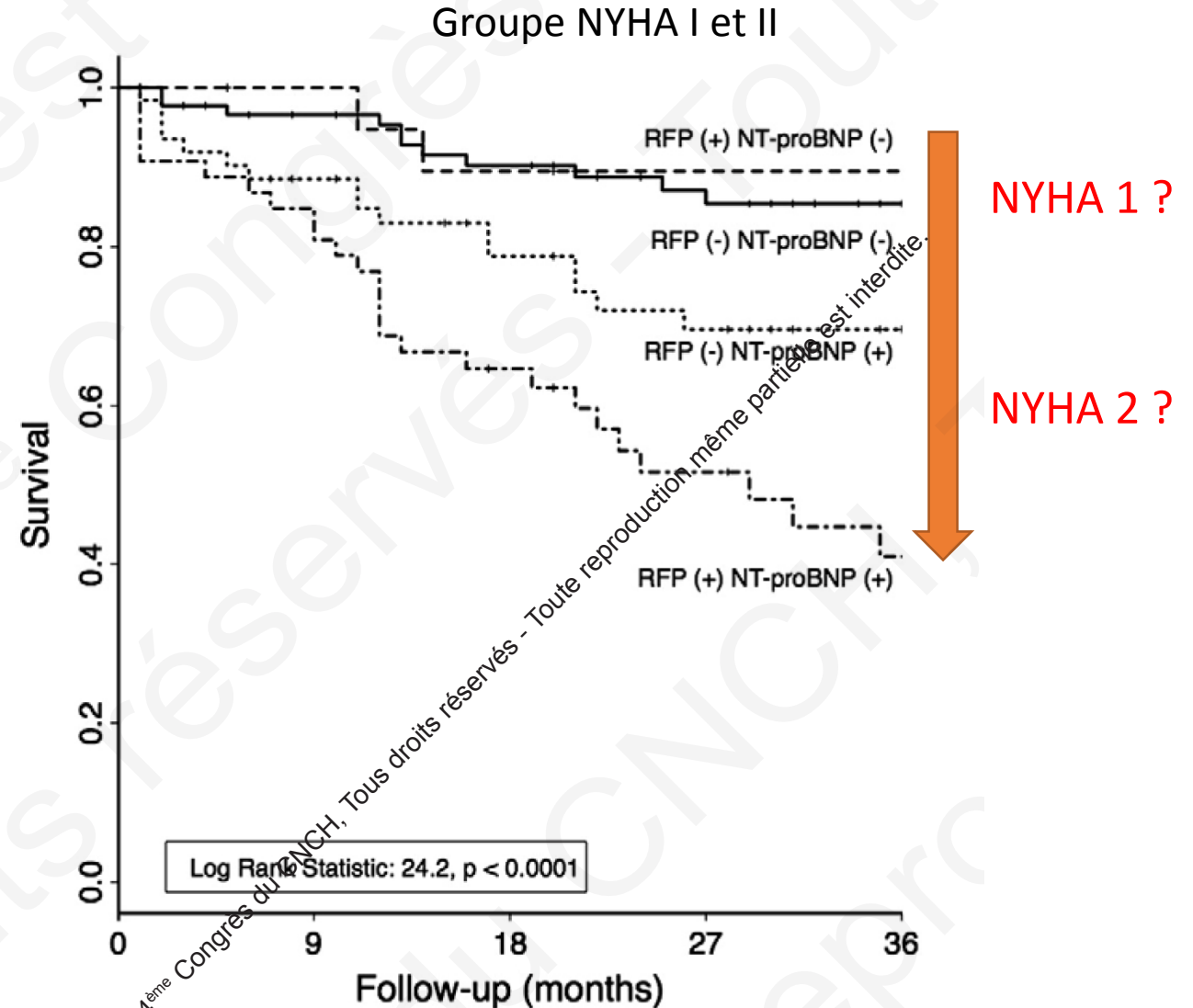
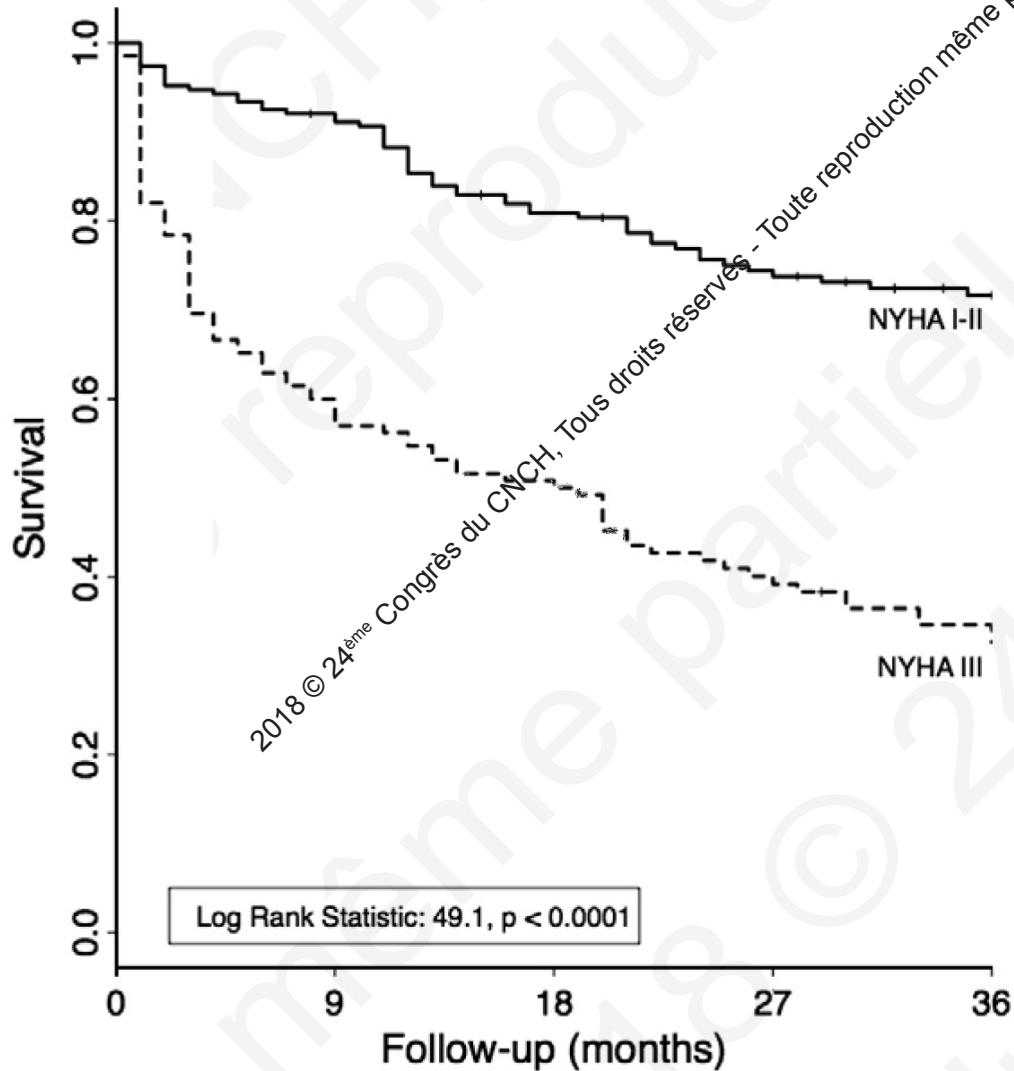
ESC 2016



Adapté de Gheorghiade et al. 2005<sup>2</sup>

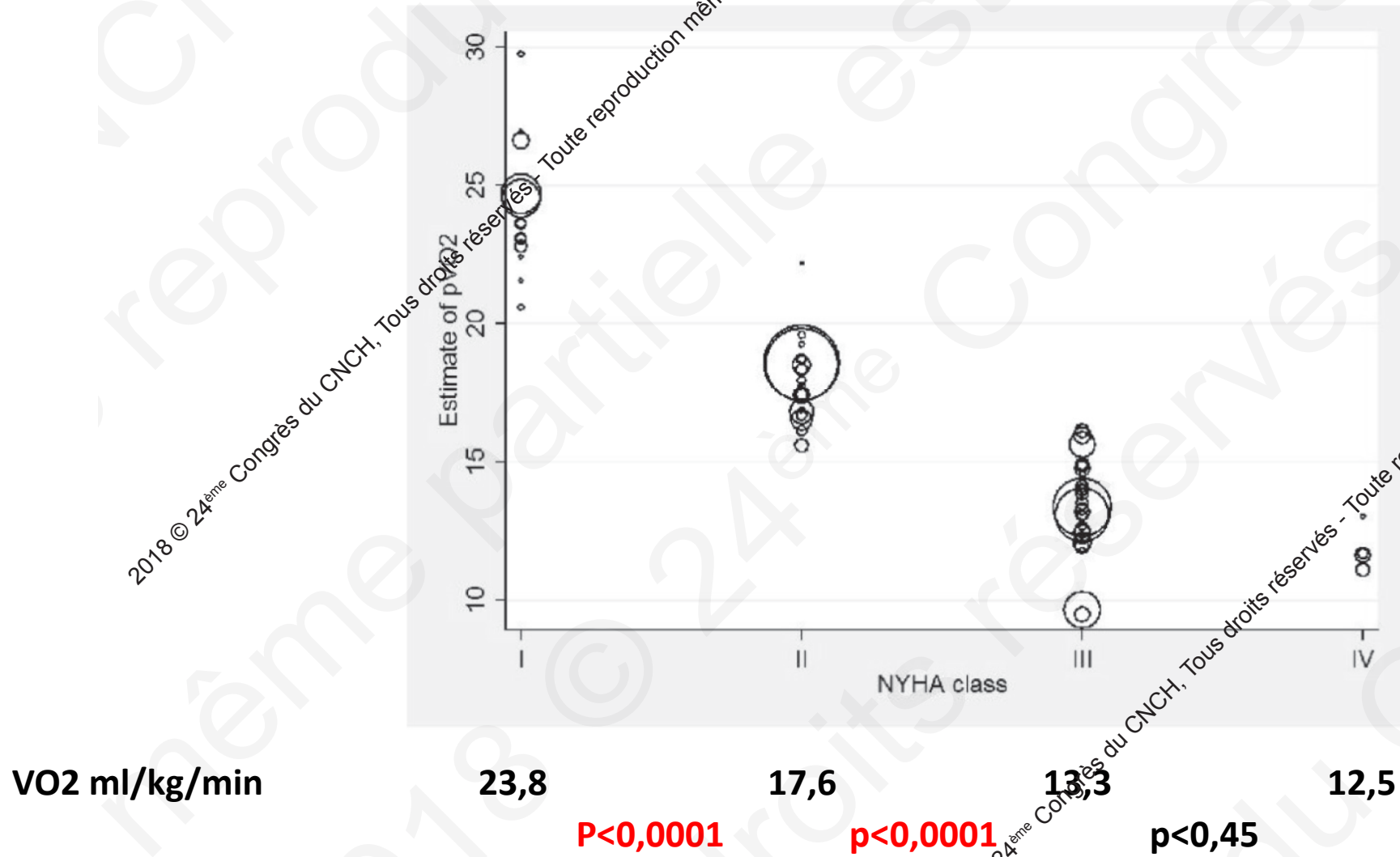
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Classification NYHA, Marqueur de risque ?



RFP Restrictive Filling Pattern / NtProbnp >544 pg/ml

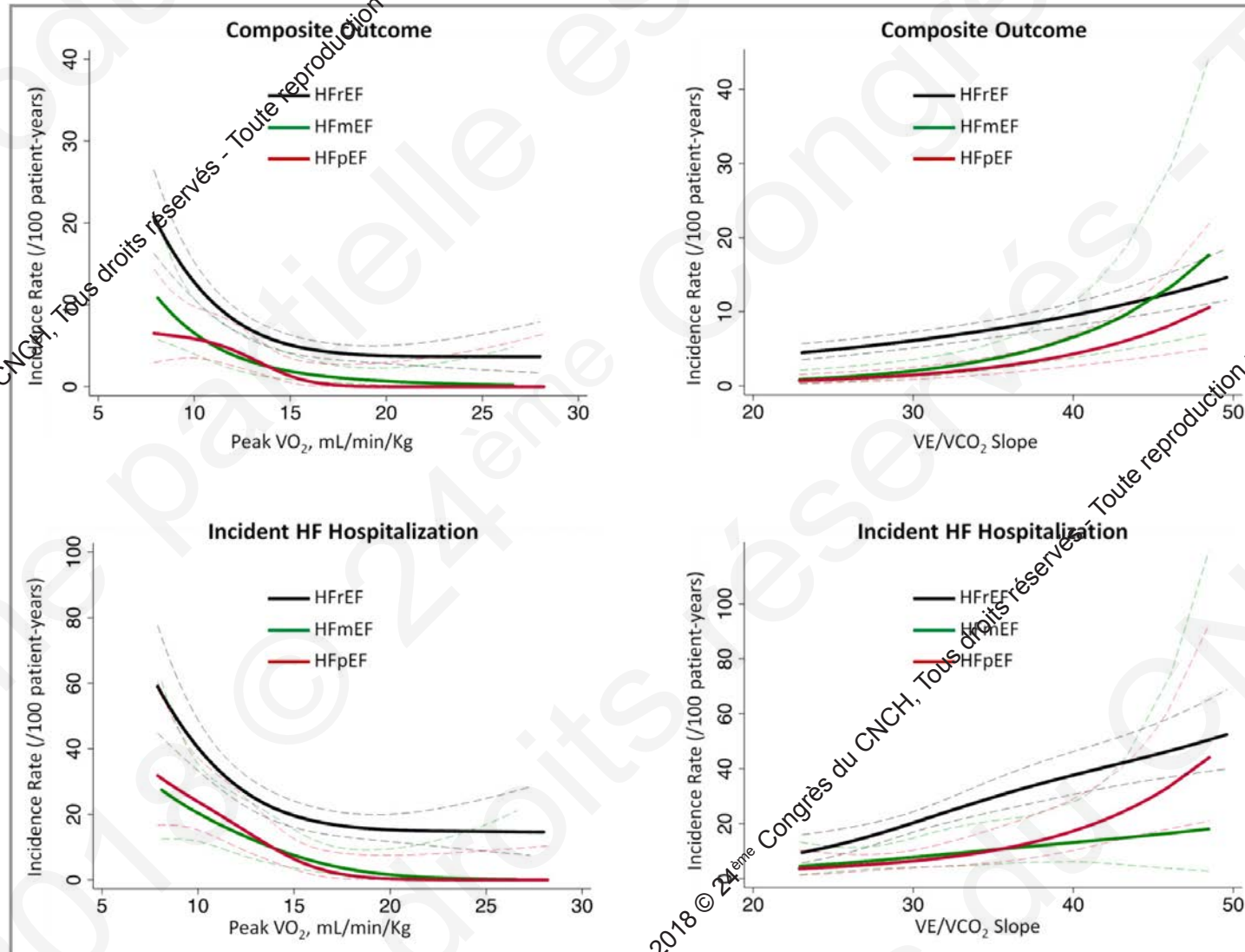
# Correlation of the New York Heart Association classification and the cardiopulmonary exercise test: A systematic review



VO<sub>2</sub> ml/kg/min



# Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

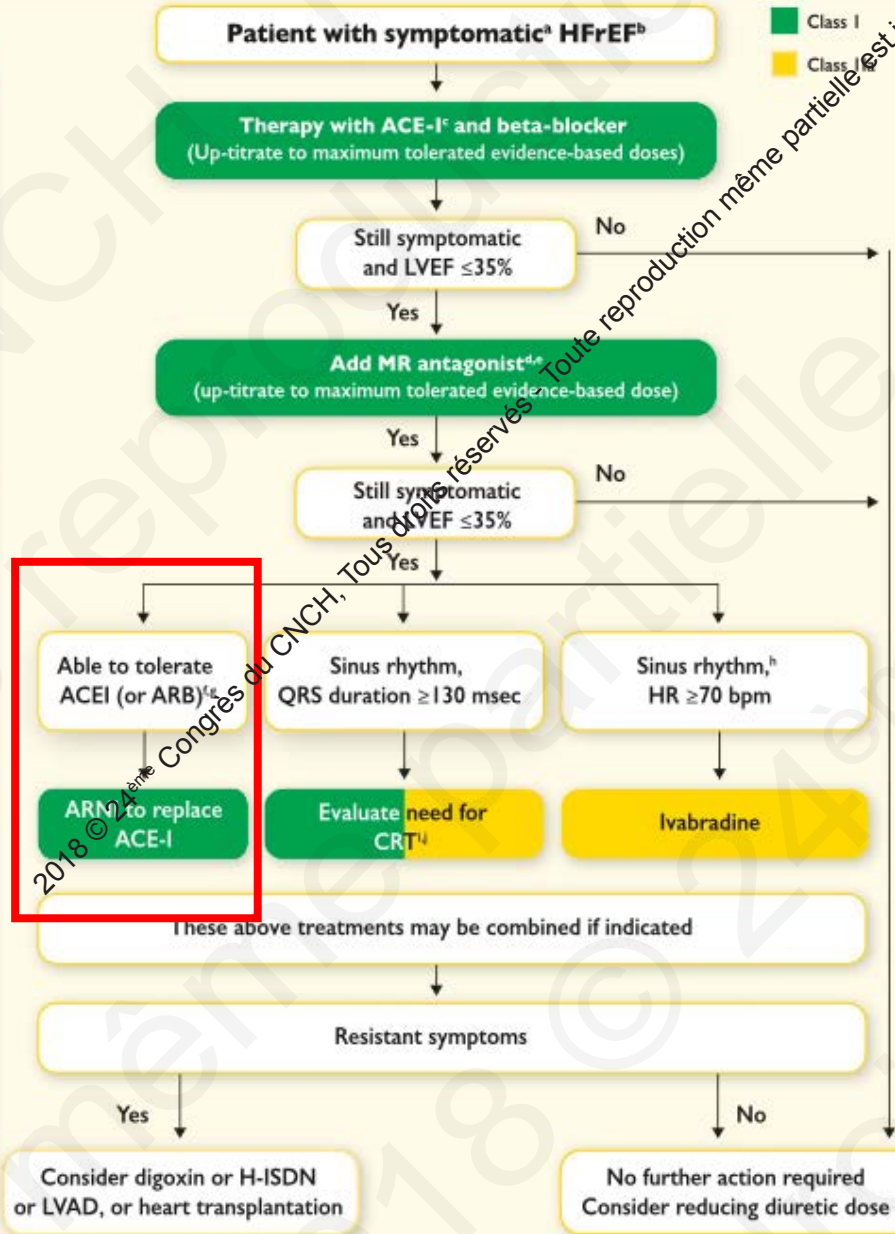
# Optimiser en toute sécurité

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

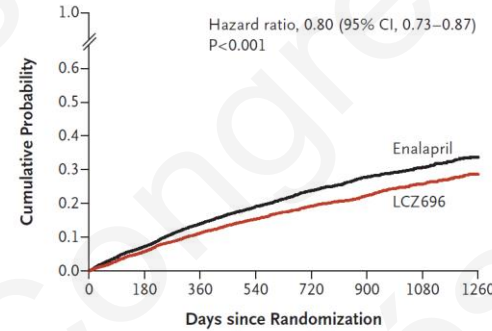
Diuretics to relieve symptoms and signs of congestion

If LVEF  $\leq 35\%$  despite OMT or a history of symptomatic VT/VF, implant ICD



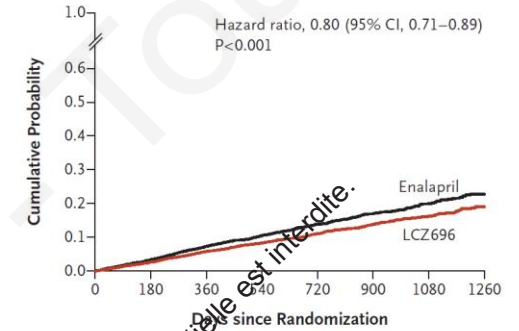
## PARADIGM-HF

A Primary End Point



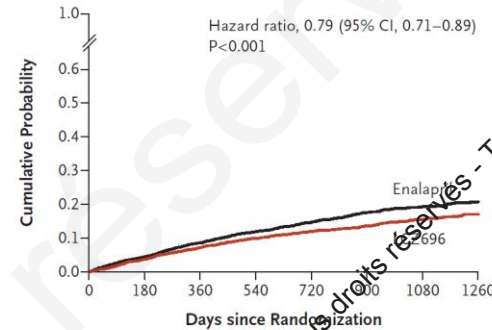
No. at Risk	0	180	360	540	720	900	1080	1260
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

B Death from Cardiovascular Causes



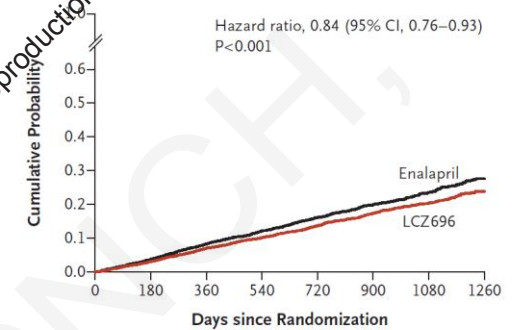
No. at Risk	0	180	360	540	720	900	1080	1260
LCZ696	4187	4051	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

C Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk	0	180	360	540	720	900	1080	1260
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

D Death from Any Cause



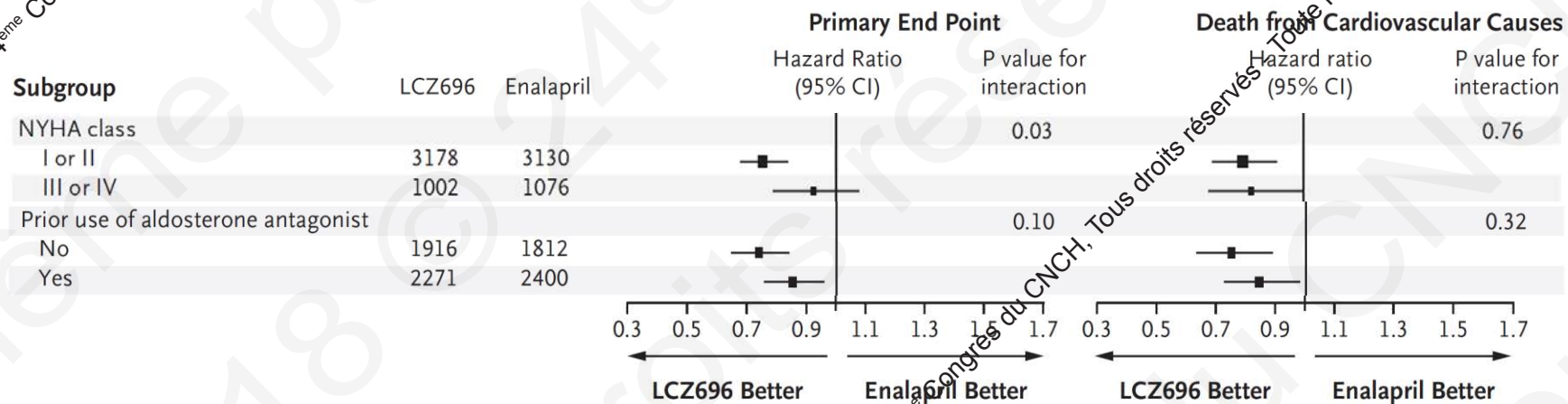
No. at Risk	0	180	360	540	720	900	1080	1260
LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# PARADIGM-HF Analyse de sous groupes

NYHA functional class — no. (%) ¶

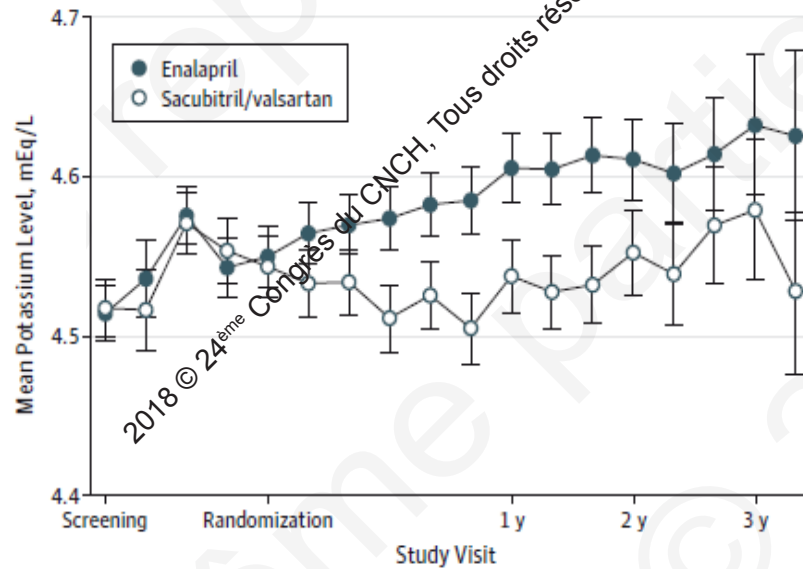
I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)
Missing data	7 (0.2)	6 (0.1)





# Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial

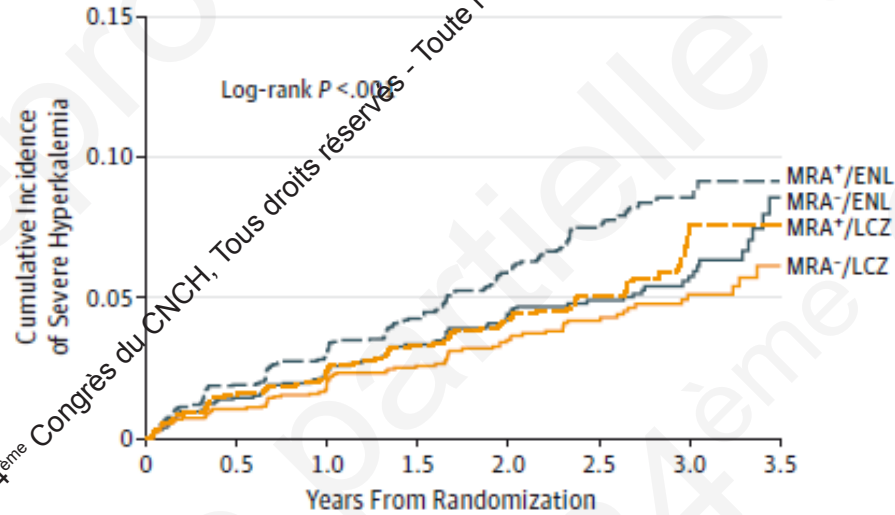
Serum potassium level by study visit, according to treatment assignment, among participants treated with an MRA in PARADIGM-HF trial



MRA at baseline				
	Enalapril (n=2400)	Sacubitril/valsartan (n=2271)	HR (ENL vs LCZ) (95% CI)	Adjusted HR (ENL vs LCZ) (95% CI)
Hyperkalemia (K>5.5 eq/L)	448 (18.7%) 10.6 per 100 pt-yrs	386 (17.0%) 9.4 per 100 pt-yrs	1.12 (0.98-1.28) p=0.11	1.12 (0.97-1.29) p=0.11
Severe Hyperkalemia (K>6.0 eq/L)	146 (6.1%) 3.1 per 100 pt-yrs	106 (4.5%) 2.3 per 100 pt-yrs	1.37 (1.06-1.76) p=0.02	1.41 (1.09-1.83) p<0.01

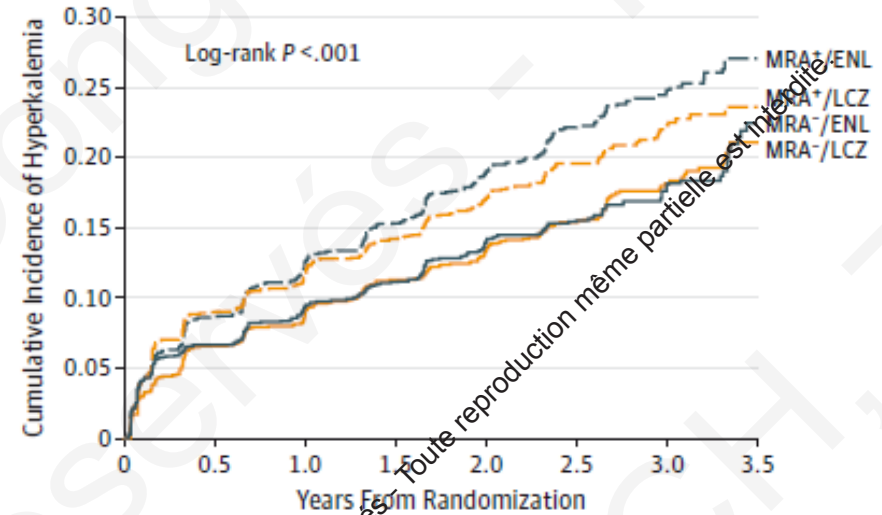
# Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial

**A** Severe hyperkalemia (potassium level >6.0 mEq/L)



No. at risk	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
MRA-/ENL	1812	1717	1612	1409	1117	845	524	124
MRA-/LCZ	1916	1833	1731	1511	1235	885	523	133
MRA+/ENL	2400	2246	2110	1658	1132	733	353	86
MRA+/LCZ	2271	2152	2040	1619	1105	696	363	93

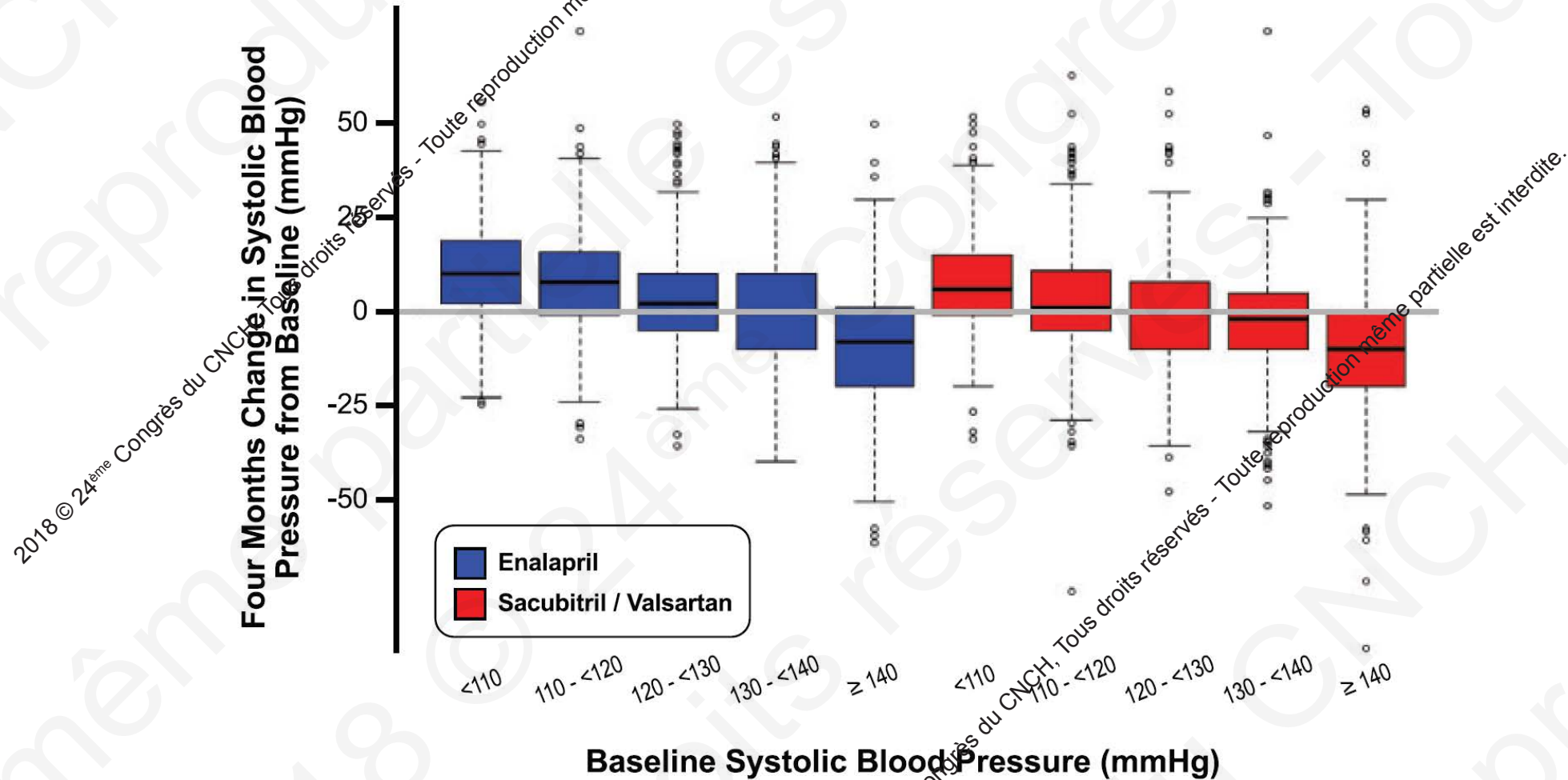
**B** Hyperkalemia (potassium level >5.5 mEq/L)



No. at risk	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
MRA-/ENL	1812	1618	1487	1282	989	735	446	110
MRA-/LCZ	1916	1705	1574	1352	1081	754	439	110
MRA+/ENL	2400	2044	1849	1430	941	592	283	70
MRA+/LCZ	2271	1954	1808	1419	945	589	307	82

Time to development of severe hyperkalemia and hyperkalemia according to MRA use at baseline

# Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF



Impact du traitement sur la PAS à 4 mois en fonction de la PAS de départ

# L'hospitalisation

- Une opportunité pour optimiser la prise en charge des patients ?
- Des données sacubitril/valsartan

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# TRANSITION study design

Down-titration or temporary discontinuation of sac/val is **allowed** in all groups at any time



**Hospital admission for ADHF**

**3 strata**

ACEi + OMT

ARB + OMT

OMT but ACEi/ARB naïve pts

Randomization to PRE- or POST-discharge

36 h ACEi washout

Any OMT as per treating physician

**PRE-discharge initiation**

Open-label  
Sac/val 50 mg → 100 mg b.i.d. → 200 mg b.i.d.  
or  
Sac/val → 100 mg → 200 mg b.i.d.  
as per label and at investigator discretion

OMT continued throughout the study (excluding ACEi/ARB)

**POST-discharge initiation**

36 h ACEi washout

Any OMT as per treating physician

Open-label  
Sac/val 50 mg → 100 mg b.i.d. → 200 mg b.i.d.  
or  
Sac/val → 100 mg → 200 mg b.i.d.  
as per label and at investigator discretion

OMT continued throughout the study (excluding ACEi/ARB)

Open-label Sac/val at tolerated dose

Patient stabilized

1–3 days' screening epoch

Discharge

max. 2 weeks

Treatment epoch

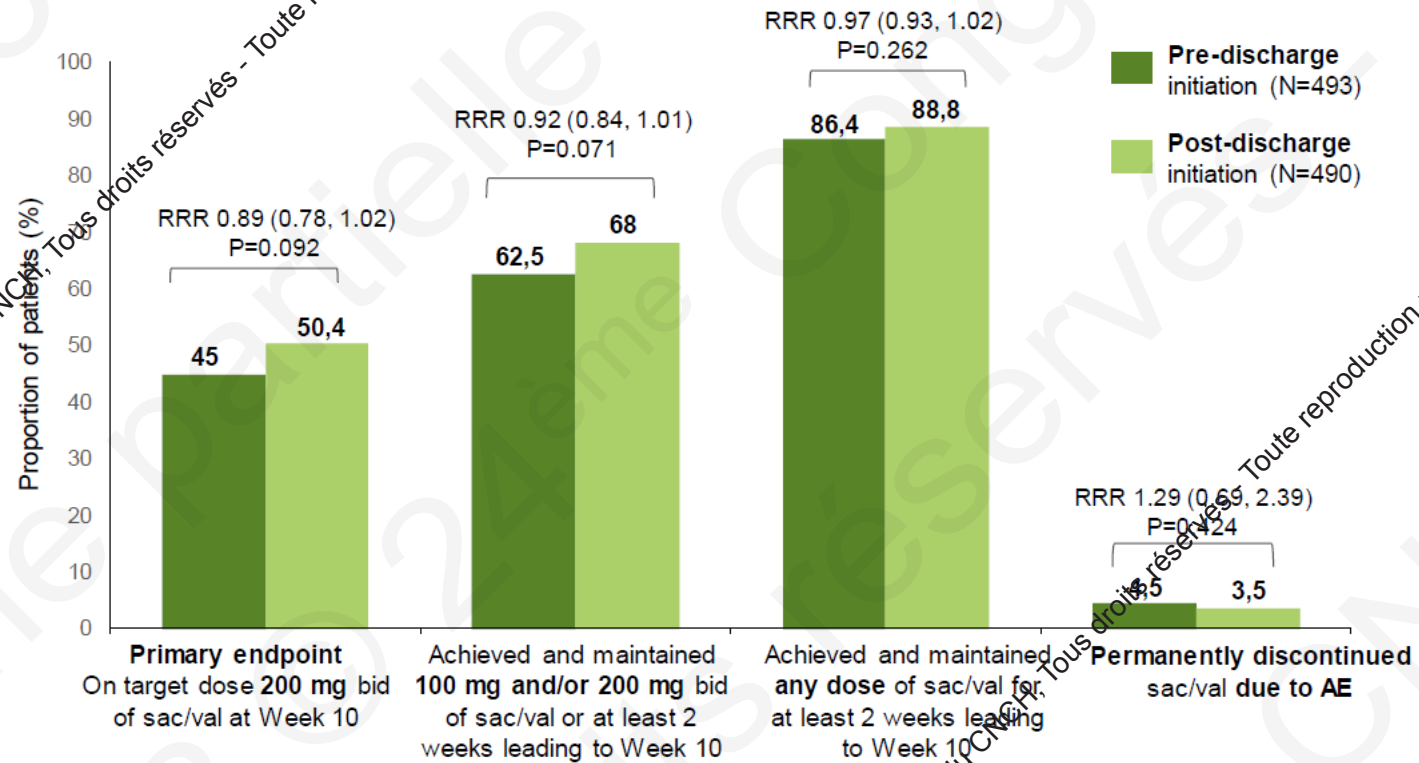
10 weeks' duration starting at randomization

16 weeks' follow-up epoch

ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ADHF, acute decompensated heart failure; ARB, angiotensin receptor blocker; b.i.d, twice daily; HF, heart failure; OMT, optimal medical treatment for HF; sac/val, sacubitril/valsartan

Pascual-Figal et al. ESC Heart Failure (Epub ahead of print)  
DOI: 10.1002/ehf2.12246

# Primary results



# Most common AE

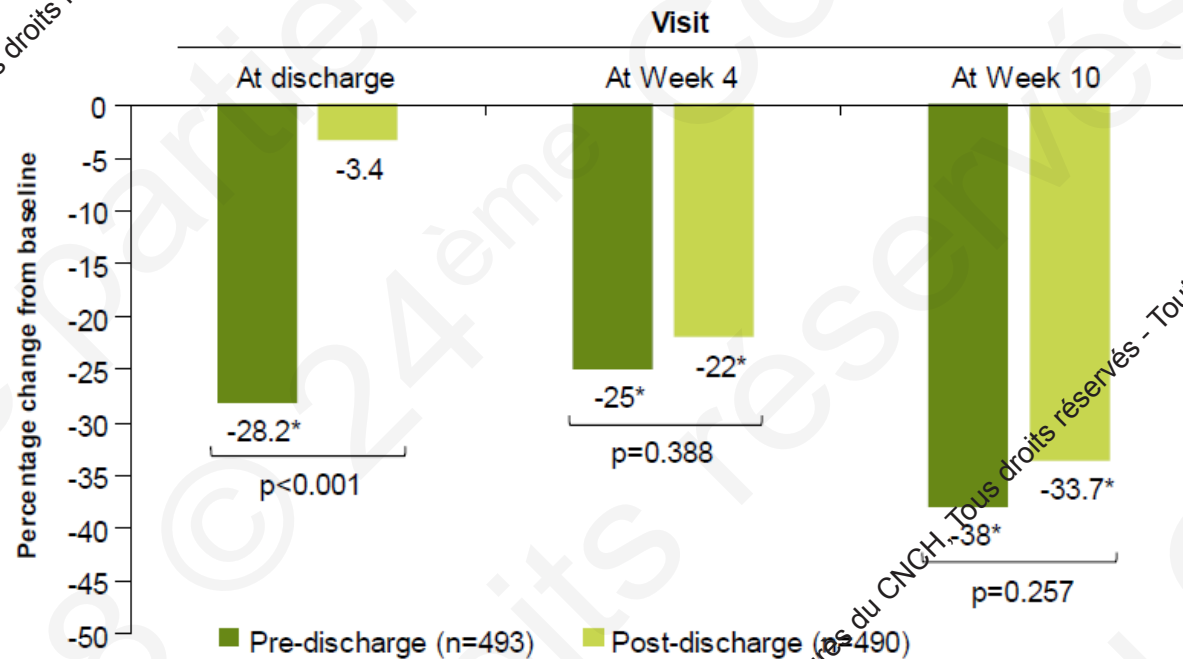
**Table 2. Most common adverse events ( $\geq 4\%$  of patients in any group), during the 10-week treatment epoch regardless of study drug relationship**

Preferred term	Pre-discharge N=497 n (%)	Post-discharge N=496 n (%)	P-value*
Hyperkalemia	55 (11.1)	56 (11.3)	0.9201
Hypotension	61 (12.3)	45 (9.1)	0.1229
Cardiac failure	34 (6.8)	42 (8.5)	0.3426
Dizziness	28 (5.6)	21 (4.2)	0.3795
Peripheral edema	17 (3.4)	24 (4.8)	0.2696
Renal impairment	25 (5.0)	15 (3.0)	0.1755
Diarrhea	12 (2.4)	23 (4.6)	0.0604
Urinary tract infection	20 (4.0)	15 (3.0)	0.4918

\*Fisher's Exact Test, Full Analysis Set

# Change from baseline in NT pro BNP

- **Rapid 28% reduction** from baseline at discharge in **pre-discharge** group
- Once **both groups** were **receiving** sacubitril/valsartan, the difference between the groups minimized
- **Further reduction** were observed at Weeks 4 and 10 compared with baseline<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Mixed model with repeated measures; \*Change from baseline is p<0.05





# PIONEER HF

## Study design

**Hospitalized with Acute Decompensated HF with Reduced EF**

**Sacubitril/valsartan  
97/103 mg twice daily\***

**VS**

**Enalapril  
10 mg twice daily\***

*Stabilized*

**In-hospital initiation  
Study Drug for 8 weeks**

- Evaluate biomarker surrogates of efficacy
- Evaluate safety and tolerability
- Explore clinical outcomes

881 pts

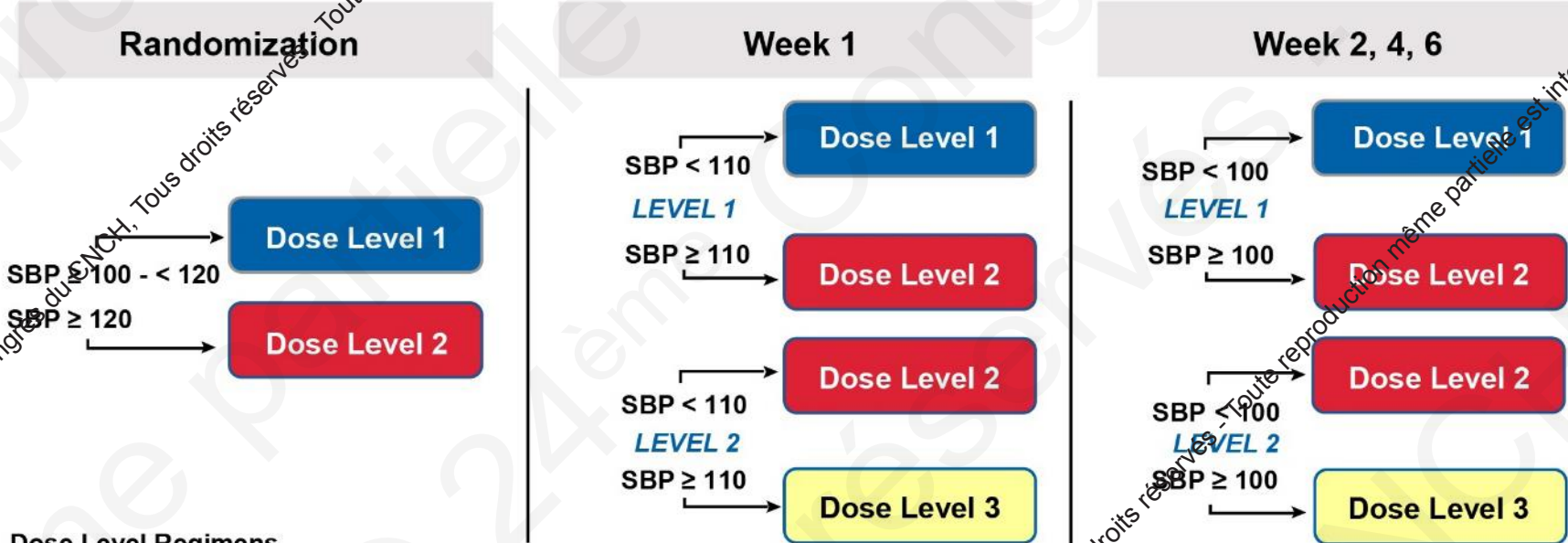
\*Target Dose  
HF, Heart Failure. EF, Ejection Fraction

Velazquez E, Morrow D, DeVore, A, et al., N Engl J Med. 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1812051.



# PIONEER HF

## Study design



**Dose Level Regimens**

1	Sacubitril/Valsartan 24/26 mg twice daily or Enalapril 2.5 mg twice daily
2	Sacubitril/Valsartan 49/51 mg twice daily or Enalapril 5 mg twice daily
3	Sacubitril/Valsartan 97/103 mg twice daily or Enalapril 10 mg twice daily

SBP, systolic blood pressure.

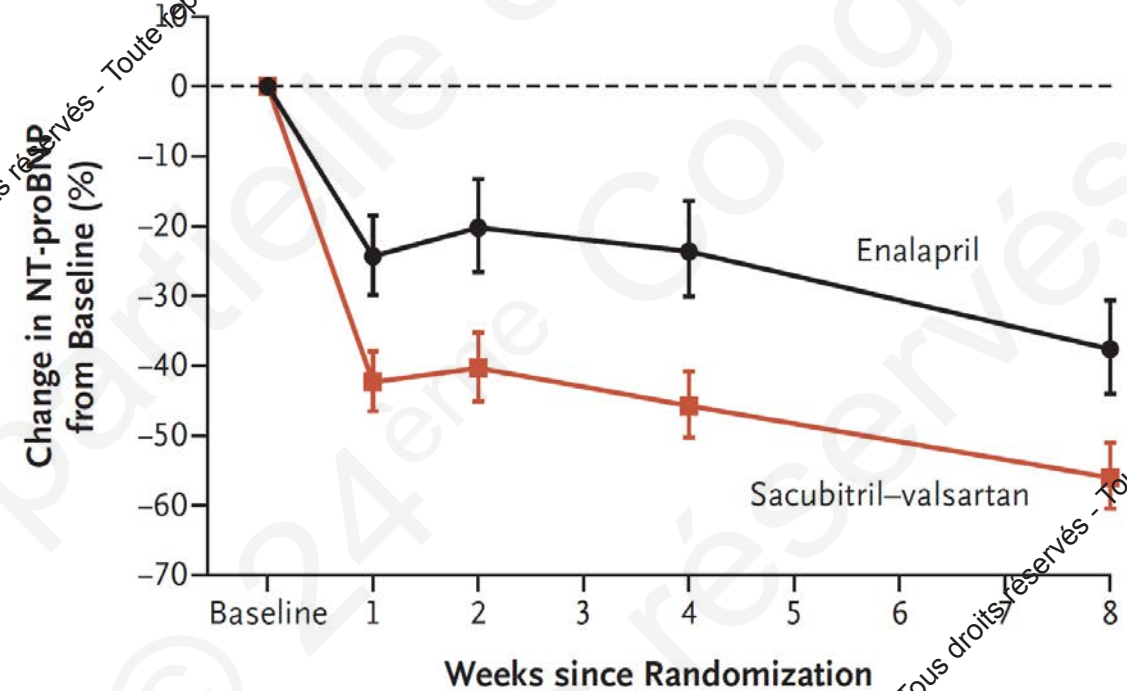
Systolic blood pressure dosing algorithm

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



# PIONEER HF

## Study design



No. at Risk	
Enalapril	394    359    351    350    348
Sacubitril-valsartan	397    355    363    365    349

Primary Outcome : Time Averaged proportional change in NtPROBNP

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# PIONEER HF

## Study design



### SAFETY

Safety Events (%)	Sacubitril/ Valsartan (n=440) (%)	Enalapril (n=441) (%)	RR (95% CI)
Worsening renal function <sup>a</sup>	13.6	14.7	0.93 (0.67-1.28)
Hyperkalemia	11.6	9.3	1.25 (0.84-1.84)
Symptomatic hypotension	15.0	12.7	1.18 (0.85-1.64)
Angioedema events <sup>b</sup>	0.2	1.4	0.17 (0.02-1.38)

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

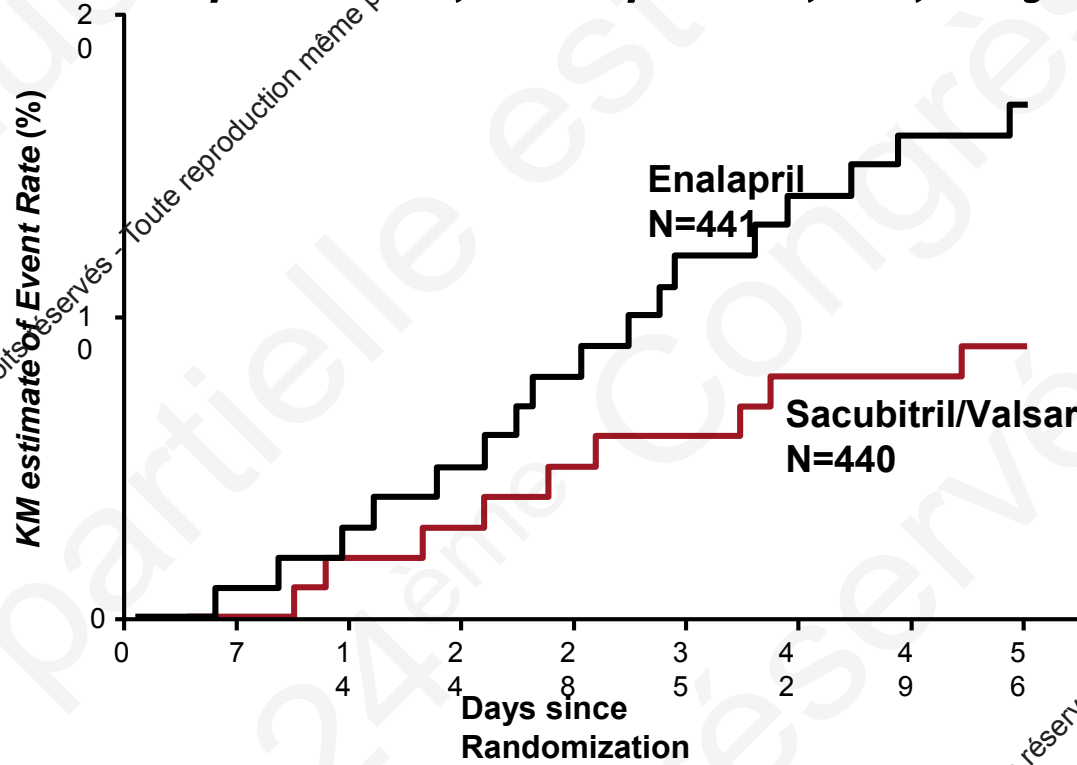




# PIONEER HF

## Study design

**Composite of Death, HF re-hospitalization, LVAD, Listing for Transplant**



**HR = 0.54; 95% CI 0.37-0.79**  
**P = 0.001**  
**NNT = 13**

	Sacubitril/ Valsartan (n=440)	Enalapril (n=441)	HR	P-value
<b>Serious Composite, %</b>	<b>9.3</b>	<b>16.8</b>	<b>0.54</b>	<b>0.001</b>
Death, %	2.3	3.4	0.66	0.311
Re-hospitalization for HF, %	8.0	13.8	0.56	0.005
Requirement of LVAD, %	0.2	0.2	0.99	0.999
Cardiac Transplant, %	0	0	-	-

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Proposer aux patients une prise en charge globale

EDUCATION THERAPEUTIQUE

COORDINATION

TELE MEDECINE  
TELE SURVEILLANCE IC

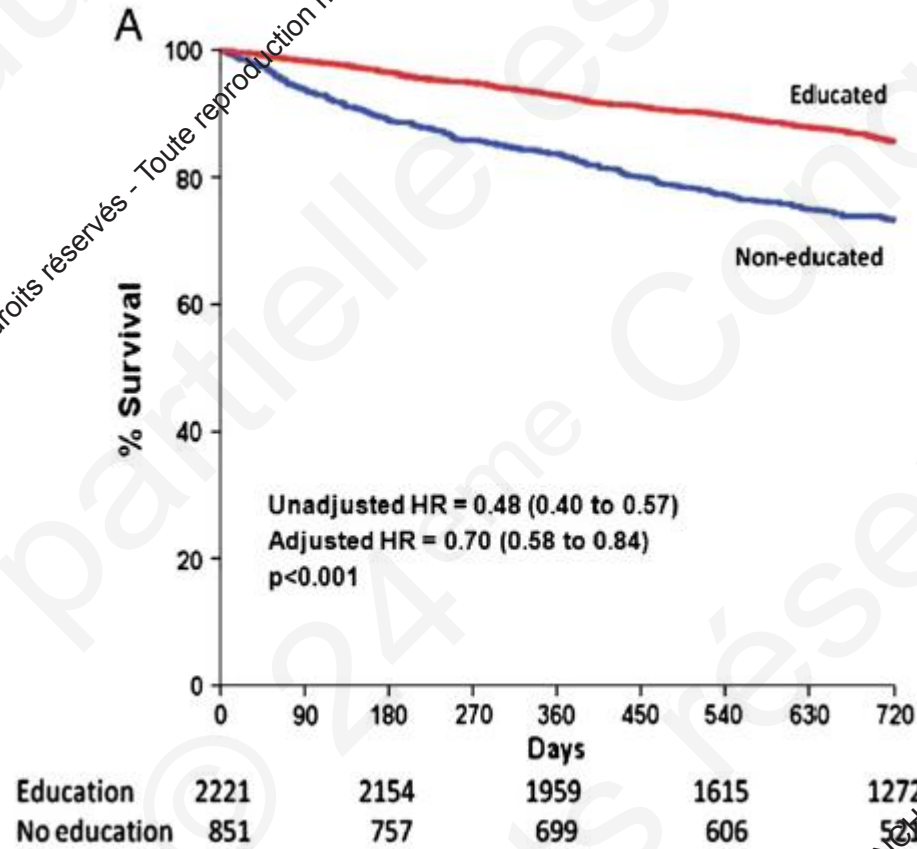


2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis

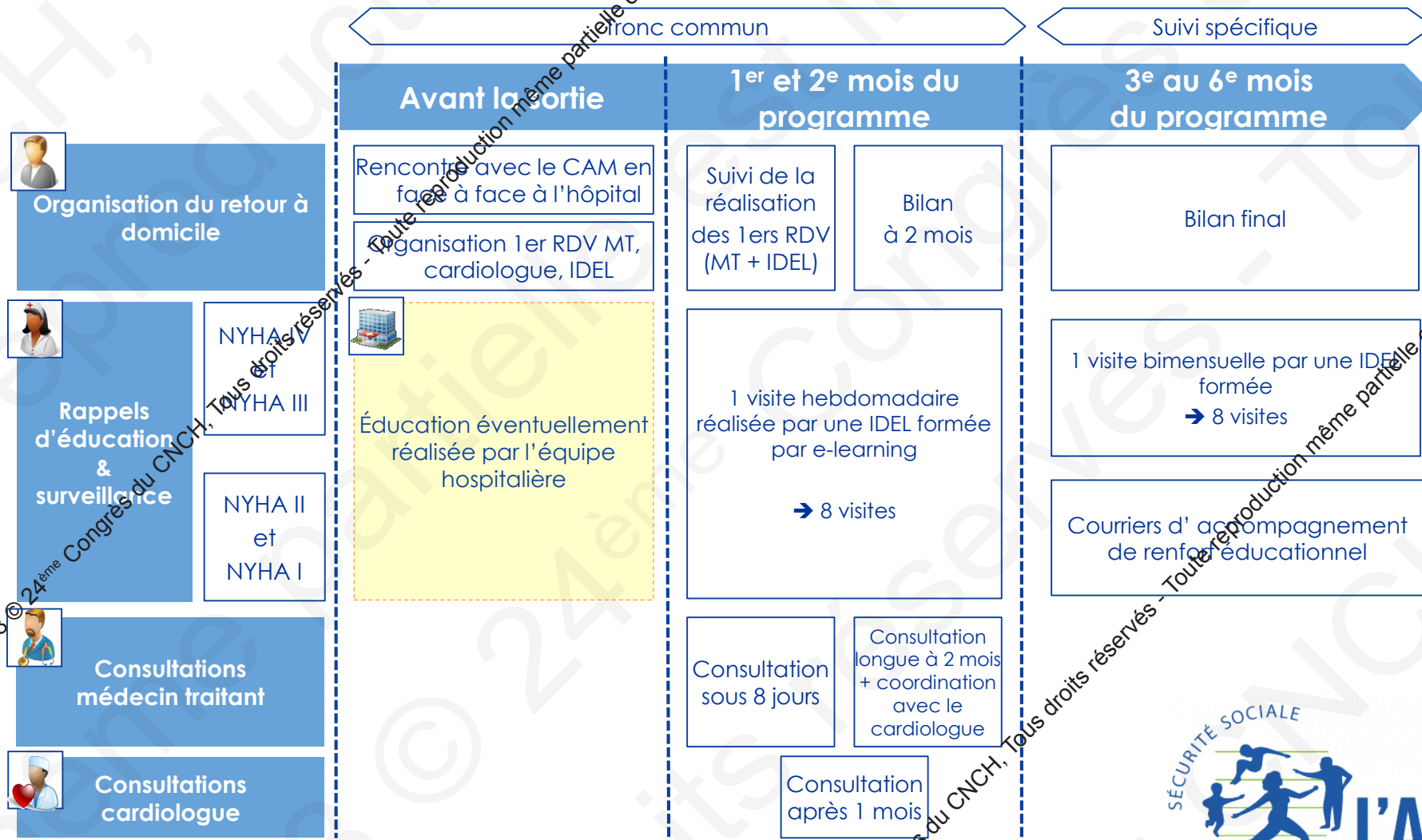
## EDUCATION THERAPEUTIQUE



Patients non éduqués sont : plus vieux, femmes, poly pathologiques

# Le détail du parcours proposé sur la base du guide HAS

PRADO IC



+ Consultations MT et cardiologue en fonction des besoins du patient

SÉCURITÉ SOCIALE



**l'Assurance  
Maladie**

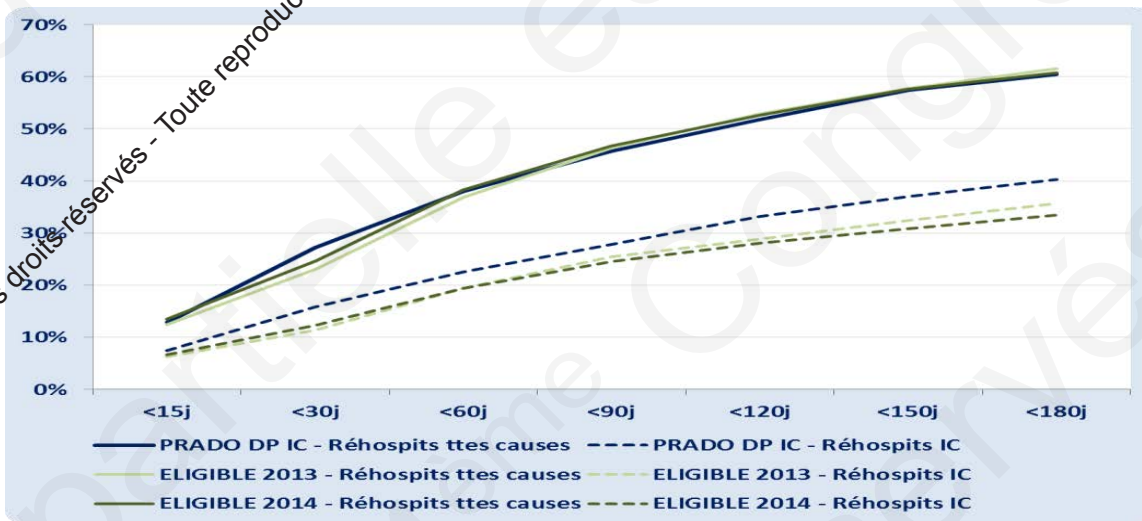
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# PRADO IC : pas d'effet observé sur les ré-hospitalisations et une baisse significative des taux de décès à 6 mois

Etablissements PRADO uniquement (+10 adhésions sur l'année) : patients PRADO IC vs éligibles 2013 et 2014

Taux de ré-hospitalisation toutes causes et IC dans les 6 mois  
Pour les patients non décédés à 6 mois



- Dans les établissements PRADO, les taux de ré-hospitalisation toutes causes des patients PRADO sont identiques à ceux des patients éligibles, en 2013 et 2014
- Pas de différence significative au niveau des ré-hospitalisations en urgence et avec passage par une USIC

Taux de décès dans les 6 mois



Décès en moins des patients PRADO :

- 4,1% p/r aux patients éligibles en 2013
- 2,7% p/r aux patients éligibles en 2014

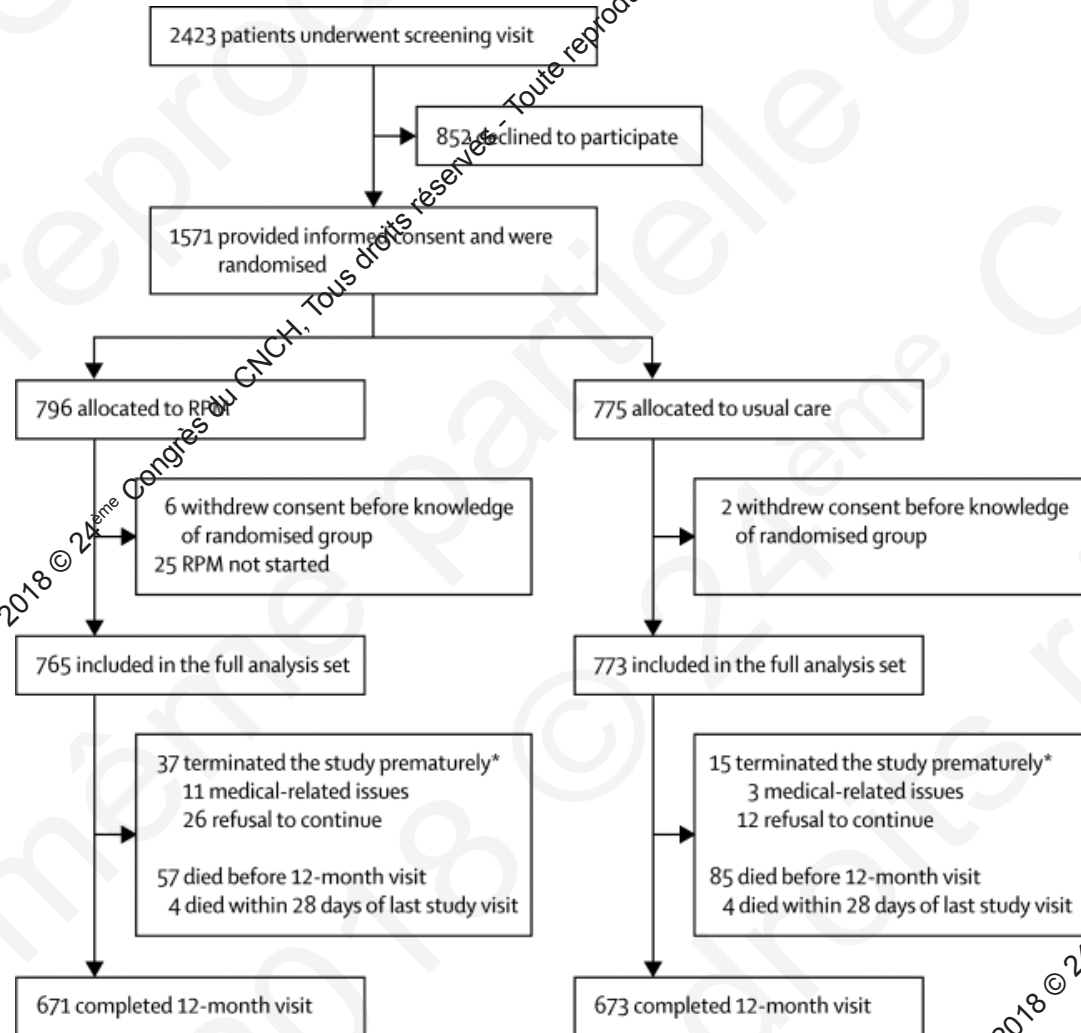
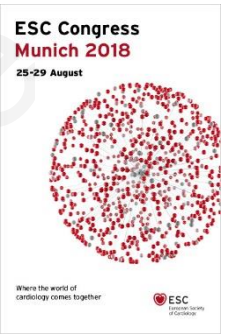
- Les taux de décès sont inférieurs pour les patients PRADO que pour les patients éligibles





# TELE MEDECINE TELE SURVEILLANCE

# TIM HF2



Etude Allemande

NYHA II ou III avec Hospitalisation pour IC dans les 12 mois

FEVG <45% ou >45% avec diurétique

Télémonitoring à domicile

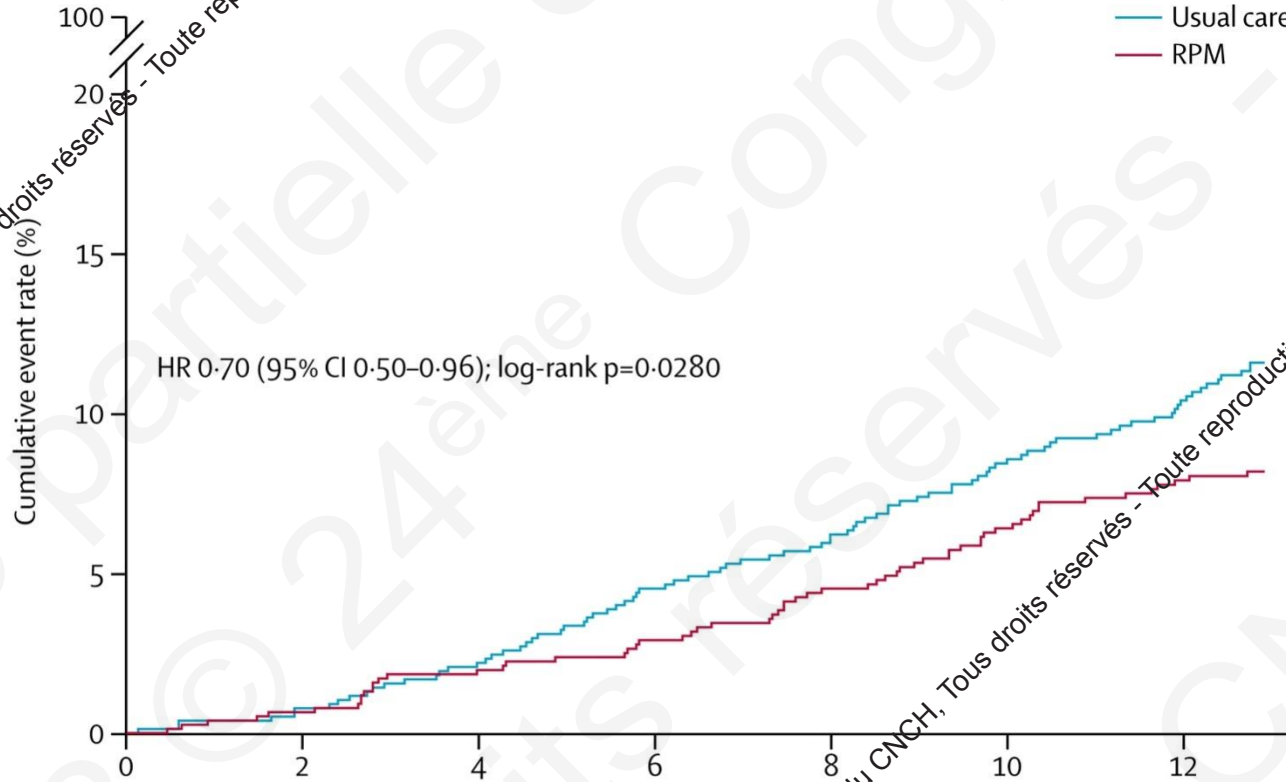
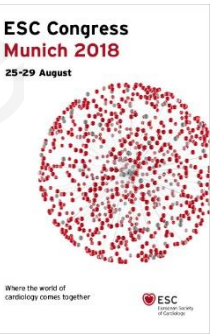
**Critères d'exclusion**  
**PATIENTS DEPRESSIFS**

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# TELE MEDECINE TELE SURVEILLANCE

## TIM HF2



### Number at risk

	0	2	4	6	8	10	12
Usual care	773	767	756	738	716	697	681
RPM	765	755	737	724	709	688	673

Mortalité Toute Cause  
-30%

Hospitalisation et mortalité toute cause

ratio 0.80, 95% CI  
0.65-1.00; p=0.0460

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



## TELE MEDECINE TELE SURVEILLANCE IC

1

- **Conventionnement entre les professionnels mettant en oeuvre la télésurveillance (professionnel de santé/établissement et fournisseur)**

2

- **Formalités CNIL (fournisseur)**

3

- **Déclaration du fournisseur de solutions techniques au ministère et à la CPAM**

5

- **Déclaration de conformité au cadre réglementaire de l'accompagnement thérapeutique (pour structures non établissement de santé ou centre de santé)**

4

- **Transmission des déclarations d'activité (professionnel de santé/établissement et fournisseur)**

5

- **Transmission des éléments de facturation à la CPAM (professionnel de santé/établissement et fournisseur)**



## TELE MEDECINE TELE SURVEILLANCE IC

	Médecin effectuant la télésurveillance	Professionnel effectuant l'accompagnement thérapeutique (professionnel de santé ou fournisseur)	Fournisseur de solution de télésurveillance et des prestations associées	
Lettres-clés télésurveillance	TSM	TSA	TSF	
	Rémunération forfaitaire en € selon le CDC			
	montant semestriel	montant semestriel	montant semestriel	
<i>CDC insuffisance cardiaque chronique</i>	110 €	60 €	300 €	prime à la performance versée en N+1
<i>CDC insuffisance rénale chronique</i>				
<i>a/ patients insuffisants rénaux chroniques dialysés</i>	73 €	30 €	300 €	
<i>b/ patients transplantés</i>	37 €	30 €	225 €	
<i>CDC insuffisance respiratoire</i>	73 €	30 €	300 €	
<i>CDC diabète</i>				
<i>a/ diabète de type 1 &amp; 2 avec schémas insuliniques complexes</i>	110 €	60 €	375 €	
<i>b/ diabète de type 2 avec mono injection d'insuline</i>	110 €	60 €	300 €	
<i>CDC prothèses cardiaques implantables à visée thérapeutique</i>	65 €		tarif LPP	
<b>Déclenchement du paiement</b>	FSE ou FSP	FSE/FSP accompagné de la prescription médicale	FSE/FSP accompagné de la prescription médicale	
<b>Fréquence</b>	1 fois en fin de période	1 fois en fin de période	tous les deux mois	



# Conclusion

- Optimiser en pratique c'est:
  - 1/ Repérer les patients faussement rassurants, notamment les patients NYHA II
  - 2/ Proposer des traitements nouveaux : sacubitril/valsartan, introduction hospitalière !
  - 3/ Intégrer les patients dans des parcours de suivi non médicamenteux : ETP, PRADO , TELEMEDECINE / TELESURVEILLANCE



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

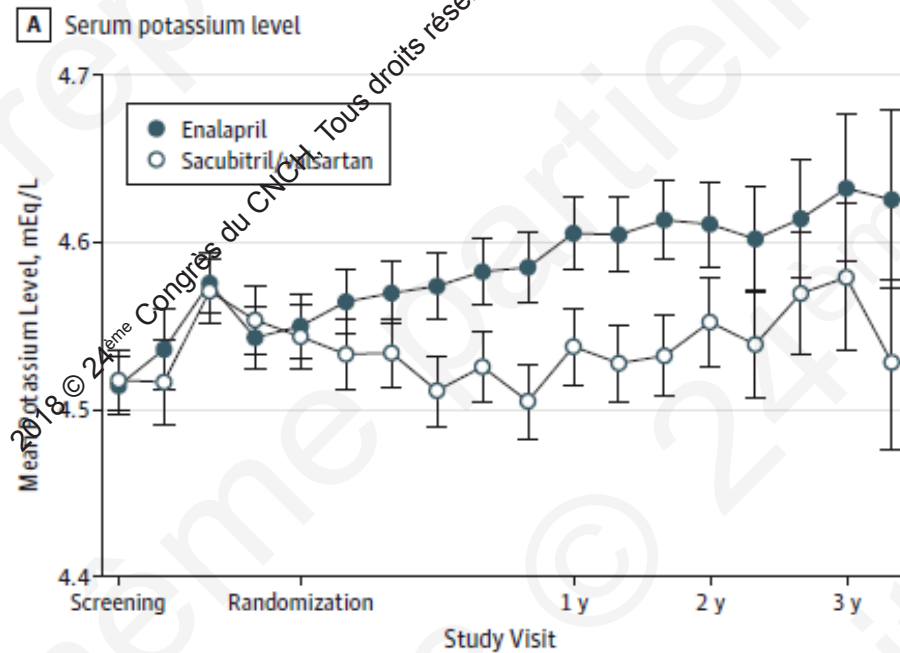
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Annexe

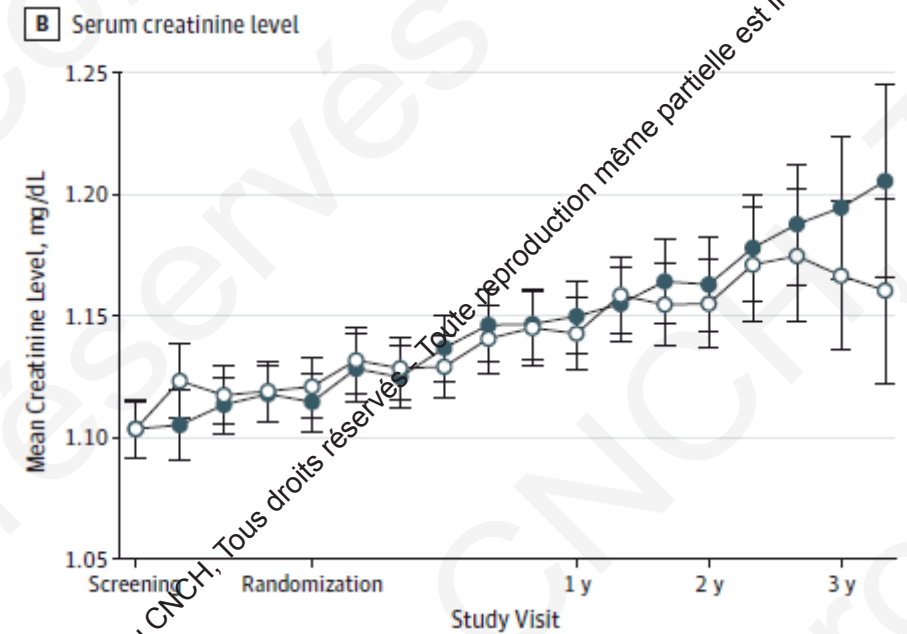
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial



**B** Serum creatinine level by study visit, according to treatment assignment, among participants treated with an MRA in PARADIGM-HF trial



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.