



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

24 MARS 2021

dapagliflozine
FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite ($FEVG \leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.

Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association valsartan/sacubitril (ENTRESTO).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA II à IV) avec une FEVG réduite repose, en complément des mesures hygiéno-diététiques et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance ou de contre-indications aux IEC ;
- un bêtabloquant uniquement chez les patients cliniquement stables ;
- +/- un diurétique (de l'anse ou thiazidique) en cas de symptômes et signes de congestion.

Chez les patients restant symptomatiques avec une FEVG $\leq 35\%$, malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) / bêtabloquant, il est recommandé d'ajouter un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (spironolactone ou éplérénone) chaque fois que possible.

En cas de persistance des symptômes et d'une FEVG $\leq 35\%$ malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) / bêtabloquant / antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, l'association fixe sacubitril / valsartan (ENTRESTO) peut être proposée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II ou III avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitent une modification de traitement (avis de réévaluation du 11 janvier 2017).

Place du médicament

La prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite repose sur les mesures hygiéno-diététiques, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et une stratégie médicamenteuse.

Dans la stratégie médicamenteuse, FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) est un traitement de recours qui peut être proposée en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient. A noter que dans l'étude DAPA-HF, seuls 11% des patients étaient préalablement traités par ENTRESTO (sacubitril/valsartan).

Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque¹, faute de donnée, FORXIGA (dapagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

S'agissant des signaux de tolérance de type acidocétose diabétique, infections génitales, amputation, gangrène de Fournier, qui ont été observés avec les gliflozines (dont la dapagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, dans l'étude DAPA-HF réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé, il a été observé :

- 3 événements confirmés d'acidocétose diabétique, rapportés dans le groupe dapagliflozine chez des patients diabétiques ;
- 1 événement d'infection génitale rapporté dans le groupe dapagliflozine chez un patient diabétique ;
- 13 cas d'amputation dans le groupe dapagliflozine et 12 cas dans le groupe placebo, chez des patients diabétiques ou non ;
- aucun cas de gangrène de Fournier dans le bras dapagliflozine contre 1 cas dans le groupe placebo rapporté chez un patient diabétique.

La Commission rappelle que l'instauration d'un traitement par FORXIGA (dapagliflozine) nécessite un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de risque de survenue de ces événements. Une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements est nécessaire, tout particulièrement lorsque l'insuffisance cardiaque est associée à un diabète de type 2.

Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020².

► Recommandations particulières

Dans l'étude DAPA-HF, réalisée chez des patients insuffisants cardiaques, 43,5% des patients avaient un diabète de type 2 associé. La Commission rappelle que le profil de tolérance de FORXIGA (dapagliflozine) implique chez les patients diabétiques de type 2 des mises en garde relatives au

¹ Autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association valsartan/sacubitril (ENTRESTO).

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA du 18 novembre 2020.

risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT2 de survenue de gangrène de Fournier².

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr