



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 27 OCTOBRE 2021

dapagliflozine
FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :

- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,
- traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée.

Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de la maladie rénale chronique de l'adulte.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Quel que soit le stade, les objectifs du traitement de la maladie rénale chronique (MRC) sont de traiter la maladie causale, ralentir la progression de la maladie rénale, prévenir le risque cardio-vasculaire, prévenir les complications de la MRC. Le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie sont essentiels au traitement de la maladie rénale chronique pour réduire le risque cardio-vasculaire et ralentir la progression de l'insuffisance rénale. Le choix des traitements et des objectifs prend en compte l'existence d'une hypertension artérielle et/ou d'une albuminurie, ainsi que les bénéfices attendus en fonction des éléments de contexte (âge physiologique, chronologique, comorbidités associées, ...).

Les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont recommandés comme traitement de 1^{ère} intention. Lorsque les objectifs (réduction de l'albuminurie, normalisation de la pression artérielle) ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs : bithérapie, puis trithérapie dans l'objectif de normaliser la pression artérielle. En cas d'échec, un avis spécialisé est recommandé.

En cas de néphropathie diabétique, un traitement systématique par agents bloqueurs du système rénine angiotensine est mis en place en présence d'albuminurie ($A/C > 3 \text{ mg/mmol}$) ou d'HTA (objectif PAS $< 130 \text{ mmHg}$ et PAD $< 80 \text{ mmHg}$). L'incidence de l'hyperkaliémie étant accrue du fait de l'insuffisance rénale et de l'acidose, elle nécessite d'être surveillée étroitement en cas de traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par un sartan.

La canagliflozine (INVOKANA) à la posologie de 100 mg/jour a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie sur un critère de jugement composite comprenant « la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire » dans l'étude de phase III CREDENCE. INVOKANA 100 mg (canagliflozine) est recommandé en 1^{ère} intention, après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II) pendant au moins 4 semaines, en association à ce traitement standard. Dans la mesure où la canagliflozine abaisse la volémie, la surveillance de la fonction rénale est importante, en particulier en cas de coprescription avec un diurétique. Toutefois, la spécialité INVOKANA 100 mg (canagliflozine) n'est actuellement pas prise en charge et pas commercialisée en France.

Place du médicament

Dans le périmètre du remboursement

Au regard des résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude DAPA-CKD ayant inclus des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard par IEC/ARA II administré depuis au moins 4 semaines à la dose maximale tolérée, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, une augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant la première visite, FORXIGA (dapagliflozine) est un traitement de première intention uniquement dans cette population.

Le traitement par FORXIGA (dapagliflozine) est mis en place après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II) pendant au moins 4 semaines.

La Commission précise que le caractère évolutif de la maladie rénale chronique sous traitement par IEC ou ARA II à dose maximale tolérée est un prérequis à la mise en place de ce traitement.

La Commission souligne que 10 % des patients inclus dans l'étude DAPA-CKD avaient un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m². Le recours à la dapagliflozine chez ces patients, en particulier chez les personnes âgées polymédicamentées avec une évolution lente de l'insuffisance rénale, doit être pesé au regard des risques encourus par l'ajout de ce médicament.

Par ailleurs, les patients très âgés avec une fonction rénale encore bien conservée (soit un DFG $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), ceux ayant une espérance de vie brève et ceux dont la néphropathie est stable ne relèvent pas d'un traitement par dapagliflozine.

La Commission recommande que la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) soit réalisée :

- en concertation avec un spécialiste en néphrologie au regard de la gravité de la pathologie et de la population restreinte recommandée au remboursement,

- par un spécialiste en néphrologie pour les patients ayant un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.

L'absence de comparaison directe à la canagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 atteints de MRC ne permet pas de positionner la dapagliflozine par rapport à cet autre médicament dans cette population.

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-CKD réalisée chez des patients insuffisants rénaux avec ou sans diabète de type 2 associé, il n'a pas été observé de signal particulier parmi les patients traités par la dapagliflozine, atteints ou non de diabète de type 2. Un événement de gangrène de Fournier a été rapporté dans le groupe dapagliflozine. Pendant le traitement, 120 (5,6%) patients du groupe dapagliflozine versus 84 (3,9%) du groupe placebo ont rapporté au moins un événement de type déplétion volémique.

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 rénale 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 2020.

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

En l'absence de donnée dans les autres situations cliniques de la maladie rénale chronique de l'adulte, FORXIGA (dapagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Recommandations particulières

Dans l'étude DAPA-CKD, réalisée chez des patients atteints de maladie rénale chronique, une majorité des patients (67,5%) 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 risque d'amputation, d'acidocétose, d'infection génitale, au risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT2 de survenue de gangrène de Fournier¹.

La Commission recommande que la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) soit réalisée :

- en concertation avec un spécialiste en néphrologie au regard de la gravité de la pathologie et de la population restreinte recommandée au remboursement,
- par un spécialiste en néphrologie pour les patients ayant un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.

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

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA du 18 novembre 2020.