

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dapagliflozine

FORXIGA 10 mg,

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 4 octobre 2023

- Insuffisance cardiaque
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 % chez les patients adultes ».

Place dans la stratégie thérapeutique	FORXIGA (dapagliflozine) est un traitement de première intention en cas d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG > 40 %.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique avec FEVG > 40 %. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo dans l'étude de phase III DELIVER, randomisée, en double aveugle, ayant inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG > 40 %, en termes de : • réduction du nombre d'événements cardiovasculaires, critère de jugement principal composite combinant les décès cardio-vasculaires, les hospitalisations pour IC ou les consultations urgentes pour IC ; avec une différence absolue de 3,1 % (HR=0,82 ; IC95% [0,73 ; 0,91] ; p=0,0008) ; • réduction de l'incidence des décès cardio-vasculaires et des hospitalisations documentées pour insuffisance cardiaque (critère composite) et amélioration du score total des symptômes du KCCQ (<i>Kansas City Cardiomyopathy</i>

	Questionnaire) (deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés) ; – d'un besoin médical partiellement couvert dans l'IC avec FEVG légèrement réduite ; mais au regard : – de la taille de l'effet modéré des résultats démontrés sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ; – de l'absence de démonstration de la dapagliflozine sur la réduction de la survenue des décès cardiovasculaires et des décès toutes causes (critères de jugement secondaires hiérarchisés non significatifs) ; – d'une incertitude sur la transposabilité de l'effet à long terme du traitement par gliflozines après la période d'étude ; – du profil de tolérance connu des gliflozines, marqué notamment par le risque d'acidocétose, d'infections génitales, d'amputations des membres inférieurs ou de gangrène de Fournier ; la Commission considère que FORXIGA (dapagliflozine) 10 mg, comprimé pelliculé, apporte une amélioration mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients adultes symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG > 40 %.
Population cible	La population cible est estimée à 210 000 patients.
Recommandations particulières	Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation des membres inférieurs, d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT-2 de survenue de gangrène de Fournier, la Commission rappelle que l'instauration d'un traitement par FORXIGA (dapagliflozine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2. La Commission regrette l'absence de données d'efficacité à long terme d'un traitement par gliflozines du fait d'un principe d'interaction du temps sur l'effet de traitement qui pourrait suggérer une diminution voire un arrêt de l'effet des gliflozines dans le temps. Afin de s'assurer de la persistance de l'effet du traitement au long cours, la Commission recommande la mise en place d'une étude basée sur les données de vie réelle extraites des bases de données de santé, avec comme variable d'intérêt le critère de jugement principal de l'essai pivot et avec analyse secondaire de ces composants. Du fait des nombreux facteurs de confusion et des défauts intrinsèques aux études non interventionnelles, cette étude devra strictement émuler les caractéristiques de l'essai pivot, avec notamment un ajustement sur les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. La question de recherche serait ainsi la confirmation de l'interaction du temps sur l'effet traitement et de son impact sur la quantité d'effet absolu lors d'une exposition prolongée par gliflozines.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Qualité de vie	21
3.4 Profil de tolérance	21
3.5 Données d'utilisation	26
3.6 Modification du parcours de soins	26
3.7 Programme d'études	26
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3 Service Médical Rendu	28
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5 Population cible	29
5.6 Autres recommandations de la Commission	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées	dapagliflozine (A10BK01) FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 266 498 0 7) – plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 30 x 1 comprimé (CIP : 34009 266 499 7 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AstraZeneca
Indication concernée par l'évaluation	Extension d'indication de l'AMM octroyée le 03/02/2023 : FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique . Périmètre de l'indication concerné par la demande du laboratoire : Insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40% . Pour rappel, l'indication de l'AMM initiale dans l'insuffisance cardiaque octroyée en 2020 était la suivante : FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite .
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 12/11/2012 Date des rectificatifs et teneur : – extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (03 novembre 2020) – extension d'indication dans la maladie rénale chronique (05 août 2021) – extension d'indication chez l'adulte pour le traitement de l'insuffisance chronique symptomatique (03 février 2023) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	<i>Insuffisance cardiaque</i> La dose recommandée est 10mg de dapagliflozine une fois par jour. Pour plus de précisions, cf. RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – L'AMM n'a pas encore été délivrée aux Etats-Unis. – Prise en charge dans l'Union européenne : en cours en Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie.
Autres indications de l'AMM	FORXIGA (dapagliflozine) 10 mg est également indiqué dans : – le diabète de type 2 ;

	– la maladie rénale chronique ; – l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes concernant l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite	Dans son avis du 24 mars 2021 sur FORXIGA indiquée dans l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite, la CT a octroyé : – un SMR important 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 a considéré 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. – un SMR INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, 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). – une ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite restant symptomatiques malgré ce traitement.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 20 septembre 2023. • Date d'adoption : 4 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée¹

L'insuffisance cardiaque consiste en une incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en oxygène, d'abord en cas d'effort puis même au repos. Elle touche environ 1 à 2 % de la population adulte, et plus de 10 % des personnes âgés de 70 ans et plus. La fréquence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes (dyspnée, gonflement de la cheville, fatigue, etc.) et/ou des signes typiques (turgescence jugulaire, râles crépitants pulmonaires, œdème périphérique, hépatomégalie, tachycardie, polypnée, épanchement pleural, etc.), causés par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle. Le diagnostic, suspecté par examen clinique, examen biologique (peptide natriurétique) et/ou électrocardiogramme, doit être confirmé par une preuve objective de dysfonction cardiaque au repos par échocardiographie. L'évolution de l'insuffisance cardiaque est marquée notamment par des phases de décompensation aiguë représentant une cause fréquente d'hospitalisation et de mortalité.

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 01/06/2022 sur JARDIANCE (nouvelle indication)

La définition actuelle de l'insuffisance cardiaque se limite aux stades auxquels les symptômes cliniques sont apparents. L'insuffisance cardiaque est catégorisée en 3 types selon la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), mesurée par échocardiographie transthoracique :

- FEVG préservée ($\geq 50\%$),
- FEVG légèrement réduite (comprise entre 41 % et 49 %), appelé aussi FE intermédiaire (« *mid-range or mildly-reduced EF* » : 40-50 %),
- FEVG réduite ($\leq 40\%$).

L'identification de l'état de la fonction contractile du cœur est cruciale car elle guide la prise en charge du patient.

La sévérité de l'insuffisance cardiaque est appréciée par le stade fonctionnel de la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) :

- stade I : pas de symptôme ni de limitation de l'activité physique ordinaire,
- stade II : limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations, une dyspnée,
- stade III : réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité physique moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes et des signes objectifs de dysfonction cardiaque,
- stade IV : limitation sévère : symptômes présents même au repos ou avec un effort minimal.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque, quel que soit la FEVG, a pour objectifs de soulager les symptômes, améliorer la qualité de vie des patients (capacité fonctionnelle), prévenir les épisodes de décompensation cardiaque et réduire les hospitalisations et réduire la mortalité.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 FEVG légèrement réduite (41 % à 49 %)

D'après les recommandations européennes de 2021², la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG légèrement réduite repose sur un **diurétique de l'anse** en cas de symptômes et de signes de congestion (grade I).

Les traitements pharmacologiques suivants sont à considérer (grade IIb), selon les comorbidités :

- un **inhibiteur de l'enzyme de conversion** (IEC) chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, en particulier dans le post-infarctus) ou hypertendus,
- ou un **antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II** (ARA II), chez les patients ayant des indications cardiovasculaires autres,
- ou un **bêtabloquant**, chez les patients ayant des indications cardiovasculaires autres, telles que la fibrillation atriale ou l'angine de poitrine,
- ou un **antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes** (spironolactone),
- ou l'association fixe sacubitril/valsartan.

Cependant, il est à noter qu'aucun essai clinique spécifique de l'insuffisance cardiaque à FEVG légèrement réduite n'a été réalisé à ce jour. Les recommandations européennes sont basées sur des données d'analyses en sous-groupes issues d'essais cliniques réalisés dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, dont aucun n'a eu son critère de jugement principal composite

² McDonagh TA, Metra M, Adamo M ; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.

significatif. Aucun bénéfice clinique n’a été formellement démontré par ces traitements sur le critère de jugement composite associant mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les données concernant d’autres traitements pharmacologiques, comme l’ivabradine, ou non pharmacologiques, comme la resynchronisation cardiaque ou l’implantation d’un défibrillateur cardiaque, sont insuffisantes pour permettre d’inclure ces traitements dans la stratégie de prise en charge actuelle des patients adultes atteints d’une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG légèrement réduite.

D’après les nouvelles recommandations de l’ESC (European Society of Cardiology) actualisées en 2023³, la dapagliflozine ou l’empagliflozine sont recommandés chez les patients atteints de FEVG préservée afin de réduire le risque d’hospitalisation pour IC ou de décès cardiovasculaires (grade I).

2.2.2 FEVG préservée (≥ 50%)

D’après les recommandations européennes de 2021², la prise en charge des patients adultes atteints d’une insuffisance cardiaque symptomatique avec une FEVG préservée repose sur l’identification et la prise en charge des comorbidités cardio-vasculaires (en particulier l’HTA et la fibrillation atriale) et non cardio-vasculaires, et les **diurétiques** en cas de symptômes et de signes de congestion. Des mesures hygiéno-diététiques complémentaires sont à envisager chez les patients obèses avec une FEVG préservée (grade I).

D’après les nouvelles recommandations de l’ESC (European Society of Cardiology) actualisées en 2023³, la dapagliflozine ou l’empagliflozine sont recommandés chez les patients atteints de FEVG préservée afin de réduire le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaires (grade I).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l’évaluation

➔ Traitements médicamenteux

FEVG légèrement réduite (41 % à 49 %)

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l’évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l’AMM dans le périmètre de l’évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l’AMM	Date de l’avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2				
JARDIANCE (empagliflozine) Boehringer Ingel- heim	Traitement de l’insuffi- sance cardiaque chro- nique symptomatique à fraction d’éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%.	1er juin 2022 (avis CT)	Important (ISP OUI)	La Commission considère que JARDIANCE (empagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des pa- tients adultes symptomatiques atteints d’in- suffisance cardiaque chronique avec FEVG > 40%.

³ McDonagh TA, Metra M, Adamo M ; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Aug 25;ehad195. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Epub ahead of print. PMID: 37622666.

D'après les recommandations européennes de 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG légèrement réduite repose sur :

- un diurétique de l'anse : furosémide : LASILIX (SANOFI-AVENTIS) et génériques, et bumétanide : BURINEX (KARO PHARMA AB),
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) :
 - captopril : génériques de LOPRIL (AMM abrogée en octobre 2020), NOYADA (ETHYPHARM),
 - énalapril : RENITEC (MSD) et génériques,
 - fosinopril : génériques de FOZITEC (AMM abrogée en mars 2019),
 - lisinopril : ZESTRIL (ASTRAZENECA) et génériques,
 - périndopril : COVERSYL (SERVIER) et génériques,
 - quinalapril : ACUITEL (PFIZER) et génériques,
 - ramipril : TRIATEC (SANOFI-AVENTIS) et génériques,
 - trandolapril : ODRIK (MYLAN) et génériques.
- un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :
 - candésartan : ATACAND (ASTRAZENECA), KENZEN (TAKEDA) et génériques,
 - losartan : COZAAR (MSD) et génériques,
 - valsartan : TAREG (NOVARTIS PHARMA), NISIS (NOVARTIS PHARMA) et génériques.
- un bêtabloquant :
 - bisoprolol : CARDENSIEL (MERCK) et génériques,
 - carvedilol : KREDEX (CHEPLAPHARM) et génériques,
 - métoprolol : SELOZOK (BOUCHARA RECORDATI) et génériques,
 - nébivolol : NEBILOX (MENARINI), TEMERIT (MENARINI) et génériques.
- un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes : spironolactone : ALDACTONE (PFIZER) et génériques, et éplérénone : INSPIRA (PFIZER) et génériques. La Commission a considéré que ces médicaments avaient un SMR important dans l'insuffisance cardiaque.
- l'association fixe sacubitril/valsartan : ENTRESTO (NOVARTIS). La Commission a considéré que le SMR de cette spécialité était important chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.

Ces produits ainsi que leurs associations fixes sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à FEVG légèrement réduite.

FEVG préservée ($\geq 50\%$)

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2				
JARDIANCE (empagliflozine) Boehringer Ingel- heim	Traitement de l'insuf- fissance cardiaque chronique sympto- matique	1er juin 2022 (avis CT)	Important (ISP OUI) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptoma- tique à fraction d'éjec- tion ventriculaire gauche (FEVG) > 40%.	La Commission considère que JARDIANCE (empagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes symptomatiques at- teints d'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG > 40%.

Il est à noter que dans l'avis d'extension d'indication de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique du 05 janvier 2022, la CT a octroyé à la spécialité JARDIANCE (empagliflozine) :

- un SMR important pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40 %) chez l'adulte et ;
- une ASMR IV 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 ≤ 40 %) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement ;
- un SMR insuffisant au remboursement dans les autres populations de l'indication.

D'après les recommandations européennes de 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque avec une FEVG préservée repose en cas de symptômes et de signes de congestion sur :

- un diurétique de l'anse :
 - furosémide : LASILIX (SANOFI-AVENTIS) et génériques, et
 - bumétanide : BURINEX (KARO PHARMA AB), ou un diurétique thiazidique : hydrochlorothiazide : ESIDREX (LABORATOIRES JUVISE) et génériques.

La Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important.

Ces produits sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Il est à noter que, parmi ces CCP, la spécialité JARDIANCE (empagliflozine) est le seul traitement qui bénéficie d'une AMM dans la prise en charge de l'IC à FEVG > 40 %.

➔ Traitements non-médicamenteux

FEVG légèrement réduite (41 % à 49 %) : Les données concernant les traitements non pharmacologiques, telles que la resynchronisation cardiaque ou l'implantation d'un défibrillateur cardiaque, sont insuffisantes pour les inclure dans la stratégie de prise en charge actuelle des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique avec une FEVG légèrement réduite.

FEVG préservée (≥ 50 %) : Aucune recommandation n'est faite concernant le recours à des traitements non pharmacologiques en cas d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est partiellement couvert dans l'IC avec FEVG légèrement réduite (41% à 49%) par les produits actuellement disponibles (diurétiques, IEC ou ARA II, bêtabloquants, antagonistes des minéralocorticoïdes) et par la spécialité JARDIANCE (empagliflozine).

Dans l'IC avec FEVG préservée ($\geq 50\%$), le besoin médical est partiellement couvert par la spécialité JARDIANCE (empagliflozine) et les diurétiques.

Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments supplémentaires efficaces et bien tolérés, réduisant la mortalité tout en améliorant la qualité de vie chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection $> 40\%$.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission sur FORXIGA (dapagliflozine) indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (avis du 24 mars 2021)

« La demande d'inscription de FORXIGA (dapagliflozine) dans le traitement de **l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite a reposé essentiellement sur les résultats de deux études cliniques versus placebo et d'une comparaison indirecte ajustée après appariement (MAIC) versus l'association fixe sacubitril/valsartan.**

« **L'étude DAPA-HF**, de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, stratifiée sur la présence ou non d'un diabète de type 2, a évalué l'effet de la **dapagliflozine 10 mg/jour en termes de morbi-mortalité par rapport à un placebo** chez 4 744 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II à IV avec **fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$)** malgré un traitement de fond standard.

Le critère de jugement principal était le **taux de survenue du premier événement du critère composite combinant décès cardiovasculaire, hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou visite urgente pour insuffisance cardiaque**, évalué par un comité indépendant. Cinq critères de jugement secondaires étaient ensuite testés selon une procédure hiérarchisée.

L'âge moyen des patients inclus était de 66,3 ans (57% âgés > 65 ans et 21% âgés > 75 ans). À l'inclusion, 43,5% avait un diagnostic de diabète de type 2, 47% un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La majorité des patients avait une insuffisance cardiaque de classe II (67,5%) et seuls 0,9% avaient une insuffisance cardiaque de classe IV. La FEVG médiane était de 32% et le score de qualité de vie KCCQ-TSS moyen, mesurant la fréquence et la sévérité des symptômes, était de 74 points (sur 100).

Le traitement standard était une bithérapie par bêtabloquant + IEC ou ARA II ou l'association fixe sacubitril/valsartan pour 90% des patients et une trithérapie avec l'ajout d'un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes pour 65%. Environ 11% des patients ont reçu l'association sacubitril/valsartan et 5% de l'ivabradine. En plus de la thérapie pharmacologique, 7,5% ont eu une resynchronisation cardiaque et 20% une implantation d'un défibrillateur cardiaque.

Après un suivi médian de 18 mois, une réduction significative du premier événement du critère de jugement principal, a été observée dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo :

16,3% versus 21,2%, soit une différence absolue de 4,9% (HR=0,74 ; IC95% [0,65 ; 0,85], $p<0,0001$). Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les groupes de stratification selon la présence ou non d'un diabète de type 2 ($p=0,7965$).

Cette étude a également montré une réduction significativement plus importante sous dapagliflozine que sous placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

1. **Premier événement parmi les décès cardiovasculaires ou les hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque** : 16,1% versus 20,9%, soit une différence absolue de 4,8% (HR=0,75 ; IC95% [0,65 ; 0,85] ; $p<0,0001$).
2. **Nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (première et récurrentes) et de décès cardiovasculaires** : 23,9% versus 31,3%, soit une différence absolue de 7,4% (RR=0,75 ; IC95% [0,65 ; 0,88] ; $p=0,0002$).
3. **Variation du score total des symptômes mesuré par le questionnaire de qualité de vie Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ-TSS) après 8 mois de traitement** : +6,11 versus +3,30 points, soit une différence absolue de +2,8 points (WR=1,18 ; IC95% [1,11 ; 1,26] ; $p<0,0001$).

L'étude DEFINE-HF, dont seule la publication a été fournie, de phase IV, randomisée, en double aveugle, réalisée aux Etats-Unis, a évalué l'effet précoce à 12 semaines de la dapagliflozine 10 mg/jour sur des **co-critères de jugement regroupant un biomarqueur cardiaque et un score de qualité de vie par rapport à un placebo** chez 263 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II à III avec fraction d'éjection réduite ($FEVG \leq 40\%$) malgré un traitement standard optimisé (selon les recommandations locales).

Après un traitement de 12 semaines, **aucune différence n'a été observée sur le taux de NT-proBNP moyen ajusté** entre le groupe dapagliflozine et le groupe placebo (premier co-critère) : 1133 pg/dL contre 1 191 pg/dL (OR ajusté=0,95 ; IC95% [0,84 ; 1,08] ; $p=0,43$). Le protocole pré-spécifiait qu'en cas de non-significativité du premier co-critère (taux de NT-proBNP), l'analyse du second co-critère, critère combiné incluant la qualité de vie, serait considérée comme exploratoire. À noter que le pourcentage de patients traités par bithérapie ou trithérapie n'était pas indiqué dans la publication.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une **comparaison indirecte** dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ajout de la dapagliflozine à un traitement standard par rapport au remplacement d'un IEC ou d'un ARA II par l'association fixe sacubitril/valsartan en association à un traitement standard chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

Considérant les limites méthodologiques d'une telle analyse, ces résultats ne peuvent être considérés que comme exploratoires ».

En ce qui concerne la tolérance :

« Dans **l'étude DAPA-HF**, 38% des patients ont rapporté un EI grave : 36% dans le groupe dapagliflozine contre 40% dans le groupe placebo. Les plus fréquemment rapportés ont été l'insuffisance cardiaque (10,1% contre 13,7%), une pneumopathie (3,0% contre 3,1%) et l'insuffisance cardiaque congestive (2,4% contre 2,7% dans le groupe placebo). Au total, 477 patients (13%) sont décédés au cours de l'étude : 12% dans le groupe dapagliflozine contre 14% dans le groupe placebo. Les principales causes étaient une insuffisance cardiaque (2,2% contre 3,2%), une mort subite (0,8% contre 0,4%), une mort subite cardiaque (0,8% contre 1,1%), une insuffisance cardiaque aigüe (0,5% dans chaque groupe). L'incidence des événements d'indésirables d'intérêt particulier (déplétion volumique, hypoglycémie sévère, événement rénal, fracture, amputation) a été globalement similaire entre les deux groupes, excepté sur les événements entraînant un risque d'amputation des membres inférieurs pour lesquels l'incidence a été plus élevée dans le groupe dapagliflozine. Trois patients ont rapporté un événement confirmé d'acidocétose diabétique, tous étaient traités par dapagliflozine. Tous ces événements ont été graves, et un a entraîné le décès du patient. Aucun cas de gangrène de Fournier n'a été rapporté dans le groupe dapagliflozine contre un cas dans le groupe placebo.

Dans l'**étude DEFINE-HF**, 20,5% des patients ont rapporté un EI grave : 23% dans le groupe dapagliflozine contre 18% dans le groupe placebo. Deux décès ont été rapportés durant l'étude : 1 dans le groupe dapagliflozine (aggravation de l'insuffisance cardiaque) et 1 dans le groupe placebo (mort subite cardiaque). L'incidence des hypoglycémies sévères et insuffisances rénales aiguës a été globalement similaire entre les deux groupes. Une déplétion volémique a été rapportée plus fréquemment sous dapagliflozine que sous placebo (9% contre 5%). Aucune acidocétose diabétique ou amputation des membres inférieurs n'a été signalée au cours de l'étude, cependant ces risques ne peuvent être exclus compte tenu de la faible durée de l'étude. »

« L'intérêt de l'ajout de la dapagliflozine à un traitement standard optimisé de l'insuffisance cardiaque (incluant un IEC ou ARA II ou association sacubitril/valsartan + bêta-bloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes le cas échéant) **a été démontré dans l'étude DAPA-HF versus placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critères composite de morbi-mortalité)**. Le premier événement survenu ayant été enregistré le plus fréquemment a été **l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque** (9,7% dans le groupe dapagliflozine versus 13,4% dans le groupe placebo) suivi des décès cardiovasculaires (9,6% versus 11,5%). Néanmoins **aucune analyse comparative n'était prévue sur le critère isolé de décès cardiovasculaire**. De plus, les données sur la **mortalité toutes causes confondues n'étaient pas robustes du fait de l'interruption de la procédure hiérarchisée en amont de ce critère** ; il n'a en effet pas été observé de différence sur le critère combinant des événements d'aggravation de la fonction rénale (NS), critère évalué en amont du critère de mortalité toutes causes dans l'analyse hiérarchisée.

La Commission souligne la présence de données robustes ayant démontré une amélioration de la qualité de vie chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection réduite, avec une différence absolue de 2,8 points sur le score KCCQ versus placebo, ce qui est cliniquement pertinent dans cette maladie pour laquelle la qualité de vie est fortement altérée. Le bénéfice du traitement de la dapagliflozine a été observé aussi bien chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2 que sans diabète de type 2 associé. La portée des résultats d'efficacité est néanmoins limitée par les points suivants :

- seuls 11% des patients de l'étude DAPA-HF ont reçu un traitement de fond de l'insuffisance cardiaque comprenant l'association sacubitril/valsartan en plus du bêta-bloquant et d'un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Ainsi la transposabilité des résultats de l'étude aux patients dont la dapagliflozine sera associée à l'association sacubitril/valsartan n'est pas assurée. Il est à noter que l'association fixe sacubitril/valsartan (ENTRESTO) a obtenu l'AMM au début de la réalisation de l'étude DAPA-HF ;
- seuls 0,9% des patients avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA IV, et l'insuffisance rénale sévère/terminale était un critère d'exclusion, alors que l'utilisation de FORXIGA (dapagliflozine) chez ces patients est autorisée d'après le RCP. De ce fait, l'effet de la dapagliflozine ne peut être transposé à ces populations.

Il est à noter que l'efficacité de la dapagliflozine n'a pas été démontrée dans l'étude DEFINE-HF sur la réduction de biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP) versus placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II-III avec fraction d'éjection réduite malgré un traitement standard optimisé. De plus, la Commission rappelle que FORXIGA (dapagliflozine) est susceptible d'induire, tout particulièrement chez les patients atteints de diabétique de type 2, une acidocétose, des infections génitales, une amputation et une gangrène de Fournier. Son profil de tolérance implique une **information complète et précise des professionnels de santé ainsi que des patients, sur les symptômes liés à chacun de ces événements**.

L'évaluation de la dapagliflozine chez les patients atteints d'IC à FEVG > 40% repose principalement sur l'étude de phase III DELIVER (NCT03619213)⁴. Il s'agit d'un essai international, multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, administrée une fois par jour en addition des traitements standards chez les patients atteints d'IC à FEVG > 40%, pour réduire le critère composite décès CV, hospitalisation pour IC ou consultation urgente pour IC. Elle a été conduite sur une population de 6 263 patients randomisés. »

3.1.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette extension d'indication

L'évaluation de FORXIGA (dapagliflozine) chez les patients atteints d'IC à FEVG > 40% repose principalement sur l'étude de **phase III DELIVER** (NCT03619213), multicentrique, randomisée, en double aveugle, d'une durée d'environ 27 mois, réalisée chez 6 263 patients adultes, dont l'objectif principal était **d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, administrée une fois par jour en addition des traitements standards chez les patients atteints d'IC à FEVG > 40%** (critère composite évaluant les décès cardio-vasculaires, les hospitalisations pour IC ou consultation urgente pour IC).

A l'appui de sa demande, le laboratoire a également fourni :

- les publications de deux **méta-analyses** :
 - une **regroupant les études DELIVER (dapagliflozine) et EMPEROR-Preserved (empagliflozine)**⁵ ;
 - une autre **regroupant les études DELIVER (dapagliflozine chez les patients IC-FEp ou FElr) et DAPA-HF (dapagliflozine chez les patients IC-Fer)**⁶ ;
- les données de pharmacovigilance issues des derniers PGR et PBRER disponibles pour FORXIGA (dapagliflozine).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude DELIVER

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif est de démontrer, la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo en termes de réduction de l'incidence des événements composant le critère composite principal (décès CV, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou une consultation urgente pour insuffisance cardiaque) lorsqu'elle est administrée une fois par jour en addition des traitements standards chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG > 40% (dans la population de l'étude et dans le sous-groupe des patients

⁴ Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Lindholm D, Wilderäng U, Öhrn F, Claggett B, Langkilde AM, Petersson M, McMurray JJV. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. Eur J Heart Fail. 2021 Jul;23(7):1217-1225. doi: 10.1002/ehf.2249. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34051124; PMCID: PMC8361994.

⁵ Vaduganathan, M. & Docherty, K. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials | Elsevier Enhanced Reader. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673622014295?token=48396B054890E1D7994848AB9C73C477FB83ECB51C42560551906298901324D34C4413787C26525C8BC12A083B75E604&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221128145650> doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5

⁶ Jhund, P. S. et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. Nat. Med. 28, 1956–1964 (2022).

avec une FEVG < 60%) sur une période de recrutement anticipée à 26 mois et un suivi minimum de 13,5 mois.

L'étude a débuté le 1er septembre 2018 (1^{er} patient inclus) dans 353 centres dans 20 pays. Il est à noter qu'en France, le Comité de Protection des Personnes a émis un avis défavorable concernant la mise en place de cette étude, ainsi, aucun patient français n'a été inclus dans l'essai (les raisons en 2019 étaient l'inclusion des patients atteints de diabète pouvant conduire à un biais positif à l'essai, les patients plus de 75 ans inclus à risque de troubles du métabolisme phosphocalcique et le risque d'amputation des membres inférieurs, de fractures, d'insuffisance aigüe, d'accidents thrombo-emboliques veineux et de pancréatite aigüe).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **groupe dapagliflozine (n=3 131)** : 10 mg administré par voie orale en 1 prise par jour, en association aux soins standards ;
- **groupe placebo (n=3 127).**

Les patients pouvaient recevoir concomitamment les traitements standards de l'insuffisance cardiaque et les traitements des comorbidités qui lui sont associées (hypertension, diabète...). La prise concomitante d'inhibiteur de SGLT2 au traitement de l'étude n'était pas autorisée.

La randomisation a été stratifiée en fonction de la présence ou l'absence d'un diabète de type II (DT2) à l'inclusion. Celui-ci était défini par un diagnostic établi de diabète de type 2 à l'inclusion ou par un taux de HbA1c $\geq 6,5\%$ à la randomisation.

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été un critère composite évalué par un comité de revue indépendant, et défini comme le délai jusqu'à la première occurrence de l'un des événements décrits ci-dessous :

1. Décès cardio-vasculaire ;
2. Hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ;
3. Consultation urgente pour insuffisance cardiaque.

En accord avec les critères définis par le Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), un événement d'insuffisance cardiaque était défini dans l'étude comme :

- une hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque,
- ou une consultation urgente et non planifiée nécessitant un traitement en urgence (intensification ou ajout).

Le critère principal a été testé simultanément dans la population complète de l'étude (ITT) ainsi que dans le sous-groupe des patients IC à FEVG <60%. Dans l'analyse du critère principal, la dapagliflozine et le placebo ont été comparés à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox avec un facteur pour le groupe de traitement, stratifié sur le statut DT2 à la randomisation.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

1. Nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès CV ;
2. Variation du score total des symptômes (TSS) mesuré par le questionnaire de qualité de vie *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)* entre l'inclusion et 8 mois ;
3. Décès CV
4. Mortalité toutes causes.

Les critères principaux et secondaires ont été testés dans une **séquence hiérarchique**. La significativité statistique a été évaluée dans deux branches dans l'ordre préétabli des critères et des populations. Pour contrôler l'erreur de type 1 à 5 %, le niveau de significativité a été ajusté pour une analyse intérimaire d'efficacité planifiée, ce qui aboutit à un niveau de significativité à 4,8% pour l'analyse finale. Le niveau de significativité total a été divisé pour la double analyse primaire, en attribuant α_1 pour tester la sous-population avec FEVG < 60% et α_2 pour tester la population complète de l'étude.

La démonstration de la supériorité du critère principal déclenchait le test séquentiel des critères secondaires. Un α de 2,4% et de 3,8% ont été utilisés pour tester les critères principaux, respectivement dans la population complète et dans la population avec une FEVG < 60%. Étant donné que les deux hypothèses nulles ont été rejetées, les hypothèses suivantes ont été testées à 2,4 % dans l'ordre de la hiérarchie. Par la suite, comme toutes les hypothèses de la branche ayant un critère principal dans la sous-population avec une FEVG < 60% ont été rejetées, le α a été recyclé dans l'autre branche, ou les hypothèses qui n'avaient pas été rejetées ont été testées à nouveau avec un α complet ajusté pour l'analyse intermédiaire, c'est à dire à 4,8%.

Des analyses de sous-groupe pré-spécifiées ont été effectuées pour évaluer l'influence des caractéristiques des patients sur les résultats de l'étude.

Il est à noter que 3 amendements au protocole ont été implémentés et la version 4.0 du protocole a modifié l'analyse principale de l'étude, **en passant d'une analyse principale unique à une analyse duale** (de la population d'étude complète et d'une sous-population des patients avec une FEVG < 60%) en modifiant les éléments nécessaires pour maintenir la puissance suffisante.

Population de l'étude

À l'inclusion, les patients adultes hommes ou femme âgés de 40 ans ou plus au consentement avaient :

- un diagnostic documenté d'insuffisance cardiaque (classe NYHA de II à IV) à l'inclusion et un historique de symptômes typiques d'insuffisance cardiaque depuis 6 semaines ou plus à l'inclusion avec un traitement par diurétiques (au moins intermittent) ;
- une FEVG > 40% et des signes structurels d'insuffisance cardiaque (hypertrophie ventriculaire gauche ou dilatation auriculaire gauche) documentés par l'échocardiogramme le plus récent et/ou une IRM cardiaque depuis un maximum de 12 mois avant l'inclusion. Pour les patients avec un historique d'événement cardiaque ou d'intervention qui peuvent réduire la FEVG, une évaluation d'imagerie cardiaque de 12 semaines ou plus suivant l'intervention ou l'événement est requis ;
- un dosage de NT-pro BNP ≥ 300 pg/mL à la visite 1 pour les patients sans fibrillation/flutter auriculaire. Dans le cas où les patients ont une fibrillation/flutter auriculaire à la visite 1, le niveau de NT-pro BNP doit être supérieur à 600 pg/mL.

Un total de 6 263 patients a été randomisé avec 3 131 patients dans le groupe dapagliflozine et 3 132 dans le groupe placebo.

Un total de 886 patients a arrêté le traitement de l'étude : 14,2% (444 sur 3 131) dans le groupe dapagliflozine et 14,1% (442 sur 3 132) dans le groupe placebo ; 18 patients ont arrêté l'étude, 8 sous dapagliflozine et 10 sous placebo.

Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement sont (182 patients (5,8 %) du groupe dapagliflozine et 181 (5,8 %) du groupe placebo) :

- Infection du système urinaire (11 patients (0,4 %) du groupe dapagliflozine et 6 patients (0,2 %) du groupe placebo)
- Affection rénale (10 patients (0,3 %) du groupe dapagliflozine et 7 (0,2 %) du groupe placebo)
- Défaillance cardiaque (9 patients (0,3 %) du groupe dapagliflozine et 20 (0,6 %) du groupe placebo)

- Insuffisance rénale aiguë (7 patients (0,2 %) du groupe dapagliflozine et 8 (0,3 %) du groupe placebo)
- Maladie rénale chronique (6 patients (0,2 %) du groupe dapagliflozine et 8 (0,3 %) du groupe placebo)
- Hypotension (6 patients (0,2 %) du groupe dapagliflozine et 1 (0,0 %) du groupe placebo)
- Covid-19 (5 patients (0,2 %) du groupe dapagliflozine et 2 (0,1 %) du groupe placebo)
- Insuffisance rénale (5 patients (0,2 %) du groupe dapagliflozine et 3 (0,1 %) du groupe placebo)

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude DELIVER

	Dapagliflozine (N = 3 131)	Placebo (N = 3 132)	Total (N = 6 263)
Age, ans			
Moyenne	71,8	71,5	71,7
Médiane	73,0	72,0	72,0
Catégories d'âge, n (%)			
≤ 50	85 (2,7)	74 (2,4)	159 (2,5)
> 50	3 046 (97,3)	3 058 (97,6)	6 104 (97,5)
≤ 65	743 (23,7)	761 (24,3)	1 504 (24,0)
> 65-75	1 184 (37,8)	1 228 (39,2)	2 412 (38,5)
> 75	1 204 (38,5)	1 143 (36,5)	2 347 (37,5)
Sexe, n (%)			
Homme	1 767 (56,4)	1 749 (55,8)	3 516 (56,1)
Femme	1 364 (42,6)	1 383 (44,2)	2 747 (43,9)
Origine ethnique, n(%)			
Caucasien	2 214 (70,7)	2 225 (71,0)	4 439 (70,9)
Noir ou afro-américain	81 (2,6)	78 (2,5)	159 (2,5)
Asiatique	630 (20,1)	644 (20,6)	1 274 (20,3)
Indien d'Amérique ou natif d'Alaska	93 (3,0)	96 (3,1)	189 (3,0)
Autre	113 (3,6)	89 (2,8)	202 (3,2)
Classe NYHA à l'inclusion, n (%)			
I	0	1 (0,0)	1 (0,0)
II	2 314 (73,9)	2 399 (76,6)	4 713 (75,3)
III	807 (25,8)	724 (23,1)	1 531 (24,4)
IV	10 (0,3)	8 (0,3)	18 (0,3)
FEVG (%), n (%)			
≤ 40	3 (0,1)	1 (0,0)	4 (0,1)
> 40-49	1 064 (34,0)	1 048 (33,5)	2 112 (33,7)
≥ 50-59	1 133 (36,2)	1 123 (35,9)	2 256 (36,0)
≥ 60	931 (29,7)	960 (30,7)	1 891 (30,2)
NT-proBNP (pg/mL)			

25ème percentile	625,0	620,0	623,0
Médiane	1 021,0	1 005,0	1 011,0
75ème percentile	1 777,0	1 735,0	1 751,0
Inclus pendant l'hospitalisation pour IC ou dans les 30 jours suivant la sortie d'hôpital, n (%)			
Hospitalisation IC ou <30 jours post sortie hôpital (%)	328 (10,5)	326 (10,4)	654 (10,4)
Comorbidités, n(%)			
DT2	1401 (44,7)	1405 (44,9)	2806 (44,8)
DFG <60 ml/min/1.73 m2	1516 (48,4)	1554 (49,6)	3070 (49,0)
Fibrillation ou flutter auriculaire à l'inclusion	1327 (42,4)	1317 (42,1)	2644 (42,4)
IC avec FEVG < 40% dans l'historique du patient	572 (18,3)	579 (18,5)	1151 (18,4)
Hypertension artérielle	2755 (88,0)	2798 (89,3)	5553 (88,7)

Lors de la randomisation, 4 543 patients (72,5 %) des patients recevaient un traitement par IEC ou ARA II, 6 123 patients (97,8 %) recevaient des diurétiques et 5 177 patients (82,7 %) recevaient des bêtabloquants.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude DELIVER

	Dapagliflozine (n = 3 131)	Placebo (n = 3 132)	Total (n = 6 263)
Traitements n (%)			
IEC	1 144 (36,5)	1 151 (36,7)	2 295 (36,6)
ARA II	1 133 (36,2)	1 139 (36,4)	2 272 (36,3)
Inhibiteur de la neprilysine/antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II	165 (5,3)	136 (4,3)	301 (4,8)
Bêtabloquant	2 592 (82,8)	2 585 (82,5)	5 177 (82,7)
IEC ou ARA II	2 262 (72,2)	2 281 (72,8)	4 543 (72,5)
Diurétiques	3 061 (97,8)	3 062 (97,8)	6 123 (97,8)
Dont diurétiques de l'anse	2403 (76,7)	2408 (76,9)	4811 (76,8)
Dont antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes	1340 (42,8)	1327 (42,4)	2667 (42,6)
Dont autres diurétiques	654 (20,9)	689 (22,0)	1343 (21,4)

Résultats sur le critère de jugement principal

La dapagliflozine a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la réduction de l'incidence des événements composant le critère composite principal (décès CV, hospitalisation pour IC ou une consultation urgente pour IC) : 16,4 % (512/3 131) dans le groupe dapagliflozine et 19,5 % (610/3 132) dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 3,1 % ; HR=0,82 ; IC95% [0,73 ; 0,91] ; p=0,0008.

Tableau 5 : DELIVER – Incidences des événements composants le critère composite principal : (décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou une consultation urgente pour insuffisance cardiaque)

	Dapagliflozine 10 mg (n= 3 131)	Placebo (n= 3 132)	HR [IC95%]	p
	Patients présentant l'évènement n (%)	Patients présentant l'évènement n (%)		
Au moins un des événements du critère composite	512 (16,4)	610 (19,5)	0,82 [0,73 ; 0,92]	0,0008
Décès CV	231 (7,4)	261 (8,3)	0,88 [0,74 ; 1,05]	0,1678
Évènement IC	368 (11,8)	455 (14,5)	0,79 [0,69 ; 0,91]	0,0007
Hospitalisation pour IC	329 (10,5)	418 (13,3)	0,77 [0,67 ; 0,89]	0,0004
Consultation urgente pour IC	60 (1,9)	78 (2,5)	0,76 [0,55 ; 1,07]	0,1159

Les données manquantes sont numériquement faibles (0,5%) avec une analyse de sensibilité conduite avec une hypothèse de biais maximale ne remettant pas en cause les résultats.

Les résultats ont été cohérents avec les analyses en sous-groupes pré-spécifiés de patients. Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les groupes des sous-groupes suivants sur le critère composite principale :

- présence ou non de DT2 : p-valeur d'interaction = 0,86
- classe NYHA : p-valeur d'interaction = 0,92
- FEVG : p-valeur d'interaction = 0,72
- niveau de DFG : p-valeur d'interaction = 0,76
- âge : p-valeur d'interaction = 0,93
- patients inclus dans les 30 jours suivants une hospitalisation pour IC ou non : (p-valeur d'interaction = 0,71

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

1. Nombre total d'hospitalisation (première et récurrente) pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire

La dapagliflozine a démontré sa supériorité par rapport au placebo pour réduire l'incidence de la mortalité CV ou les événements IC ; (HR= 0,77 ; IC95% [0,67 ; 0,89], p=0,0003).

Tableau 6 : DELIVER – Incidences des événements composant le critère composite secondaire : (décès cardiovasculaire ou événement d'insuffisance cardiaque récurrent), population FAS

	Dapagliflozine 10 mg (n=3 131)	Placebo (n=3 132)	HR [IC95%]	p
	Patients présentant l'évènement n (%)	Patients présentant l'évènement n (%)		
Critère composite décès CV ou événement IC récurrent	815 (26,0)	1 057 (33,7)	0,77 [0,67 ; 0,89]	0,0003
Décès CV	231 (7,4)	261 (8,3)	0,88 [0,74 ; 1,05]	0,1678

	Dapagliflozine 10 mg (n=3 131)	Placebo (n=3 132)	HR [IC95%]	p
	Patients présentant l'évènement n (%)	Patients présentant l'évènement n (%)		
Évènement IC récurrent	584 (18,7)	796 (25,4)	0,73 [0,62 ; 0,87]	0,0003

2. Changement à 8 mois de l'inclusion du score total des symptômes du KCCQ⁷

La dapagliflozine a été supérieure au placebo en termes de score KCCQ. A 8 mois, l'observance du KCCQ était de 84,1% et 84,2% respectivement dans le groupe dapagliflozine et placebo. Le changement moyen de score KCCQ-TSS à 8 mois était de 8,3 et 5,2 respectivement dans le groupe dapagliflozine et placebo (p-valeur à 0,0086).

3. Délai avant la survenue d'un décès cardiovasculaire

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe dapagliflozine et le groupe placebo pour ce critère (231 décès CV dans le groupe dapagliflozine et 261 dans le groupe placebo, HR 0,88 ; 95% CI [0,74 ; 1,05]), **ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants.**

4. Délai avant la survenue d'un décès toute cause

La séquence hiérarchique a été interrompue avant que le critère de délai avant la survenue **d'un décès toute cause** ne soit évaluée.

3.2.2 Méta-analyse : DELIVER et EMPEROR-Preserved (Vaduganathan et al. 2022)

Méthodologie

Une méta-analyse pré-spécifiée des études DELIVER (dapagliflozine) et EMPEROR-Preserved (empagliflozine) a été réalisée ; dans second temps, des essais ayant inclus des patients avec une fraction d'éjection réduite ont été inclus (DAPA-HF et EMPEROR-Reduced), et ceux admis à l'hôpital avec une aggravation de leur IC, indépendamment de la fraction d'éjection (SOLOIST-WHF dont le traitement étudié était la sotagliflozine non autorisée en France).

Une méta-analyse à effets fixes a donc été conduite pour estimer l'effet des inhibiteurs de SGLT2 sur divers paramètres cliniques de l'IC à partir des données des essais avec des définitions harmonisées des critères.

Le critère principal de cette méta-analyse était le **délai avant survenue du critère composite comprenant le décès CV ou la première hospitalisation pour IC**. L'hétérogénéité des effets des traitements sur le critère principal dans les sous-groupes d'intérêt a également été évaluée.

⁷ Le KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) est un score validé pour évaluer l'état de santé des patients IC. Initialement développé pour l'évaluation des patients IC-FEr, plusieurs études conduites dans l'IC-FEp ont permis de confirmer la validité de l'utilisation de ce score chez les patients IC-FEp pour évaluer leur état de santé ainsi que la progression de la maladie.

Résultats

Au total, 12 251 patients ont été inclus. Les inhibiteurs de SGLT2 ont réduit le risque relatif du critère composite de décès CV ou de première hospitalisation pour IC de 20 % (HR = 0,80 ; CI95% [0,73 ; 0,87]) ; Les résultats sur les deux composantes étaient : le décès CV (HR = 0,88 ; CI95% [0,77 ; 1,00], $p=0,52$) et la première hospitalisation pour IC (HR = 0,74 ; CI95% [0,74 ; 0,83]).

Sur l'ensemble des analyses, aucune hétérogénéité n'a été mise en évidence dans l'effet du traitement des études DELIVER et EMPEROR-Preserved.

Tableau 7 : Méta-analyse DELIVER et EMPEROR-Preserved - P-valeur associée à l'hétérogénéité de l'effet du traitement (dapagliflozine et empagliflozine)

Critère de jugement	P-valeur
Critère principal (décès CV ou première hospitalisation pour IC)	0,89
Décès CV	1,00
Première hospitalisation pour IC	0,74

3.2.3 Méta-analyse : DELIVER et DAPA-HF

Méthodologie

Une méta-analyse combinée des études DAPA-HF (dapagliflozine dans l'IC-FEr) et DELIVER (dapagliflozine dans l'IC-FElr et IC-FEp), pré-spécifiée, a été réalisée. Cette méta-analyse a exploité les données individuelles des deux études afin d'examiner l'effet de la dapagliflozine sur l'ensemble des patients insuffisants cardiaques, indépendamment de leur fraction d'éjection. L'objectif était d'évaluer l'effet du traitement sur des critères pour lesquels aucune des deux études, prise indépendamment, ne disposait de la puissance nécessaire pour le faire, sur l'ensemble des fractions d'éjections.

Les critères d'analyse pré-spécifiés étaient les suivants :

- décès CV ;
- mortalité toute cause ;
- nombre total d'hospitalisations pour IC ;
- infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (MACE) ;
- délais de survenu de la mortalité toutes causes ou d'hospitalisation pour IC.

Résultat

Un total de 11 007 patients ont été inclus, avec une fraction d'éjection moyenne de 44 % (SD=14%).

La dapagliflozine aurait réduit l'ensemble des critères pré-spécifiés :

- le risque de décès CV : HR = 0,86 ; IC95% [0,76 ; 0,97] ;
- le risque de décès toute cause : HR = 0,90 ; IC95% [0,82 ; 0,99] ;
- le nombre total d'hospitalisation pour IC : HR = 0,71 ; CI95% [0,65 ; 0,78] ;
- le risque de MACE : HR = 0,90 ; CI95% [0,81 ; 1,00].

Par ailleurs, les auteurs ont conclu qu'aucun élément n'indiquait une différence d'effet en fonction de la fraction d'éjection et que cette méta-analyse a mis en évidence que la dapagliflozine aurait réduit le risque de décès de causes CV et d'hospitalisations pour IC sur l'ensemble des fractions d'éjection.

3.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude DELIVER dans une analyse hiérarchisée à l'aide du KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) qui est un score validé pour évaluer l'état de santé des patients IC. Initialement développé pour l'évaluation des patients IC-FEr, plusieurs études conduites dans l'IC-FEp ont permis de confirmer la validité de l'utilisation de ce score chez les patients IC-FEp pour évaluer leur état de santé ainsi que la progression de la maladie

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en termes de score KCCQ-TSS à 8 mois ; 8,3 et 5,2 respectivement dans le groupe dapagliflozine et placebo (p-valeur à 0,0086).

3.4 Profil de tolérance

Données de l'étude DELIVER

La durée d'exposition au traitement de l'étude était de 0,1 à 42,1 mois. L'exposition totale à la dapagliflozine durant l'étude était de 6 426 patients-années. La durée médiane d'exposition au traitement de l'étude était de 26,9 mois dans le groupe dapagliflozine et 27,0 mois dans le groupe placebo.

Le nombre de patients ayant présenté au moins un EIG a été de 1 361 (43,5%) patients dans le groupe dapagliflozine et 1 423 (45,5%) patients dans le groupe placebo. Les 3 types d'EIG les plus fréquemment rapportés ont été : l'IC, la COVID-19 et la pneumopathie dans les deux groupes.

Les événements d'intérêt particulier :

- **une déplétion volumique** : 35 (1,1%) patients dans le groupe dapagliflozine et 31 (1%) dans le groupe placebo ;
- **les EIG rénaux** : 73 (2,3%) des patients dans le groupe dapagliflozine et 79 (2,5%) dans le groupe placebo ;
- **les hypoglycémies majeures** : 6 (0,2%) patients dans le groupe dapagliflozine et 7 (0,2%) dans le groupe placebo ;
- **les amputations majeures** : 19 (0,6%) patients dans le groupe dapagliflozine et 25 (0,8%) dans le groupe placebo.
- **les EIG d'acidocétose diabétique** restent faibles dans le groupe dapagliflozine 2 (0,1%) patients et aucun dans le groupe placebo.

Les EIG ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été de 182 (5,8%) patients et 181 (5,8%) patients dans les groupes dapagliflozine et placebo respectivement.

Dans le groupe dapagliflozine, les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies urinaires (0,4%), l'insuffisance rénale (0,3%) et l'IC (0,3%) ; Dans le groupe placebo : l'IC (0,6%), les lésions rénales aiguës (0,3%) et la maladie rénale chronique (0,3%).

Les EIG ayant conduit au décès au cours de la période de traitement ont été de 401 (12,8 %) patients et 421 (13,5 %) patients dans les groupes dapagliflozine et placebo respectivement.

Dans les deux groupes de traitement, la majorité des décès sont survenus dans la SOC (*system organ class*) « troubles cardiaques ». Dans le groupe dapagliflozine, les EI ayant conduit au décès les plus fréquemment rapportés sont l'IC (2,0%), les décès (1,7%), les pneumopathies COVID-19 (1,3%), la mort subite d'origine cardiaque (0,8%), la mort subite (0,8%) et la COVID-19 (0,7%). Dans le groupe placebo, il s'agit de l'IC (2,0%), des décès (1,7%), de la pneumopathie COVID-19 (1,2%), de la mort subite d'origine cardiaque (1,2%), la mort subite (0,8%) et de la COVID-19 (0,5%).

Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de **FORXIGA** (dapagliflozine) (version n°26 incluant des données jusqu'au 27 septembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Acidocétose diabétique, incluant les événements atypiques
Risques importants potentiels	Cancer de la vessie Cancer du sein Cancer de la prostate Amputations distales
Informations manquantes	Utilisation chez les patients de classe NYHA IV Sécurité à long terme dans la population pédiatrique (10 ans et plus)

Données du RCP

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo.

Dans l'étude DAPA-HF, aucun patient n'a rapporté d'événement indésirable grave de type infections génitales dans le groupe dapagliflozine et un patient en a rapporté dans le groupe placebo. Sept (0,3 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DELIVER, un (< 0,1 %) patient dans chaque groupe de traitement a rapporté un événement indésirable grave de type infections génitales. Trois (0,1 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, 3 (0,1 %) patients ont présenté des événements indésirables graves de type infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Trois (0,1 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections génitales dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo. Aucun événement indésirable grave de type infections génitales et aucun arrêt du traitement en raison d'infections génitales n'ont été rapportés chez des patients non diabétiques.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dans l'étude DECLARE conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans les études cliniques dans le diabète.

Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement).

Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement, aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline.

Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

Dans l'étude DECLARE, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 (0,7 %) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0 %) patients traités par placebo.

Dans l'étude DAPA-HF, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 4 (0,2 %) patients de chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Ils ont été observés uniquement chez les patients atteints de DT2.

Dans l'étude DELIVER, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 6 (0,2 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 7 (0,2 %) dans le groupe placebo. Ces événements majeurs d'hypoglycémie n'ont été observés que chez les patients atteints de diabète de type 2.

Dans l'étude DAPA-CKD, des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 14 (0,7 %) patients dans le groupe dapagliflozine et chez 28 (1,3 %) patients dans le groupe placebo. Ils ont été observés uniquement chez les patients atteints de DT2.

Déplétion volémique

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/ antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). Chez les patients présentant un DFGe <60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 170 (7,2 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 153 (6,5 %) dans le groupe placebo. Moins de patients ont présenté des événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo : 23 (1,0 %) et 38 (1,6 %) patients, respectivement. Des résultats similaires ont été observés indépendamment de la présence ou non d'un diabète à l'inclusion et des valeurs initiales du DFGe.

Dans l'étude DELIVER, le nombre de patients présentant des événements graves évocateurs d'une déplétion volémique était de 35 (1,1 %) dans le groupe dapagliflozine et de 31 (1,0 %) dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables évocateurs d'une déplétion volémique était de 120 (5,6 %) dans le groupe dapagliflozine et de 84 (3,9 %) dans le groupe placebo. Il y a eu 16 (0,7 %) patients avec des événements graves à type de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 15 (0,7 %) patients dans le groupe placebo.

Acidocétose diabétique dans le diabète de type 2

Dans l'étude DECLARE, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de DT2 (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dans l'étude DAPA-HF, des événements de type acidocétose diabétique (ACD) ont été rapportés chez 3 patients atteints de DT2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DELIVER, des événements de type ACD ont été rapportés chez 2 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, des événements de type ACD n'ont été rapportés chez aucun patient dans le groupe dapagliflozine et chez 2 patients atteints de DT2 dans le groupe placebo.

Infections des voies urinaires

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Dans l'étude DECLARE, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements versus 109 (1,3 %) événements, respectivement.

Dans l'étude DAPA-HF, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 14 (0,6 %) patients dans le groupe dapagliflozine et 17 (0,7 %) dans le groupe placebo. Cinq (0,2 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo.

Dans l'étude DELIVER, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 41 (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et de 37 (1,2 %) dans le groupe placebo. Treize (0,4 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine et 9 (0,3 %) dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients présentant des événements indésirables graves de type infections des voies urinaires était de 29 (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et de 18 (0,8 %) dans le groupe placebo. Huit (0,4 %) patients ont présenté des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe dapagliflozine et 3 (0,1 %) dans le groupe placebo. Le nombre de patients rapportant des événements indésirables graves ou des arrêts du traitement en raison d'événements indésirables de type infections des voies urinaires parmi les patients non diabétiques était similaire entre les groupes de traitement (6 [0,9 %] versus 4 [0,6 %] pour les événements indésirables graves, et 1 [0,1 %] versus 0 pour les arrêts du traitement en raison d'événements indésirables, dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo, respectivement).

Augmentation de la créatinine

Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG_e ≥ 60 mL/min/1,73m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG_e ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73m² (18,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo).

Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 44 micromoles/L (0,5 mg/dL) par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Dans l'étude DECLARE, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), le DFG_e a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFG_e moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFG_e moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo.

Dans les études DAPA-HF et DELIVER, le DFG_e a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. Dans l'étude DAPA-HF, la diminution initiale du DFG_e moyen était de -4,3 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -1,1 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo.

À 20 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes de traitement: -5,3 mL/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et -4,5 mL/min/1,73 m² pour le placebo.

Dans l'étude DELIVER, la diminution du DFGe moyen à un mois était de 3,7 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de 0,4 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 24 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était similaire entre les groupes de traitement : 4,2 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et 3,2 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale (J1) du DFGe moyen était de -4,0 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -0,8 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo. À 28 mois, la variation par rapport à la valeur initiale du DFGe était de -7,4 mL/min/1,73 m² dans le groupe dapagliflozine et de -8,6 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité de la dapagliflozine observé dans une étude clinique chez des enfants âgés de 10 ans et plus atteints d'un DT2 (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques) était cohérent avec celui observé dans les études chez les adultes.

3.5 Données d'utilisation

Sans objet

3.6 Modification du parcours de soins

Sans objet

Commodité d'emploi

3.7 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Une étude observationnelle de cohorte (FRESH-SNDS : Heart Failure Burden of Illness in France: Characterisation of Patients with Heart Failure by Ejection Fraction - Observational study using secondary data extracted from the SNDS and the FRESH registry.) a été conduite chez les patients insuffisants cardiaques en France, afin de mieux comprendre l'épidémiologie, les traitements utilisés, et les résultats cliniques des patients IC en fonction de leur FEVG. Le rapport final de cette étude n'est pas disponible à ce jour,

4. Discussion

La supériorité de la dapagliflozine a été démontrée dans l'étude de phase III DELIVER *versus* placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires composant le critère composite principal (décès CV, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou une consultation urgente pour insuffisance cardiaque). Une analyse sur les composantes du critère composite a été réalisée et suggère que la réduction des événements cardiovasculaires par rapport au groupe placebo est essentiellement attribuable aux hospitalisations ou aux consultations urgentes pour cause d'insuffisance cardiaque.

La supériorité de la dapagliflozine a également été démontrée par rapport au placebo sur la réduction de l'incidence des décès cardio-vasculaires et des hospitalisations documentées pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes, critère secondaire composite hiérarchisé) et sur l'analyse de la qualité de vie (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).

Cependant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- le principe de proportionnalité des risques (c'est-à-dire l'absence de l'influence du temps sur la taille d'effet) est violé dans cette étude, avec des courbes de survie qui deviennent parallèles vers 270 jours et qui se rapprochent en fin de suivi ($p=0,006$ pour la recherche d'interaction du temps sur l'effet traitement). En pratique, ce résultat indique que l'effet du traitement par dapagliflozine n'est pas transposable après la période d'étude ;
- la taille d'effet reste faible en ce qui concerne les critères de jugement secondaires qui démontrent une supériorité de la dapagliflozine (réduction de la fréquence des décès cardio-vasculaires et des hospitalisations pour IC et qualité de vie). De plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe dapagliflozine et le groupe placebo pour l'évaluation de la survenue des décès cardiovasculaires, ce qui a interrompu l'analyse du critère hiérarchisé suivant (décès toutes causes) ;
- l'expérience de la dapagliflozine chez les patients de classe fonctionnelle NYHA IV est limitée. De ce fait, l'effet de la dapagliflozine ne peut être transposé à ces populations et ne peut être apprécié que chez les patients avec une insuffisance cardiaque de stade NYHA II et III ;
- la Commission rappelle que FORXIGA (dapagliflozine) est susceptible d'induire (tout particulièrement chez les patients diabétiques de type 2), une acidocétose, des infections génitales, une amputation et une gangrène de Fournier. Son profil de tolérance implique une information complète et précise des professionnels de santé ainsi que des patients, sur les symptômes liés à chacun de ces événements. L'ANSM a par ailleurs récemment actualisé en décembre 2021 une note d'information destinée aux professionnels de santé rappelant que les médicaments à base d'empagliflozine et de dapagliflozine sont tous concernés par le risque d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier, ainsi que la conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes.

Compte tenu des données disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de FORXIGA (dapagliflozine) sur la réduction de la survenue des événements cardiovasculaires (critère de jugement principal composite de morbi-mortalité combinant les décès cardiovasculaires et les hospitalisations ou consultations urgentes pour insuffisance cardiaque) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection > 40%.

FORXIGA (dapagliflozine) a un potentiel impact sur l'organisation des soins du fait de la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. En conséquence, FORXIGA (dapagliflozine) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

FORXIGA (dapagliflozine) est un traitement de première intention en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG légèrement réduite (41 % à 49 %) et en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG préservée (≥ 50 %).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les médicaments cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40% est une maladie qui peut évoluer vers des stades plus avancés et engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG > 40%.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte-tenu de la supériorité démontrée de la dapagliflozine par rapport au placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critère de jugement principal composite combinant les décès cardiovasculaires et les hospitalisations ou consultations urgentes pour insuffisance cardiaque) chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG > 40%.
- ➔ FORXIGA (dapagliflozine) est un traitement de première intention en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG légèrement réduite (41% à 49%) et en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG préservée ($\geq 50\%$).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
- de la forte prévalence de l'IC symptomatique à FEVG > 40% ;
- du besoin médical partiellement couvert dans l'IC à FEVG > 40% ;
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - du fait de l'impact démontré sur la réduction des événements cardio-vasculaires (critères de morbi-mortalité) et sur la qualité de vie des patients ;
 - et malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité CV et sur la mortalité toutes causes isolément ;
- de son impact potentiel sur l'organisation des soins avec une réduction des hospitalisations pour IC marquée dans le critère composite de jugement principal ;

FORXIGA (dapagliflozine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORXIGA (dapagliflozine) est important dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 % chez les patients adultes.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de FORXIGA (dapagliflozine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40 % chez les patients adultes et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque (IC) chronique avec FEVG > 40 %.

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo dans l'étude de phase III DELIVER, randomisée, en double aveugle, ayant inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG > 40%, en termes de :
 - réduction du nombre d'événements cardiovasculaires, critère de jugement principal composite combinant les décès cardio-vasculaires, les hospitalisations pour IC ou les consultations urgentes pour IC ; avec une différence absolue de 3,1 % (HR=0,82 ; IC95% [0,73 ; 0,91] ; p=0,0008) ;
 - réduction de l'incidence des décès cardio-vasculaires et des hospitalisations documentées pour insuffisance cardiaque (critère composite) et amélioration du score total des symptômes du KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) (deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés) ;
- d'un besoin médical partiellement couvert dans l'IC avec FEVG légèrement réduite ;

mais au regard :

- de la taille de l'effet modéré des résultats démontrés sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ;
- de l'absence de démonstration de la dapagliflozine sur la réduction de la survenue des décès cardiovasculaires et des décès toutes causes (critères de jugement secondaires hiérarchisés non significatifs) ;
- d'une incertitude sur la transposabilité de l'effet à long terme du traitement par gliflozines après la période d'étude ;
- du profil de tolérance connu des gliflozines, marqué notamment par le risque d'acidocétose, d'infections génitales, d'amputations des membres inférieurs ou de gangrène de Fournier ;

la Commission considère que FORXIGA (dapagliflozine) 10 mg, comprimé pelliculé, apporte une amélioration mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des patients adultes symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG > 40 %.

5.5 Population cible

La population cible de la spécialité FORXIGA (dapagliflozine) correspond aux patients adultes atteints d'une IC chronique symptomatique (classes NYHA II à IV) avec une fraction d'éjection (FEVG) > 40 %.

Selon une étude réalisée à partir des données de remboursement du SNIIRAM et des données hospitalières qui y sont rattachées, le taux d'IC en 2013, standardisé chez les patients âgés de plus de 20 ans était estimé à 1,08 %⁸. En considérant les données INSEE 2021, le nombre de patients pris en charge pour une insuffisance cardiaque en France serait estimé à environ 545 070 patients âgés de plus de 20 ans.

Selon les données de la littérature, environ la moitié des patients auraient une fraction d'éjection > 40 %, soit 272 530 patients.

Le pourcentage de patients symptomatiques avec un score NYHA de II à IV était d'environ 77 % dans une étude réalisée à partir des données de l'Observatoire De l'Insuffisance cardiaque.

Conclusion

Ainsi, la population cible de FORXIGA (dapagliflozine) peut être estimée au maximum à 210 000 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières

- Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation des membres inférieurs, d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT-2 de survenue de gangrène de Fournier, la Commission rappelle que l'instauration d'un traitement par FORXIGA (dapagliflozine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2.
- La Commission regrette l'absence de données d'efficacité à long terme d'un traitement par gliflozines du fait d'un principe d'interaction du temps sur l'effet de traitement qui pourrait suggérer une diminution voire un arrêt de l'effet des gliflozines dans le temps. Afin de s'assurer de la persistance de l'effet du traitement au long cours, la Commission recommande la mise en place d'une étude basée sur les données de vie réelle extraites des bases de données de santé, avec comme variable d'intérêt le critère de jugement principal de l'essai pivot et avec analyse secondaire de ces composants. Du fait des nombreux facteurs de confusion et des défauts intrinsèques aux études non interventionnelles, cette étude devra strictement émuler les caractéristiques de l'essai pivot, avec notamment un ajustement sur les facteurs pronostiques de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. La question de recherche serait ainsi la confirmation de l'interaction du temps sur l'effet traitement et de son impact sur la quantité d'effet absolu lors d'une exposition prolongée par gliflozines.

⁸ Tuppin P, Rivière S, Rigault A et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:399-411