



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 MARS 2021

dapagliflozine
FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

Place du médicament

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

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

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

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

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

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

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

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

► Recommandations particulières

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

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

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

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

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ³
SMR	<p>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 considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.</p> <p>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).</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans l'étude DAPA-HF de la supériorité de la dapagliflozine en association à un traitement standard optimisé par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • réduction du nombre d'événements cardiovasculaires, critère cliniquement pertinent combinant hospitalisation pour insuffisance cardiaque, décès cardiovasculaires et visites urgentes pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente (HR=0,74 ; IC95% [0,65 ; 0,85] ; p<0,0001), • amélioration de la qualité de vie particulièrement altérée dans cette maladie, avec une différence cliniquement pertinente sur le score KCCQ (+2,8 points ; WR=1,18 ; IC95% [1,11 ; 1,26] ; p<0,0001), - du besoin médical non couvert chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement standard optimisé, <p>mais au regard de l'absence de données robustes permettant de conclure sur la mortalité toutes causes (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé) du fait de l'interruption de la procédure hiérarchisée en amont de ce critère, la Commission considère que l'ajout de FORXIGA (dapagliflozine) à un traitement standard optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (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.</p> <p><u>Dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque » (cf. SMR insuffisant) :</u> Sans objet.</p>
ISP	FORXIGA (dapagliflozine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

³ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « en association à un traitement optimal, chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque avec une FEVG \leq 40%, en classe fonctionnelle II, III ou IV selon la classification de la NYHA », la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>Dans la stratégie médicamenteuse, FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) est un traitement de recours qui peut être proposée en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.</p> <p>La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.</p> <p>A noter que dans l'étude DAPA-HF, seuls 11% des patients étaient préalablement traités par ENTRESTO (sacubitril/valsartan).</p> <p>Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque, faute de donnée, FORXIGA (dapagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>S'agissant des signaux de tolérance de type acidocétose diabétique, infections génitales, amputation, gangrène de Fournier, qui ont été observés avec les gliflozines (dont la dapagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, dans l'étude DAPA-HF réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé, il a été observé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 événements confirmés d'acidocétose diabétique, rapportés dans le groupe dapagliflozine chez des patients diabétiques ; - 1 événement d'infection génitale rapporté dans le groupe dapagliflozine chez un patient diabétique ; - 13 cas d'amputation dans le groupe dapagliflozine et 12 cas dans le groupe placebo, chez des patients diabétiques ou non ; - aucun cas de gangrène de Fournier dans le bras dapagliflozine contre 1 cas dans le groupe placebo rapporté chez un patient diabétique. <p>La Commission rappelle que l'instauration d'un traitement par FORXIGA (dapagliflozine) nécessite un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de risque de survenue de ces événements. Une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements est nécessaire, tout particulièrement lorsque l'insuffisance cardiaque est associée à un diabète de type 2.</p> <p>Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible de FORXIGA (dapagliflozine) peut être estimée à un maximum de 116 000 patients.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>Dans l'étude DAPA-HF, réalisée chez des patients insuffisants cardiaques, 43,5% des patients avaient un diabète de type 2 associé.</p> <p>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, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT2 de survenue de gangrène de Fournier².</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés (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 réduite chez l'adulte.

La spécialité FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), précédemment autorisée dans le traitement du diabète de type 2. Elle a obtenu le 03/11/2020 l'autorisation d'étendre son AMM dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Il s'agit du premier inhibiteur du SGLT2 à être autorisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, indépendamment de la présence de diabète.

Pour rappel, dans l'avis de réévaluation des gliflozines du 18/11/2020⁴, la Commission a octroyé à FORXIGA (dapagliflozine) :

- Un SMR important et une ASMR IV dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :
 - En bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - En trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.
- Un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles en monothérapie et en bithérapie en association avec l'insuline.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir : « *en association à un traitement optimal, chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque avec une FEVG \leq 40%, en classe fonctionnelle II, III ou IV selon la classification de la NYHA.* ».

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication suivante : « FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ».

02 INDICATIONS

« Diabète de type 2 »

FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- En monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- En plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

Voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées.

Insuffisance cardiaque

FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. »

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA du 18 novembre 2020
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis version définitive

03 POSOLOGIE

« Insuffisance cardiaque

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.

Dans l'étude DAPA-HF, la dapagliflozine a été administrée en supplément des autres traitements de l'insuffisance cardiaque. »

04 BESOIN MEDICAL^{5,6,7,8,9,10}

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.

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 moyenne (comprise entre 40% et 49%) et FEVG réduite ($< 40\%$). 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.

L'évolution de l'insuffisance cardiaque est marquée notamment par des phases de décompensation aiguë représentant une cause fréquente d'hospitalisation et de mortalité.

⁵ HAS. Guide du parcours de soin. Insuffisance cardiaque. Juillet 2014.

⁶ Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

⁷ Seferovic PM. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019

⁸ Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:1495–539.

⁹ Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776–803.

¹⁰ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F et al. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidémiol Hebd. 2014;386-94

► **Prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG < 40%)**

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque 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 ;
- réduire la mortalité.

D'après les recommandations européennes (ESC 2016⁶), la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG réduite repose, en complément des mesures hygiéno-diététiques et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance ou de contre-indications aux IEC ;
- un bêtabloquant uniquement chez les patients cliniquement stables¹¹ ;
- +/- un diurétique (de l'anse ou thiazidique) en cas de symptômes et signes de congestion.

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

En cas de persistance des symptômes et d'une FEVG \leq 35% malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) / bêtabloquant / antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes :

- L'association fixe sacubitril / valsartan est recommandée en remplacement de l'IEC chez les patients tolérants à un IEC ou ARA II, à des doses équivalentes. A noter que la Commission a considéré que la spécialité ENTRESTO (sacubitril / valsartan) peut être proposée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de **classe NYHA II ou III** avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitent une modification de traitement (avis de réévaluation du 11 janvier 2017).
- L'ivabradine doit être envisagée chez les patients en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque \geq 70 bpm en association au traitement optimal ou chez les patients pour lesquels un traitement par bêtabloquant est contre-indiqué ou mal toléré. A noter que la Commission a considéré la spécialité PROCORALAN (ivabradine) devrait être réservée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de **classe NYHA II et III** avec une FEVG réduite, en rythme sinusal, **dont la fréquence cardiaque est \geq 77 bpm** malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés (avis du 19 juillet 2017).
- La resynchronisation cardiaque doit être envisagée chez les patients avec un segment QRS \geq 150 ms ou \geq 130 ms avec présence d'un bloc de branche gauche en rythme sinusal. Elle peut être considérée chez les patients avec un segment QRS \geq 130 msec sans bloc de branche gauche ou chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

En cas de symptômes résistants, l'ajout d'autres thérapeutiques (digoxine, hydralazine / dinitrate d'isosorbide), d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche ou la transplantation cardiaque doivent être envisagés.

L'implantation d'un défibrillateur cardiaque est recommandée en cas de FEVG < 35% malgré une prise en charge médicale optimale chez les patients avec une espérance de vie supérieure à 1 an ou en cas d'antécédent de fibrillation ou tachycardie ventriculaire.

A noter que de nouvelles recommandations sont en cours d'élaboration mais non disponibles à la date de cet avis.

► **Conclusion sur la couverture du besoin médical**

L'insuffisance cardiaque est une maladie évolutive difficile à stabiliser par les alternatives existantes.

¹¹ Un patient peut être considéré comme stabilisé par son traitement lorsque les symptômes et les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque sont inchangés depuis plus d'un mois.

Le besoin médical est partiellement couvert par les produits actuellement disponibles (IEC ou ARA II, bêtabloquants, antagonistes des minéralocorticoïdes, association fixe valsartan/sacubitril) qui ont démontré une efficacité dans la prévention des événements cardiovasculaires. L'ensemble de ces produits s'intègrent dans le traitement standard de l'insuffisant cardiaque. Cependant, certains patients restent symptomatiques malgré un traitement standard optimisé, et avec peu voire pas d'alternatives à ce stade.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments supplémentaires efficaces et bien tolérés chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection réduite, en échec du traitement standard optimisé de l'insuffisance cardiaque.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de FORXIGA (dapagliflozine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, tel que défini par l'indication de l'AMM.

05.1 Médicaments

► Dans l'indication de l'AMM

D'après les recommandations européennes de 2016, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) à fraction d'éjection réduite repose sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) :
 - captopril : génériques¹² de LOPRIL (AMM abrogée en octobre 2020), NOYADA (ETHYPHARM) ;
 - énalapril : RENITEC (MSD) et génériques ;
 - fosinopril : génériques¹³ de FOZITEC (AMM abrogée en mars 2019) ;
 - lisinopril : ZESTRIL (ASTRAZENECA) et génériques ;
 - perindopril : COVERSYL (SERVIER) et génériques ;
 - quinalapril : ACUITEL (PFIZER) et génériques ;
 - ramipril : TRIATEC (SANOFI-AVENTIS) et génériques ;
 - trandolapril : ODRIC (MYLAN) et génériques.

- Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance aux IEC :
 - candésartan : ATACAND (ASTRAZENECA), KENZEN (TAKEDA) et génériques ;
 - losartan : COZAAR (MSD) et génériques ;
 - valsartan : TAREG (NOVARTIS PHARMA), NISIS (NOVARTIS PHARMA) et génériques).

- Bêtabloquant :
 - bisoprolol : CARDENSIEL (MERCK) et génériques ;
 - carvedilol : KREDEX (CHEPLAPHARM) et génériques ;
 - métoprolol : SELOZOK (BOUCHARA RECORDATI) ;
 - nébivolol : NEBILOX (MENARINI), TEMERIT (MENARINI) et génériques.

La Commission a considéré que tous ces médicaments avaient un SMR important dans l'insuffisance cardiaque.

Ces produits ainsi que leurs associations fixes sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

¹² Laboratoires ARROW, BIOGARAN, EG, MYLAN, SANDOZ, ZENTIVA, ZYDUS.

¹³ Laboratoires ARROW, BIOGARAN, EG, TEVA, ZENTIVA.

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

- spironolactone : ALDACTONE (PFIZER) et génériques ;
- éplérénone : INSPRA (PFIZER) et génériques.

La Commission a considéré que ces médicaments avaient un SMR important dans l'insuffisance cardiaque.

En cas de persistance des symptômes et d'une FEVG \leq 35% malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) / bêtabloquant / antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, il est recommandé d'ajouter l'association fixe sacubitril / valsartan : ENTRESTO (NOVARTIS), en remplacement de l'IEC ou ARA II, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de **classe NYHA II ou III** avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitent une modification de traitement (avis du 11 janvier 2017).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date du dernier avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ENTRESTO (sacubitril/valsartan) NOVARTIS PHARMA	Non	ENTRESTO est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.	11/05/2016 Inscription	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 qui nécessitent une modification de traitement (ISP faible)	ASMR IV dans la sous-population	Oui
			11/01/2017 Réévaluation			

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite, cependant ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de FORXIGA (dapagliflozine) étant donné qu'ils ne sont pas destinés à la même population que pour cette spécialité :

- Les diurétiques : recommandés uniquement en cas de symptômes ou signes congestifs de la maladie.
- L'ivabradine (PROCORALAN) : recommandé uniquement chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est \geq 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés (avis du 19 juillet 2017).
- Les digitaliques (digoxine) : en dernier recours en cas d'échec thérapeutique.
- L'association hydralazine/dinitrate d'isosorbide : en dernier recours en cas d'échec thérapeutique.

► Dans les situations cliniques ayant obtenu un SMR suffisant

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de FORXIGA (dapagliflozine) chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite restant symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré un traitement standard optimisé¹⁴.

¹⁴ La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux pouvant être recommandés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite sont, en fonction de l'état du patient :

- L'implantation d'un défibrillateur cardiaque chez les patients restant symptomatiques avec FEVG < 35% malgré une prise en charge médicale optimale chez les patients avec une espérance de vie supérieure à 1 an, ou chez les patients avec un antécédent de fibrillation/tachycardie ventriculaire ;
- La resynchronisation cardiaque chez les patients restant symptomatiques avec FEVG < 35% et un segment QRS ≥ 150 ms ou ≥ 130 ms avec présence d'un bloc de branche gauche en rythme sinusal, malgré un traitement optimisé par IEC ou ARA II / bêtabloquant / antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes ;
- Une transplantation cardiaque ou la mise en place d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche en dernier recours en cas d'échec thérapeutique.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FORXIGA (dapagliflozine) sont :

- Dans l'indication d'AMM : les médicaments cités ci-dessus.
- Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité aux patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$) restant symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré un traitement standard optimisé¹⁴ : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.
- Dans le périmètre non retenu au remboursement : les médicaments cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité FORXIGA (dapagliflozine) est autorisée en Europe via une procédure centralisée. Elle dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à l'indication de l'AMM.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Populations
Royaume-Uni	En cours	En cours d'évaluation
Allemagne	En cours	En cours d'évaluation
Pays-Bas	En cours	En cours d'évaluation
Belgique	En cours	En cours d'évaluation
Espagne	En cours	En cours d'évaluation
Italie	En cours	En cours d'évaluation
Etats-Unis	Oui	Indication de l'AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Rappel des dernières conclusions (réévaluation du SMR et de l'ASMR) de FORXIGA (dapagliflozine) dans sa première indication à savoir le diabète de type 2.

Date de l'avis (motif de la demande)	18/11/2020 Réévaluation du service médical rendu (SMR) à la demande de la Commission et de l'ASMR à la demande du laboratoire
Indication	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique : <ul style="list-style-type: none">- en bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant,- en bithérapie en association à la metformine,- en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine,- en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à son AMM ¹⁵
SMR (libellé)	IMPORTANT dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association : <ul style="list-style-type: none">- en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,- en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles en monothérapie et en bithérapie en association avec l'insuline.
Place dans la stratégie thérapeutique	Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine, telle que la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, peut être choisie en 1ère intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Une gliflozine peut également être prescrite en 3ème ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline. Le choix entre les différentes familles de molécule utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée. L'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine présentent un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine. Seule la canagliflozine 100 mg a fait l'objet d'une évolution de son RCP et d'une évaluation par la Commission de la Transparence pour la prise en charge des patients DT2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou ARA II.

¹⁵ Indication de l'AMM : « FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.

- en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. »

L'instauration d'un traitement par une gliflozine doit être évitée chez des patients ayant des facteurs identifiés comme augmentant le risque d'amputation ; dans la mesure où un sur-risque d'amputation (principalement de l'orteil) a été identifié avec la canagliflozine dans le programme CANVAS, ce sur-risque, bien que non mis en évidence dans les études cliniques disponibles, n'est pas exclu pour les autres molécules de la classe. Les facteurs potentiels prédisposant à l'amputation sont notamment un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie. Il convient de surveiller attentivement les patients avec un risque d'amputation plus élevé, de les informer et les accompagner pour la bonne mise en œuvre des soins de routine préventifs du pied et du maintien d'une hydratation adéquate. Le traitement par FORXIGA (dapagliflozine) doit être arrêté chez les patients qui développent des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite.

FORXIGA (dapagliflozine), comme les autres gliflozines, est également susceptible d'induire :

- une acidocétose qui nécessite une sensibilisation du patient en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par FORXIGA (dapagliflozine) doit immédiatement être arrêté,
- des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier,
- une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par FORXIGA (dapagliflozine) doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré.

Conformément à son AMM, FORXIGA (dapagliflozine) fait l'objet d'une prescription initiale annuelle restreinte à certains spécialistes (diabétologue, maladie métabolique, endocrinologue, médecin interniste) ; avec un renouvellement de la prescription possible par tout prescripteur.

Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à cette classe de molécules de survenue de gangrène de Fournier, 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 sur-risque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements.

ASMR
(libellé)

Compte tenu,

- des données initiales ayant démontré l'efficacité de la dapagliflozine en association à d'autres traitements, par rapport au placebo ou à un sulfamide hypoglycémiant, sur la réduction du critère de jugement biologique intermédiaire, l'HbA1c, avec une quantité d'effet jugée modeste,
- de la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine rapport au placebo, dans l'étude DECLARE-TIMI 58 sur un critère de jugement composite cardiovasculaire cliniquement pertinent, à savoir la réduction du critère composite des décès cardiovasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, le résultat suggérant seulement l'effet sur la composante insuffisance cardiaque, chez des patients à risque cardiovasculaire en prévention primaire et en prévention secondaire,
- des données qui s'accumulent pour l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine (avec l'étude EMPA-REG OUTCOME, puis le programme CANVAS et l'étude DECLARE-TIMI 58 et notamment la méta-analyse de Zheng et al.) démontrant l'intérêt clinique de ces médicaments dans la prévention des

	<p>événements cardiovasculaires chez les patients DT2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les classes historiques n'ont pas fait cette démonstration,</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical de disposer de médicaments antidiabétiques apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire et rénale, pour une prise en charge efficace et optimale du patient diabétique de type 2, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration de la supériorité de la dapagliflozine sur le critère de jugement composite 3P-MACE dans l'étude DECLARETIMI 58, - la réduction du risque absolu cardiovasculaire jugée faible, - le profil de tolérance de la dapagliflozine caractérisé par des infections génitales fréquentes, et l'existence d'un sur-risque d'événements indésirables rares mais graves du type acidocétose, amputations, gangrène de Fournier, impliquant une information complète et précise des professionnels de santé ainsi que des patients, sur les symptômes liés à chacun de ces événements, <p>la Commission estime que FORXIGA (dapagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que la canagliflozine et l'empagliflozine, dans la prise en charge du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.
<p>Etudes demandées</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la place de FORXIGA (dapagliflozine) dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à de la 2ème ligne après échec de la monothérapie (en bithérapie ou trithérapie), - de son profil de tolérance particulier, par rapport aux autres classes d'antidiabétiques de type 2 disponibles, avec un risque de survenue d'événements rares mais graves, du type acidocétose, amputation du membre inférieur, gangrène de Fournier, - du recul encore limité sur la tolérance de ce médicament en France, <p>la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation. L'objectif sera de décrire les caractéristiques des patients, les modalités de prescriptions et les traitements associés, l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux ainsi que la tolérance. La réalisation d'une étude randomisée, contrôlée, s'appuyant sur une base de données pour sélectionner les patients peut être considérée. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans en vue d'une réévaluation.</p> <p>Par ailleurs, la Commission souhaite la mise en place d'une étude sur base de données médico-administratives dont l'objectif serait notamment d'étudier l'efficacité sur des critères cardiovasculaires et rénaux des molécules anciennes telles que la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de FORXIGA (dapagliflozine) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite repose essentiellement sur :

- L'étude de phase III (DAPA-HF)^{16,17}, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, stratifiée sur la présence de diabète de type 2, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine en association à un traitement standard stabilisé chez 4 744 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II à IV avec fraction d'éjection réduite.

¹⁶ McMurray J et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N. Engl. J. Med 2019;381:1995-2008.

¹⁷ McMurray JJV et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). Eur J Heart Fail. 2019;21:665-75.

- L'étude DEFINE-HF¹⁸, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'effet précoce de la dapagliflozine en association à un traitement standard chez 263 patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II à III avec fraction d'éjection réduite.
- Une comparaison indirecte ajustée par appariement, dont l'objectif était de comparer l'efficacité 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.

Le laboratoire a également déposé les études suivantes qui ne seront pas détaillées dans l'avis :

- Six analyses en sous-groupes de l'étude DAPA-HF^{19,20,21,22,23,24}, du fait de leur caractère exploratoire.
- Une étude clinique (DAPA-CKD)²⁵, du fait qu'elle ait été réalisée dans une population différente de l'AMM (patients atteints d'insuffisance rénale chronique avec ou sans insuffisance cardiaque).
- Une méta-analyse (Wen et al.²⁶), du fait qu'elle ait été réalisée dans une population différente de l'AMM (patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans insuffisance cardiaque).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude DAPA-HF

Référence	Etude DAPA-HF ^{16,17} (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03036124
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo, en association au traitement standard de l'insuffisance cardiaque, en termes de réduction des décès cardiovasculaires ou des événements d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (hospitalisations ou visites urgentes) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> placebo, stratifiée selon la présence ou non de diabète de type 2.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient randomisé - dernier patient randomisé) : 08/02/2017 – 17/08/2018 Date de la dernière visite du dernier patient : 17/07/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 11/08/2019 Etude conduite dans 409 centres dans 20 pays (aucun centre en France).

¹⁸ Nassif ME et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *The DEFINE-HF. TrialCirculation.* 2019;140:1463–76.

¹⁹ Martinez FA. et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation.*2020 ;141 :100–11.

²⁰ Dewan P et al. Efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur. J. Heart Fail.* 2020 ;22 :1247–58.

²¹ Solomon SD et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HF_rEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2020 ;8 :811–8.

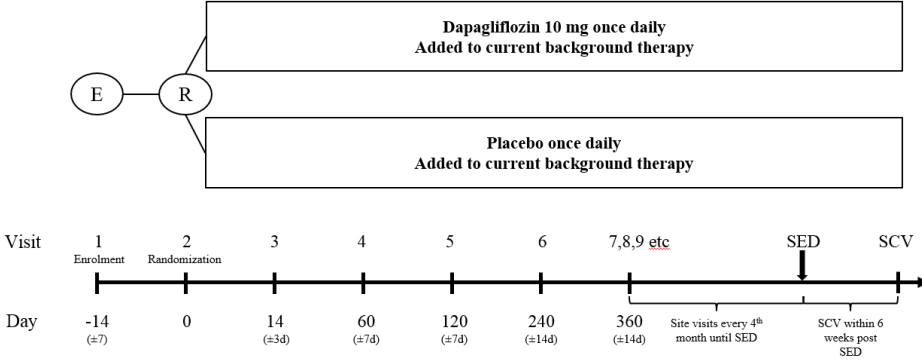
²² Docherty KF et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ehaa183.

²³ Jackson AM et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation.*2020;142:1040–54.

²⁴ Petrie MC et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA.*2020;323:1353–68.

²⁵ Wheeler DC et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant. Assoc.* 2020 ;35 :1700–11.

²⁶ Wen JL et al. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology.*2020;19: 130.

<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans ; - Diagnostic établi et documenté d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite symptomatique (classe NYHA II à IV), depuis \geq 2 mois et recevant un traitement optimal et stable \geq 1 mois (pharmacologique et/ou dispositif médical) ; - FEVG \leq 40% au cours des 12 derniers mois ; - Taux de NT-proBNP \geq 600 pg/mL, ou \geq 400 pg/mL en cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours des 12 derniers mois, ou \geq 900 pg/mL en cas de fibrillation/flutter atrial concomitant ; - Prise en charge par le traitement standard de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, selon les recommandations locales. Le traitement devait avoir été optimisé individuellement et stable pendant \geq 4 semaines (sauf pour les diurétiques) et devait comprendre sauf contre-indication ou intolérance : un IEC ou ARA II ou l'association sacubitril/valsartan + un bêta-bloquant + un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes si jugé approprié par l'investigateur +/- un diurétique. - DFG \geq 30 mL/min/1,73 m² à l'inclusion.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par inhibiteur du SGLT2 dans les 8 semaines précédant l'inclusion ou intolérance antérieure à un inhibiteur du SGLT2 ; - Diagnostic de diabète de type 1 ; - Hypotension symptomatique ou PAS < 95 mmHg ; - Insuffisance cardiaque aiguë décompensée ou hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque décompensée dans les 4 semaines avant l'inclusion ; - Infarctus du myocarde, angor instable, AVC ou accident ischémique transitoire dans les 12 semaines avant l'inclusion ; - Revascularisation coronaire ou remplacement valvulaire dans les 12 semaines précédant l'inclusion ou opération prévue après randomisation ; - Implantation d'un dispositif de resynchronisation cardiaque dans les 12 semaines précédant l'inscription ou implantation prévue d'un dispositif ; - Antécédent de transplantation cardiaque ou implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire ou d'un dispositif similaire, ou implantation prévue après randomisation ; - Insuffisance cardiaque causée par une cardiomyopathie restrictive, une myocardite active, une péricardite constrictive, une cardiomyopathie hypertrophique (obstructive) ou une maladie valvulaire primaire non corrigée ; - Bradycardie symptomatique ou bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré sans stimulateur cardiaque ; - Insuffisance hépatique (ASAT ou ALAT > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou bilirubine totale > 2 fois la LSN) ; - Maladie rénale sévère, instable ou évoluant rapidement ; - Femmes en âge de procréer sans méthode contraceptive efficace.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>La durée prévue d'étude était de 33 mois. La fin de l'étude (SED) était prévue après qu'un minimum de 844 patients ait présenté un événement du critère de jugement principal (décès cardiovasculaire, hospitalisation ou visite urgente pour insuffisance cardiaque). Après les visites de sélection et de randomisation, les patients avaient des visites de suivi aux jours 14, 60 et 120 puis tous les 4 mois jusqu'à une visite de clôture de l'étude (SCV), qui a eu lieu \leq 6 semaines après la date de fin de l'étude (SED).</p>  <p>SED = Study end date (ie, date when the predetermined number of adjudicated primary events is predicted to have occurred) E = enrolment SCV = Study closure visit R = Randomization</p>

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe dapagliflozine</u> : 10 mg de dapagliflozine administrée 1 fois par jour par voie orale + traitement standard. - <u>Groupe placebo</u> : placebo, administré 1 fois par jour par voie orale + traitement standard <p>La dapagliflozine ou le placebo devait être interrompu en cas de grossesse ou d'acidocétose diabétique.</p> <p>Une réduction de dose à 5 mg par jour ou un arrêt temporaire était autorisé en cas d'aggravation aiguë et inattendue de la fonction rénale, de déplétion volémique ou d'hypotension (ou pour éviter ces conditions), non résolu par la réduction de la dose ou l'arrêt des traitements concomitants. Dès la stabilisation du patient, la dose devait être réaugmentée ou réintroduite à 10 mg après avis de l'investigateur.</p> <p><u>Facteur de stratification à la randomisation</u> : présence ou non de diabète de type 2²⁷.</p> <p><u>Traitement standard de l'insuffisance cardiaque (recommandations locales)</u> : Le traitement devait être optimisé et stable pendant ≥ 4 semaines (sauf pour les diurétiques), et devait comprendre sauf contre-indication ou intolérance : un IEC ou ARA II ou l'association sacubitril/valsartan + un bêtabloquant + un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (le cas échéant) +/- un diurétique en cas de symptômes congestifs.</p> <p>Les patients devaient restés à des doses stables au cours de l'étude. Une modification de la dose ou l'arrêt du traitement était autorisé à la discrétion de l'investigateur lorsque l'état du patient le justifiait.</p> <p><u>Traitement antidiabétique</u> : selon les recommandations.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : un traitement concomitant avec un autre inhibiteur du SGLT2 n'était pas autorisé. En cas d'interruption ou d'arrêt de la dapagliflozine, un autre inhibiteur du SGLT2 pouvait être administré si aucune autre possibilité de traitement n'était disponible.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Délai avant la survenue du premier événement, confirmé par un comité d'évaluation indépendant, parmi les événements composites suivants : décès cardiovasculaire, ou hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, ou visite urgente pour insuffisance cardiaque²⁸.</p> <p>Analyse ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai avant la survenue du premier événement parmi les décès cardiovasculaires ou les hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque ; 2. Nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (première et récurrentes) et de décès cardiovasculaires ; 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 par rapport aux valeurs basales ; 4. Délai avant la survenue du premier événement parmi les critères composites de dégradation de la fonction rénale : baisse soutenue du DFG ≥ 50%, maladie rénale terminale (DFG soutenue <15 mL/min/1,73 m² ou réalisation d'une dialyse chronique ou transplantation rénale) ou décès rénal ; 5. Délai de survenue des décès toutes causes.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo avec un HR de 0,80, une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 2,5%, le nombre d'événement du critère de jugement principale nécessaires était de 844.</p> <p>En considérant une incidence de 11% dans le groupe placebo, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 4 500 patients sur la base d'une période d'inclusion prévue de 18 mois et d'une période de suivi moyenne d'environ 24 mois.</p>

²⁷ Antécédents médicaux de diabète de type 2 ou HbA1c en laboratoire central ≥ 6,5% lors des visites de sélection et de randomisation (visites 1 et 2).

²⁸ Une visite urgente pour cause d'insuffisance cardiaque était définie par le CDISC comme une visite urgente et non planifiée chez le médecin ou dans un service d'urgence nécessitant un traitement pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation des diurétiques oraux).

<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyses intermédiaires et finales</u> Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée lorsqu'environ 75% des 844 événements prévus pour l'analyse principale primaires étaient survenus, en utilisant la méthode Haybittle-Peto. La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo a été testée avec un risque alpha unilatéral de 0,001. Suite à cette analyse, il a été décidé de poursuivre l'étude jusqu'à l'analyse finale prévue au protocole.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité</u> Les analyses des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT, incluant tous les événements survenus entre la randomisation et la date de fin d'étude. L'analyse sur le critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox, stratifiés sur la présence ou non de diabète de type 2 et ajustés sur les antécédents d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, avec un risque alpha bilatéral de 0,04992 afin de prendre en compte l'analyse intermédiaire réalisée. Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer la dapagliflozine au placebo selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte. Les méthodes statistiques utilisées pour l'analyse des critères de jugement secondaires étaient similaires à celles employées pour l'analyse du critère de jugement principal, excepté pour les analyses du :</p> <ul style="list-style-type: none"> - critère secondaire composite de dégradation de la fonction rénale : a été ajustée sur la valeur basale du DFG ; - nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaires : modèle de taux proportionnel semi-paramétrique ; - changement du KCCQ-TSS : méthode ANCOVA, ajustée sur la valeur basale du TSS. Le « win ratio »²⁹ et l'intervalle de confiance à 95% correspondant, ajustés sur la valeur basale du TSS et stratifiés sur la présence ou non de diabète de type 2, ont été calculés. <p>Si le test était significatif sur le critère de jugement principal pour la dapagliflozine dans la population ITT, les critères secondaires étaient testés de manière hiérarchique, à un risque alpha bilatéral de 0,04992 selon l'ordre mentionné au-dessus (cf. critères secondaires de jugement). En cas de non-significativité, la procédure hiérarchique était arrêtée.</p> <p>Aucun ajustement de multiplicité n'a été apporté aux intervalles de confiance car ils ont été interprétés de manière descriptive et utilisés comme mesure de précision. Toutes les valeurs de la p value n'étaient pas ajustées.</p> <p>Des analyses de sensibilité pour les analyses principales et secondaires étaient prévues au protocole sans ajustement du risque alpha.</p> <p>Diverses analyses descriptives en sous-groupes prédéfinies ont été réalisées sur le critère de jugement principal. Compte tenu de l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha, ces résultats ne seront pas présentés dans cet avis.</p> <p><u>Analyse de la tolérance</u> L'analyse de la tolérance est à visée descriptive. Les événements indésirables (EI) ont été analysés pendant la période de traitement, définie comme ceux survenus entre la première dose de traitement et la dernière dose + 30 jours. Les fractures et amputations ont été analysées pendant la période de suivi (pendant et après la période de traitement). Les EI d'intérêt particuliers de cette étude étaient : déplétion volumique, EI rénaux, acidocétose diabétique, hypoglycémiques sévères, fractures, amputation, EI conduisant à un risque d'amputation d'un membre inférieur. Tous les événements potentiels d'acidocétose diabétique ont été soumis à un comité d'évaluation indépendant.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Population ITT : tous les patients randomisés. Cette population a été utilisée pour l'évaluation des critères d'efficacité.
---	---

²⁹ Le « win ratio » représente les chances d'avoir un résultat plus favorable par rapport à un résultat moins favorable lorsqu'il est attribué au groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo.

- **Population de tolérance (safety analysis set)** : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. Cette population a été utilisée pour l'évaluation de la tolérance.

Principaux amendements au protocole (en date du 26 octobre 2017) survenant après l'inclusion des patients :

- Modification du score du questionnaire de qualité de vie KCCQ : changement de l'évaluation du score global clinique au score total des symptômes.
- Ajout des événements indésirables entraînant un risque d'amputation des membres inférieurs.
- Ajout de la gestion des patients mal randomisés.
- Ajout de la possibilité de mener d'autres analyses intermédiaires si nécessaires et de la règle d'arrêt précoce incluant une signification sur le critère principal et les décès cardiovasculaires.

Résultats :

Effectifs

Un total de 4 744 patients a été randomisé dans l'étude (population ITT) : 2 373 patients dans le groupe dapagliflozine et 2 371 dans le groupe placebo. Parmi eux, 4 736 (99,8%) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (population de tolérance) : 2 368 patients dans chaque groupe de traitement.

Environ 5% des patients ont eu une déviation majeure au protocole : 4,6% ont été randomisés sans remplir l'ensemble tous critères d'inclusion / d'exclusion (notamment FEVG > 40% à la randomisation, échec du critère d'inclusion de FEVG ≤ 40% au cours des 12 derniers mois, échec du critère NT-proBNP), et 0,3% ont reçu un autre traitement par inhibiteur du SGLT2 en concomitance avec le traitement à l'étude (traitement interdit du protocole).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (tableau 1).

L'âge moyen des patients était de 66,3 ± 10,9 ans (22 à 94 ans). Plus de la moitié des patients (57,2%) étaient âgés de 65 ans ou plus et 21,1% avaient plus de 75 ans. La majorité des patients était des hommes (76,6%) et d'origine caucasienne (70,3). L'IMC moyen était de 28,2 ± 6 kg/m² (14 à 77).

Environ 43,5% des patients avaient un diagnostic de diabète de type 2 à l'inclusion (critère de stratification) : 41,8% avaient un historique de diabète de type 2 et 3,3% avaient un taux de HbA1c ≥ 6,5% aux visites de sélection et de randomisation.

Le DFG moyen était de 65,8 ± 19,4 ml/min/1,73 m² (24 à 137 ml/min/1,73 m²) ; la majorité des patients (85%) avait une insuffisance rénale légère à modérée (DFG ≥ 45 ml/min/1,73 m²) et près de 0,5% une insuffisance rénale sévère/terminale (DFG < 30 ml/min/1,73 m²; critère de non-inclusion).

La majorité des patients (76,9%) avaient un diagnostic d'insuffisance cardiaque depuis au moins 1 an, dont 39% depuis plus de 5 ans. La principale étiologie de l'insuffisance cardiaque était ischémique (56,4%). Environ 47% des patients avaient un antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

La totalité des patients avaient une insuffisance cardiaque symptomatique : 67,5% avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, 31,6% de classe III **et seulement 0,9% de classe IV**.

La FEVG moyenne à l'inclusion était de 31,1% ± 6,8% (2% à 45%).

Près de 24% des patients avaient une fibrillation ou un flutter atrial à l'inclusion, et 35% avaient un segment QRS ≥ 130 ms (dont 22% ≥ 150 ms). La fréquence cardiaque moyenne était de 71,5 battements /min et la pression artérielle de 121,8 mmHg. Le taux de NT-proBNP médian était de 1437pg/ml.

Lors de la randomisation dans l'étude :

- 93,6% des patients recevaient un IEC ou un ARA II ou l'association sacubitril/valsartan avec : 56,1% sous IEC, 27,6% sous ARA II et 10,7% sous l'association sacubitril/valsartan,
- 96,1% recevaient un bêtabloquant,

- 71,0% recevaient un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes,
- 93,4% recevaient un diurétique dont 81% un diurétique de l'anse,
- 4,8% recevaient de l'ivabradine,
- 16,1% recevaient des vasodilatateurs,
- 18,7% recevaient des digitaliques.

Environ 90% des patients recevaient une bithérapie par bêtabloquant + IEC ou ARA II ou l'association sacubitril/valsartan, et 65% une trithérapie par l'ajout d'un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

En plus de la thérapie pharmacologique, certains patients étaient traités avec un dispositif médical : 7,5% par une thérapie de resynchronisation cardiaque (pacemaker ou stimulateur) et 20,1% par implantation d'un défibrillateur cardiaque.

Tableau 1. DAPA-HF. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Dapagliflozine N = 2 373	Placebo N = 2 371	Total N = 4 744
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	66,2 (11,0)	66,5 (10,8)	66,3 (10,9)
Médiane (min ; max)	67,0 (22 ; 93)	67,0 (25 ; 94)	67,0 (22 ; 94)
Groupe d'âge, n (%)			
≤ 50 ans	208 (8,8)	188 (7,9)	396 (8,3)
> 50 et ≤ 65 ans	824 (34,7)	810 (34,2)	1 634 (34,4)
> 65 et ≤ 75 ans	825 (34,8)	886 (37,4)	1 711 (36,1)
> 75 ans	516 (21,7)	487 (20,5)	1 003 (21,1)
Sexe, n (%)			
Homme	1 809 (76,2)	1 826 (77,0)	3 635 (76,6)
Délai depuis le diagnostic, n (%)			
0 à 3 mois	80 (3,4)	70 (3,0)	150 (3,2)
3 à 6 mois	179 (7,5)	214 (9,0)	393 (8,3)
6 à 12 mois	272 (11,5)	283 (11,9)	555 (11,7)
1 à 2 ans	320 (13,5)	366 (15,4)	686 (14,5)
2 à 5 ans	578 (24,4)	527 (22,2)	1 105 (23,3)
> 5 ans	944 (39,8)	911 (38,4)	1 855 (39,1)
Antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque			
n (%)	1 124 (47,4)	1 127 (47,5)	2 251 (47,4)
Délai depuis la dernière hospitalisation insuffisance cardiaque, n (%)			
0 à 3 mois	198 (8,3)	170 (7,2)	368 (7,8)
3 à 6 mois	190 (8)	220 (9,3)	410 (8,6)
6 à 12 mois	250 (10,5)	273 (11,5)	523 (11,0)
1 à 2 ans	180 (7,6)	168 (7,1)	348 (7,3)
2 à 5 ans	167 (7)	168 (7,1)	335 (7,1)
> 5 ans	139 (5,9)	128 (5,4)	267 (5,6)
Classification de la NYHA, n (%)			
NYHA II	1 606 (67,7)	1 597 (67,4)	3 203 (67,5)
NYHA III	747 (31,5)	751 (31,7)	1 498 (31,6)
NYHA IV	20 (0,8)	23 (1,0)	43 (0,9)
Fraction d'éjection ventriculaire, %			
Moyenne (écart-type)	31,2 (6,7)	30,9 (6,9)	31,1 (6,8)
Médiane (min ; max)	32 (9 ; 45)	32 (2 ; 40)	32 (2 ; 45)
Pression artérielle, mmHg			
Moyenne (écart-type)	122 (16,3)	121,6 (16,3)	121,8 (16,3)
Médiane (min ; max)	121,3 (79 ; 216)	120,7 (75 ; 206)	121 (75 ; 216)
Fréquence cardiaque, battements/minutes			
Moyenne (écart-type)	71,5 (11,6)	71,5 (11,8)	71,5 (11,7)
Médiane (min ; max)	70,3 (39 ; 142)	70 (36 ; 143)	70 (36 ; 143)
Étiologie principale de l'insuffisance cardiaque, n (%)			
Ischémique	1 316 (55,5)	1 358 (57,3)	2 674 (56,4)
Non ischémique	857 (36,1)	830 (35,0)	1 687 (35,6)
Inconnue	200 (8,4)	183 (7,7)	383 (8,1)

Présence d'une fibrillation auriculaire ou flutter à l'inclusion			
n (%)	569 (24,0)	559 (23,6)	1128 (23,8)
Durée du segment QRS, n (%)			
≥150 ms	546 (23,2)	499 (21,2)	1045 (22,2)
≥130 ms	839 (35,6)	798 (33,8)	1637 (34,7)
NT-proBNP, pg/mL			
Médiane (min ; max)	1428 (58 ; 42 352)	1446 (75 ; 46 832)	1437 (58 ; 46 832)
DFG, ml/min/1,73 m²			
Moyenne (écart-type)	66 (19,6)	65,5 (19,3)	65,8 (19,4)
Médiane (min ; max)	64 (24 ; 137)	64 (26 ; 129)	64 (24 ; 137)
Catégorie du DFG, n (%)			
<30 ml/min/1.73 m ²	13 (0,5)	11 (0,5)	24 (0,5)
30 - < 45 ml/min/1.73 m ²	349 (14,7)	346 (14,6)	695 (14,7)
45 - < 60 ml/min/1.73 m ²	600 (25,3)	607 (25,6)	1207 (25,5)
≥ 60 ml/min/1.73 m ²	1410 (59,4)	1406 (59,3)	2816 (59,4)
Traitements médicamenteux			
Bétabloquant	2 278 (96,0)	2280 (96,2)	4 558 (96,1)
IEC	1 332 (56,1)	1 329 (56,1)	2 661 (56,1)
ARA II	675 (28,4)	632 (26,7)	1307 (27,6)
Association sacubitril/valsartan	250 (10,5)	258 (10,9)	508 (10,7)
Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes	1696 (71,5)	1 674 (70,6)	3 370 (71)
Diurétiques	2 216 (93,4)	2 217 (93,5)	4 433 (93,4)

Source : rapport d'étude clinique

► Exposition au traitement (population de tolérance)

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 16,7 ± 6,4 mois (0 à 28,3 mois). Plus de 90% des patients ont été exposés au moins 6 mois au traitement, avec 80% au moins 12 mois et 48% au moins 18 mois. Seulement 11% ont été exposés au moins 24 mois au traitement.

La durée médiane de suivi a été 18,2 mois (0 à 27,8 mois). Un faible nombre de patients a eu une réduction de la dose à 5 mg : 1,9% dans le groupe dapagliflozine et 1,6% dans le groupe placebo. La raison la plus fréquente a été la survenue d'un événement indésirable.

La proportion de patients ayant eu au moins une interruption temporaire du traitement à l'étude a été de 14,4% dans le groupe dapagliflozine et de 16,7% dans le groupe placebo.

► Arrêts prématurés (population ITT)

Au total, 507 patients (10,7%) ont interrompu prématurément le traitement : 249 patients (10,5%) dans le groupe dapagliflozine et 258 patients (10,9%) dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêt ont été : décision du patient (5,0%), survenue d'événement indésirable (4,7%) et autres causes (0,8%).

► Critère de jugement principal (évalué par un comité d'évaluation indépendant dans la population ITT)

Après un suivi médian de 18 mois, une réduction significative du premier événement du critère combiné, associant décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou visite urgente pour insuffisance cardiaque, 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). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Les résultats ont été similaires dans l'analyse de sensibilité.

Aucune interaction n'a été mise en évidence (p=0,7965) entre les groupes de stratification selon la présence d'un diabète de type 2 à l'inclusion (HR=0,75 [0,63 ; 0,90] chez les patients avec un diabète de type 2 et HR=0,73 [0,60 ; 0,88] chez les patients sans diabète de type 2).

Tableau 2. Etude DAPA-HF. Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

Critère	Dapagliflozine N=2 373	Placebo N=2 371
Critère de jugement principal		
Nombre de patients avec un événement, n (%)	386 (16,3)	502 (21,2)
Incidence pour 100 patients-années	11,6	15,6
Différence dapagliflozine versus placebo	0,74 [0,65 ; 0,85] p<0,0001	
HR [IC95%] p value		
Premier événement du critère de jugement principal, n (%)		
Décès cardiovasculaire	227 (9,6)	273 (11,5)
Hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque	231 (9,7)	318 (13,4)
Visites urgentes pour cause d'insuffisance cardiaque	10 (0,4)	23 (1,0)

Source : Rapport d'étude clinique

► Critères de jugement secondaires prévus dans la procédure hiérarchique (évalués par un comité d'évaluation indépendant dans la population ITT)

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant atteint la significativité statistique sont présentés selon l'ordre hiérarchique des tests dans le tableau 3 ci-dessous.

La supériorité de la dapagliflozine a été démontrée par rapport au placebo sur les 3 premiers critères secondaires hiérarchisés. Aucune différence n'a été démontrée entre les groupes de traitement sur le critère composite de dégradation de la fonction rénale (4^{ème} critère secondaire hiérarchisé). Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique est interrompue et les résultats sur le dernier critère secondaire hiérarchisé (décès toutes causes confondues) ne seront pas présentés.

Les résultats détaillés sur la qualité de vie (3^{ème} critère hiérarchisé) seront décrits dans le chapitre 08.2 Qualité de vie.

Tableau 3. Étude DAPA-HF. Synthèse des résultats sur les critères de jugement secondaires analysés dans la procédure hiérarchique (population ITT)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Dapagliflozine N = 2 373 n (%)	Placebo N = 2 371 n (%)	Différence absolue versus placebo %	Différence relative versus placebo [IC95%] p value
1. Premier événement parmi les décès cardiovasculaire ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque	382 (16,1)	495 (20,9)	4,8%	HR=0,75 [0,65 ; 0,85] p<0,0001
2. Nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaires	567 (23,9)	742 (31,3)	7,4%	RR=0,75 [0,65 ; 0,88] P=0,0002
3. Variation KCCQ-TSS à 8 mois	<i>Cf. Chapitre 08.2 Qualité de vie</i>			WR=1,18 [1,11 ; 1,26] p<0,0001
4. Premier événement du critère composite de dégradation de la fonction rénale (réduction soutenue ≥50% du DFG ou insuffisance rénale terminale ou décès rénal) après un suivi médian de 18 mois	28 (1,2)	39 (1,6)	0,4%	HR=0,71 [0,44 ; 1,16] NS

HR : hazard ratio ; RR : rate ratio ; WR : win ratio.

8.1.2 Etude DEFINE-HF

Référence	DEFINE-HF ¹⁸ (Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with HF with Reduced Ejection Fraction)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02653482
Objectif principal de l'étude	Evaluer les effets précoces de la dapagliflozine par rapport au placebo en termes de biomarqueurs de l'insuffisance cardiaque et de qualité de vie chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.
Type de l'étude	Étude de phase IV, de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo, non stratifiée.
Conduite de l'étude	Etude conduite dans 26 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age > 18 ans ; - Diagnostic établi d'insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II ou III depuis ≥ 16 semaines, - FEVG ≤ 40% (étiologie ischémique ou non ischémique) documentée par imagerie au cours des 24 derniers mois ; - Aucune modification du traitement par diurétique pendant ≥ 1 semaine avant la visite de sélection ou entre la visite de sélection et de randomisation ; - Taux de BNP ≥ 100 pg/mL et/ou taux de NT-proBNP ≥ 400 pg/mL (BNP ≥ 125 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 600 pg/mL ou en cas de fibrillation atriale permanente).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque décompensée (hospitalisation dans les 30 derniers jours) ou insuffisance cardiaque de classe NYHA IV ; - DGF < 30 mL/min/1,73m² ; - Antécédent de diabète de type 1 ; - Hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu, une intervention coronarienne percutanée ou une chirurgie cardiaque dans les 30 derniers jours ; - Thérapie de resynchronisation cardiaque dans les 90 derniers ; - Revascularisation cardiovasculaire planifiée ou chirurgie cardiaque majeure dans les 90 jours suivant la sélection ; - Antécédents d'hypersensibilité à la dapagliflozine ; - Insuffisance cardiaque due à une cardiomyopathie restrictive, une myocardite active, une péricardite constrictive, une valvulopathie sténosée sévère et une cardiomyopathie hypertrophique obstructive ; - Femmes en âge de procréer sans moyen de contraception efficace.
Schéma de l'étude	<p>L'étude se déroulait en plusieurs phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase de sélection (2 semaines) : durant laquelle l'éligibilité des patients était confirmée après évaluation des critères biologiques (NT-proBNP ou BNP, DFG) par le laboratoire central et confirmation de la stabilité clinique des patients. - Phase de randomisation : avant l'administration de la première dose du traitement à l'étude, les patients ont effectué un examen physique, des analyses biologiques, un questionnaire de qualité de vie et un test de marche de 6 minutes. - Phase de traitement (12 semaines) : 4 visites téléphoniques (jour 2, jour 10, semaine 4 et semaine 9) + 2 visites en présentiel (semaines 6 et 12) pour évaluer l'évolution des examens réalisés à la randomisation. - Phase de suivi (1 semaine) : interruption du médicament à l'étude et suivi pendant une semaine supplémentaire pour évaluer la tolérance.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe dapagliflozine</u> : 10 mg de dapagliflozine administrée par voie orale 1 fois par jour + traitement standard ; - <u>Groupe placebo</u> : placebo administré par voie orale 1 fois par jour + traitement standard. <p>Les patients devaient recevoir un traitement standard de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite avec des doses optimales selon les recommandations locales. L'ajustement des doses était autorisé si cliniquement indiqué.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> :</p>

	<p>Pour les patients atteints de diabète de type 2, une diminution de 20% des doses quotidiennes d'insuline ou de sulfamide était proposée pour diminuer le risque d'hypoglycémie.</p>
Critères de jugement principaux	<p><u>Co-critères de jugement principaux :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Différence sur le taux moyen ajusté de NT-proBNP entre les deux groupes de traitement sur 12 semaines ; 2. Proportion de patients avec une augmentation ≥ 5 points du score global résumé du questionnaire KCCQ ou avec une diminution $\geq 20\%$ du taux de NT-proBNP sur 12 semaines. <p>Analyse ITT.</p>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients avec un changement significatif du score KCCQ et du taux de NT-pro BNP à chaque temps ; - Taux moyen de BNP ; - Proportion de patients avec un changement significatif du taux de BNP ; - Variation du test de marche de 6 minutes ; - Variation du poids, de la pression artérielle et de l'HbA1c. <p>En raison de leur caractère exploratoire, les résultats ne sont pas présentés dans cet avis.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 302 pg/mL à 12 semaines sur le premier co-critère principal (taux NT-proBNP moyen ajusté) entre les deux groupes de traitement, - 18% à 12 semaines sur le second co-critère principal (biomarqueurs et qualité de vie) entre les deux groupes de traitement <p>avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 220 patients.</p> <p>Afin de tenir compte de possible sortie d'étude, ce nombre a été évalué à 250 patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité</u></p> <p>Les analyses ont été effectuées dans la population ITT modifiée, avec un risque alpha bilatéral de 5%.</p> <p>Le protocole pré-spécifiait qu'en cas de non-significativité du premier co-critère principal, l'analyse du second co-critère serait considérée comme exploratoire. En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères de jugement secondaires ne sont pas détaillés pour cette étude.</p> <p>L'analyse du premier co-critère principal a été réalisée à l'aide d'un modèle mixte linéaire généralisé, en ajustant sur les valeurs basales de NT-proBNP, sur les antécédents de diabète de type 2, et sur le DFG et l'âge à l'inclusion. L'analyse du second co-critère principal a été réalisée par un modèle de régression logistique, en ajustant sur les valeurs basales de NT-proBNP et de KCCQ, sur les antécédents de diabète de type 2, et sur le DFG et l'âge à l'inclusion.</p> <p><u>Analyse de la tolérance</u></p> <p>L'analyse de la tolérance est à visée descriptive. Un comité des événements cliniques en aveugle a évalué tous les décès, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les visites d'urgence pour insuffisance cardiaque, les IDM, les AVC et les AIT.</p> <p>Les EI d'intérêt particuliers de cette étude étaient : lésion rénale aiguë (doublement de la créatinine sérique), acidocétose diabétique, déplétion volémique, hypoglycémie sévère (glycémie < 54 mg/dL et nécessitant une assistance) et amputation des membres inférieurs.</p> <p><u>Population d'analyse : population ITT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT modifiée : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant au moins une valeur du critère d'évaluation. Cette population a été utilisée pour évaluer les critères d'efficacité. - Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Cette population a été utilisée pour évaluer la tolérance

Résultats

► Effectifs

Au total, 263 patients ont été randomisés : 131 dans le groupe dapagliflozine et 132 dans le groupe placebo. Tous les patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (population de tolérance).

La quasi-totalité des patients ont terminé l'étude (261 patients) ; 2 patients sont décédés au cours de l'étude. Environ 8,7% des patients (23 patients) ont arrêté prématurément le traitement, en raison d'un problème d'approvisionnement du traitement à l'étude (5 patients du groupe dapagliflozine et 1 patient du groupe placebo), de la survenue d'un événement indésirable (4 et 6 patients) et de la décision du patient (2 et 5 patients).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population randomisée)

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (tableau 4). L'âge moyen des patients était de 61,3 ans. La majorité des patients était des hommes (73%) et d'origine caucasienne (55%). Environ 62% des patients avaient un diabète de type 2 et 40% une fibrillation auriculaire à l'inclusion.

La durée moyenne de l'insuffisance cardiaque était de 7,1 ans, et plus de 85% avaient déjà eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque avant l'inclusion. L'étiologie de l'insuffisance cardiaque était ischémique pour 53% des patients. L'insuffisance cardiaque était de classe NYHA II pour 66% et de classe NYHA III pour 34% des patients.

A l'inclusion :

- l'IMC moyen était de 30,6,
- le DFG moyen était de 69 mL/min/1,73 m²,
- le taux médian de NT-proBNP était de 1136 pg/mL,
- la FEVG moyenne était de 26%,
- la fréquence cardiaque moyenne était de 72 bpm
- le score KCCQ-OS moyen était de 67 points.

Concernant le traitement standard de l'insuffisance cardiaque :

- 97% des patients recevaient un bêtabloquant,
- 59% recevaient un IEC ou ARA II,
- 33% recevaient l'association sacubitril/valsartan,
- 61% un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes,
- 86% recevaient un diurétique de l'anse,
- 17% recevaient de l'hydralazine et 17% de la digoxine,
- 62% avaient eu une implantation d'un défibrillateur cardiaque, dont 35% une resynchronisation cardiaque.

Le pourcentage de patients traités par bithérapie ou trithérapie n'était pas indiqué dans la publication.

Tableau 4. Etude DEFINE-HF. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population randomisée)

	Dapagliflozine N = 131	Placebo N = 132
Age, ans		
Moyenne + écart-type	62,2 ± 11,0	60,4 ± 12
Sexe		
Homme, n (%)	95 (72,5)	98 (74,2)
Antécédents médicaux		
Diabète de type 2, n (%)	81 (61,8)	85 (64,4)
Fraction d'éjection, %	27,2 ± 8	25,7 ± 8,2
Maladie cardiaque ischémique, n (%)	70 (53,4)	69 (52,3)
Fibrillation atriale, n (%)	57 (43,5)	49 (37,1)
Antécédent de l'insuffisance cardiaque		
Délai de l'antécédent d'insuffisance cardiaque (année), moyenne+ écart-type	7,1 ± 5,8	7,2 ± 6,8
Hospitalisation antérieure pour insuffisance cardiaque, n (%)	101 (77,1%)	108 (81,8%)
Délai depuis la dernière hospitalisation pour insuffisance cardiaque (année), moyenne + écart-type	1,4 ± 2,3	1,9 ± 3,1
Traitement de l'insuffisance cardiaque, n (%)		
IEC/ARA II	76 (58)	80 (60,6)
Association sacubitril/valsartan	47 (35,9)	38 (28,8)
Bétabloquant	130 (99,2)	124 (93,9)
Antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes	76 (58)	84 (63,6)
Hydralazine	19 (14,5)	26 (19,7)
Diurétique de l'anse	114 (87,0)	111 (84,1)
Digoxine	25 (19,1)	21 (15,9)
Défibrillateur cardiaque implantable	88 (67,2)	75 (56,8)
Valeurs biologiques et cliniques		
NT-ProBNP (pg/ml), médiane	1136	1136
BNP (pg/ml), médiane	288	242
DFG (ml/min/1,73m ²), moyenne + écart-type	66,9 ± 21,1	71,2 ± 23,1
HbA1c (%), moyenne + écart-type	7,0 ± 1,8	7,3 ± 2,0
Pression artérielle systolique (mmHg), moyenne + écart-type	122,3 ± 20,1	124,8 ± 21,6
Fréquence cardiaque (bpm), moyenne + écart-type	72,2 ± 12,4	71,8 ± 11,3
IMC, médiane	30,7	30,6
Classification de la NYHA, n (%)		
NYHA II	91 (69,5%)	82 (62,1%)
NYHA III	40 (30,5 %)	50 (37,9%)
Qualité de vie		
Score KCCQ-OS, moyenne + écart-type	67,4 ± 22	67 ± 21,1

▮ Critères de jugement principal (population ITT modifié)

Premier co-critère principal

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 : 1133 pg/dL contre 1191 pg/dL (OR ajusté=0,95 ; IC95% [0,84 ; 1,08] ; p=0,43).

Second co-critère principal

L'analyse du premier co-critère principal n'ayant pas atteint la significativité, les résultats du second co-critère principal sont exploratoires et ne sont présentés qu'à titre indicatif : pourcentage de patients ayant présenté une augmentation ≥ 5 points du score de qualité de vie KCCQ-OS³⁰ ou une diminution d'au moins 20% du NT-proBNP.

Ce pourcentage a été de 61,5% dans le groupe dapagliflozine et de 50,4% dans le groupe placebo.

³⁰ Le questionnaire KCCQ est un auto-questionnaire spécifique de l'insuffisance cardiaque. Le score global résumé (KCCQ-OS) mesure les symptômes, les restrictions physiques et sociales, et la qualité de vie au cours des deux semaines précédentes. L'échelle des scores va de 0 à 100 : un haut score représente un meilleur état de santé. Pour le questionnaire KCCQ, une amélioration est considérée comme cliniquement pertinente lorsque celle-ci est ≥ 5 points. Une amélioration ≥ 5 points est considérée comme légère et une amélioration ≥ 15 points comme modérée ou importante.

8.1.3 Comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) : dapagliflozine versus association fixe sacubitril/valsartan

► Méthode

L'objectif de la comparaison indirecte réalisée par le laboratoire (non publiée) 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.

Cette comparaison a été réalisée à partir de l'étude DAPA-HF pour la dapagliflozine et de l'étude PARADIGM-HF pour l'association sacubitril/valsartan, et a utilisé la méthode d'ajustement par appariement pour pondérer le poids des données individuelles des patients de l'étude DAPA-HF pour permettre la comparaison indirecte entre ces deux études.

Les variables identifiées qui nécessitaient un ajustement comprenaient : l'âge, le genre, l'origine, la région, la pression sanguine systolique, la fréquence cardiaque, l'indice de masse corporelle, la créatinine plasmatique, la présence d'une cardiomyopathie ischémique, la FEVG, le dosage des NT-proBNP, la classe fonctionnelle NYHA et l'historique d'hypertension, de diabète, de fibrillation atriale, d'hospitalisation pour cause d'IC, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.

En raison de groupe contrôle non comparable entre les deux études cliniques³¹, un groupe contrôle commun à l'étude PARADIGM-HF a été créé dans l'étude DAPA-HF, correspondant au sous-groupe de patients traités par placebo + IEC + traitement standard (béta-bloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes). Les résultats des 4 sous-populations créées dans l'étude DAPA-HF ont ensuite été comparées à ceux de l'étude PARADIGM-HF (tableau 5).

Tableau 5. MAIC. Sous-groupes créés pour la comparaison indirecte

Sous-groupes	Sous-populations de l'étude DAPA-HF	Population de l'étude PARADIGM-HF
1	dapagliflozine + IEC + traitement standard <i>versus</i> placebo + IEC + traitement standard	sacubitril/valsartan + traitement standard <i>versus</i> énalapril + traitement standard
2	dapagliflozine + ARA II + traitement standard <i>versus</i> placebo + ARA II + traitement standard	
3	dapagliflozine + IEC ou ARA II + traitement standard <i>versus</i> placebo + IEC ou ARA II + traitement standard	
4	dapagliflozine + sacubitril/valsartan + traitement standard <i>versus</i> placebo + IEC + traitement standard	

Les critères de jugement de la MAIC étaient les délais avant la survenue :

- du premier événement du critère composite combinant décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque ;
- d'un décès cardiovasculaire ;
- d'une première hospitalisation à la suite d'une aggravation de l'IC ;
- d'un décès toutes causes confondues.

Les caractéristiques des patients de l'étude DAPA-HF ont été pondérées afin d'équilibrer les caractéristiques entre les deux études.

Aucune analyse n'a été réalisée dans le sous-groupe 4 en raison d'un nombre de patients trop faible après ajustement (250 patients).

³¹ Le groupe contrôle de l'étude DAPA-HF comprenait un placebo + traitement standard de l'insuffisance cardiaque (IEC ou ARA II ou association sacubitril/valsartan + béta-bloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes). Le groupe contrôle de l'étude PARADIGM-HF comprenait : énalapril (IEC) + traitement standard (béta-bloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes).

► Résultats

Caractéristiques des patients

Après ajustement, les effectifs des études ont été réduits d'environ un tiers. Les caractéristiques des patients après ajustement sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. MAIC. Principales caractéristiques après ajustement

	PARADIGM-HF	DAPA-HF groupe contrôle commun	DAPA-HF sous-groupe 1	DAPA-HF sous-groupe 2	DAPA-HF sous-groupe 3
Effectif, n					
Avant ajustement	4212	1 329	1 332	674	1 998
Après ajustement		503,2	568,7	227,3	872,6
Age					
moyenne (écart-type)	63,8 (11,3)	63,8 (11,3)	63,8 (11,3)	63,8 (11,3)	63,8 (11,3)
Sexe féminin (%)	22,6	22,6	22,6	22,6	22,6
IMC moyen (écart-type)	28,2 (5,5)	27,3 (5,5)	27,6 (5,9)	28,8 (5,8)	28,0 (5,9)
Etiologie ischémique (%)	60,1	60,1	60,1	60,1	60,1
FEVG moyenne (écart-type)	29,4 (6,3)	29,4 (6,3)	29,4 (6,3)	29,4 (6,3)	29,4 (6,3)
Taux médian NT-proBNP	1,594	1,595	1,595	1,603	1,595
NYHA classe III (%)	24,9	24,9	24,9	24,9	24,9
NYHA classe IV (%)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Hypertension (%)	70,5	70,5	70,5	70,5	70,5
Diabète (%)	34,6	34,6	34,6	34,6	34,6
Fibrillation atriale (%)	37,4	37,4	37,4	37,4	37,4
Antécédent d'hospitalisation insuffisance cardiaque (%)	63,3	63,3	63,3	63,3	63,3
IDM (%)	43,1	43,1	43,1	43,1	43,1
AVC (%)	8,8	8,8	8,8	8,8	8,8
Fréquence cardiaque (bpm), moyenne(écart-type)	73 (12)	73 (12)	73 (12)	73 (12)	73 (12)

Résultats sur les critères d'évaluation d'efficacité

Après ajustement par appariement sur le groupe contrôle de l'étude PARADIGM-HF, et considérant les limites méthodologiques d'une telle analyse, la comparaison indirecte n'a pas suggéré de différence entre les 3 sous-groupes de DAPA-HF et la population de PARADIGM-HF sur les 4 critères d'efficacité (cf. tableau 7).

Tableau 7. MAIC. Résultats sur les critères d'évaluation d'efficacité

Critères d'efficacité après ajustement HR [IC95%]	Sous-groupe 1 DAPA-HF <i>versus</i> PARADIGM-HF	Sous-groupe 2 DAPA-HF <i>versus</i> PARADIGM-HF	Sous-groupe 3 DAPA-HF <i>versus</i> PARADIGM-HF
Premier événement parmi les décès cardiovasculaires ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque	0,91 [0,68 ; 1,21]	0,85 [0,58 ; 1,25]	0,93 [0,71 ; 1,22]
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,93 [0,66 ; 1,32]	0,87 [0,54 ; 1,40]	0,95 [0,69 ; 1,30]
Décès cardiovasculaire	0,93 [0,63 ; 1,36]	0,80 [0,49 ; 1,32]	0,93 [0,64 ; 1,33]
Décès toutes causes confondues	0,92 [0,65 ; 1,31]	0,78 [0,49 ; 1,23]	0,91 [0,65 ; 1,28]

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les 2 études cliniques, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des patients d'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite, à l'aide du questionnaire Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ) :

- L'étude DAPA-HF a évalué la variation du score total des symptômes du questionnaire KCCQ après 8 mois de traitement par rapport aux valeurs basales (3^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- L'étude DEFINE-HF a évalué la variation du score global résumé du questionnaire KCCQ au sein d'un critère composite défini par le pourcentage de patients ayant présenté une augmentation ≥ 5 points du score KCCQ-OS ou une diminution d'au moins 20% du NT-proBNP (second co-critère principal). Considérant la nature exploratoire du résultat de ce critère (voir Chapitre 08.1.2) et des difficultés à interpréter le résultat de qualité de vie au sein du critère composite, aucune conclusion ne peut en être tirée.

Le questionnaire KCCQ³² est un auto-questionnaire spécifique de l'insuffisance cardiaque qui mesure les symptômes liés à l'insuffisance cardiaque (fréquence, sévérité, évolutions récentes), les restrictions physiques et sociales, et la qualité de vie au cours des deux semaines précédentes. Il se décline en plusieurs scores :

- Le score total des symptômes (KCCQ-TSS), qui mesure la fréquence et la sévérité des symptômes (incluant la fatigue, les œdèmes périphériques, la dyspnée et l'orthopnée).
- Le score clinique résumé (KCCQ-CSS) qui mesure les restrictions physiques et les symptômes,
- Le score global résumé (KCCQ-OS) qui mesure les symptômes, les restrictions physiques et sociales, et la qualité de vie.

L'échelle des scores va de 0 à 100 : un haut score représente une meilleure qualité de vie. Pour le questionnaire KCCQ, une amélioration est considérée comme cliniquement pertinente lorsque celle-ci est ≥ 5 points. Une amélioration ≥ 5 points est considérée comme légère et une amélioration ≥ 15 points comme modérée ou importante.

► Etude DAPA-HF³³

Le score KCCQ-TSS moyen était à l'inclusion de 73,15 dans le groupe dapagliflozine et de 74,09 dans le groupe placebo.

Après 8 mois de traitement, une amélioration significative du score KCCQ-TSS a été observée dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo : +6,11 versus +3,30 points, soit une différence absolue de +2,8 points (win ratio²⁹=1,18 ; IC95% [1,11 ; 1,26] ; $p < 0,0001$).

La proportion de patients ayant présenté une amélioration ≥ 5 points a été de 57,4% dans le groupe dapagliflozine et de 50,0% dans le groupe placebo. A l'inverse, la proportion de patients ayant présenté une détérioration ≥ 5 points a été de 25,1% dans le groupe dapagliflozine et de 33,1% dans le groupe placebo.

Tableau 8. Etude DAPA-HF. Variation du KCCQ-TSS après 8 mois de traitement (population ITT)

Score KCCQ-TSS	Dapagliflozine N= 2373	Placebo N= 2371
A l'inclusion		
n (%)	2 234 (94,1)	2 209 (93,2)
Moyenne (écart-type)	73,15 (22,2)	74,09 (21,31)
Après 8 mois		
n (%)	1 998 (84,2)	1 957 (92,5)
Moyenne (écart-type)	80,41 (19,72)	78,12 (20,71)

³² Green CP et al. Development and Evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A New Health Status Measure for Heart Failure. JACC.2020 ; 35 : 1245–55.

³³ Kosiborod MN et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.2019

Variation du score		
Moyenne (écart-type)	6,11 (18,65)	3,30 (19,24)
Différence dapagliflozine versus placebo		
Absolue [IC95%]	+ 2,8 [1,6 ; 4,0]	
Win ratio [IC95%]	1,18 [1,11 ; 1,26]	
P value	<0,0001	

Source : rapport d'étude clinique

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude DAPA-HF

Un total de 4 736 patients a reçu au moins une dose de traitement à l'étude et a été inclus dans la population de tolérance : 2 368 patients dans le groupe dapagliflozine et 2 368 patients dans le groupe placebo.

Un événement indésirable (EI) grave a été rapporté par 38% des patients au cours de la période de traitement, avec une proportion plus faible dans le groupe dapagliflozine. Les EI graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients) 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).

Près de 4,8% des patients ont rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les EI les plus fréquents ($\geq 0,2\%$ des patients) ont été : l'insuffisance cardiaque (0,7% sous dapagliflozine contre 0,6% sous placebo), les sensations vertigineuses (0,2% dans chaque groupe) et l'hypotension (0,2% dans chaque groupe). Le pourcentage de patients avec un EI ayant entraîné une réduction de la dose a été légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine (1,8% dans le groupe dapagliflozine contre 1,1% dans le groupe placebo).

La proportion de patients ayant un EI considéré comme lié au traitement a été plus élevée dans le groupe dapagliflozine (10,3%) que dans le groupe placebo (8,4%).

Environ 13% des patients sont décédés au cours de l'étude, avec un pourcentage légèrement plus faible dans le groupe dapagliflozine. Les causes les plus fréquemment rapportées ($\geq 0,5\%$ des patients) ont été : insuffisance cardiaque (2,2% contre 3,2%), décès (2% dans chaque groupe), mort subite (0,8% contre 0,4%), mort subite cardiaque (0,8% contre 1,1%), insuffisance cardiaque aigue (0,5% dans chaque groupe).

Aucun cas de gangrène de Fournier n'a été rapporté dans le groupe dapagliflozine contre un cas dans le groupe placebo.

Tableau 9. Etude DAPA-HF. Evénements indésirables (population de tolérance)

Evènement indésirable	Période sous traitement ³⁴		Période de l'étude ³⁵	
	Dapagliflozine N=2 368 n (%)	Placebo N= 2 368 n (%)	Dapagliflozine N=2 368 n (%)	Placebo N= 2 368 n (%)
El ayant conduit à une réduction de dose	43 (1,8)	25 (1,1)	43 (1,8)	25 (1,1)
El conduisant à une interruption de dose	284 (12,0)	349 (14,7)	284 (12,0)	349 (14,7)
El ayant conduit à l'arrêt du traitement	111 (4,7)	116 (4,9)	111 (4,7)	116 (4,9)
El considérés comme liés au traitement	244 (10,3)	198 (8,4)	244 (10,3)	198 (8,4)
El graves	846 (35,7)	951 (40,2)	895 (37,8)	994 (42,0)
Décès	227 (9,6)	250 (10,6)	286 (12,1)	333 (14,1)
El d'intérêt particulier				

³⁴ EI survenant entre la première dose et la dernière dose de traitement ± 30 jours.

³⁵ EI survenant après la première dose, que le patient ait été ou non traité par le traitement à l'étude au moment de l'événement.

Evènement indésirable	Période sous traitement ³⁴		Période de l'étude ³⁵	
	Dapagliflozine N=2 368 n (%)	Placebo N= 2 368 n (%)	Dapagliflozine N=2 368 n (%)	Placebo N= 2 368 n (%)
Hypoglycémie sévère ³⁶	4 (0,2)	4 (0,2)	4 (0,2)	4 (0,2)
Déplétion volémique	170 (7,2)	153 (6,5)	178 (7,5)	162 (6,8)
EI rénal	141 (6,0)	158 (6,7)	153 (6,5)	170 (7,2)
Fracture	48 (2,0)	47 (2,0)	49 (2,1)	50 (2,1)
Amputation	11 (0,5)	11 (0,5)	13 (0,5)	12 (0,5)
Acidocétose diabétique probable ou confirmée	3 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)
Infection génitale	1 (0,0)	0 (0,0)	1(0,0)	0 (0,0)

Evénements indésirables d'intérêt particulier

Hypoglycémies sévères

La fréquence de survenue d'une hypoglycémie sévère a été similaire entre les deux groupes de traitement. Ces patients avaient tous un diabète de type 2 à l'inclusion. L'EI a été grave pour un patient du groupe placebo.

Déplétion volémique

La fréquence de survenue d'une déplétion volémique a été légèrement plus élevée dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo : 7,2% contre 6,5%. A l'inverse, l'EI a été grave pour une plus faible proportion de patients du groupe dapagliflozine : 1,0% contre 1,6%. L'EI a été considéré comme lié au traitement chez environ 2,5% des patients. Tous les patients concernés par ces événements avaient un diabète de type 2 à l'inclusion. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été l'hypotension, la déshydratation et l'hypovolémie.

EI rénal

La fréquence de survenue d'un événement indésirable rénal a été similaire entre les deux groupes de traitement. L'EI a été grave chez 1,4% des patients du groupe dapagliflozine et chez 2,4% des patients du groupe placebo, conduisant au décès chez respectivement 4 et 1 patients. L'EI a été considéré comme lié au traitement chez 1,3% des patients.

Fractures

La fréquence de survenue de fractures similaires entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude.

Amputation

Le pourcentage de patients ayant subi au moins une amputation chirurgicale au cours de l'étude a été similaire entre les groupes de traitement (0,5%). Toutes les amputations ont concerné les membres inférieurs. La principale cause de l'amputation a été l'infection (0,4%).

EI entraînant un risque d'amputation des membres inférieurs

Le pourcentage de patients ayant eu un EI entraînant un risque d'amputation au cours l'étude a été légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo : 6,5% contre 5,1%. Parmi ces patients, 8 patients dans le groupe dapagliflozine (0,3%) et 3 dans le groupe placebo (0,1%) ont subi des amputations ultérieures.

Acidocétose diabétique

Au total, 19 patients (0,4%) ont eu un événement potentiel d'acidocétose diabétique ; tous étaient atteints de diabète à l'inclusion. Aucun patient n'a rapporté d'événement probable d'acidocétose diabétique, et 3 patients ont rapporté un événement confirmé d'acidocétose diabétique, tous traités par dapagliflozine. Tous ces événements ont été graves, et un a entraîné le décès du patient (coma hyperglycémique acidocétosique diabétique).

³⁶ EI avec les critères suivants confirmés par l'investigateur : symptômes d'une altération grave de la conscience ou du comportement ; besoin d'une assistance externe ; traitement de l'hypoglycémie ; récupération rapide des symptômes aigus.

8.3.1.2 Etude DEFINE-HF

Les 263 patients randomisés ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

Au total, 85 événements indésirables (EI) ont été rapportés dans le groupe dapagliflozine et 82 dans le groupe placebo. La fréquence des EI liés au traitement et des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été globalement similaire entre les deux groupes de traitement (tableau 10).

La fréquence des EI graves a été légèrement plus élevée dans le groupe dapagliflozine.

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).

Une déplétion volémique a été rapportée plus fréquemment sous dapagliflozine que sous placebo.

La fréquence des hypoglycémies sévères et des lésions rénales aiguës a été similaire entre les deux groupes de traitement. Les 2 événements sont survenus chez des patients atteints de diabète de type 2. Aucun événement d'acidocétose diabétique ou d'amputation des membres inférieurs n'a été rapporté durant l'étude.

Quatre patients du groupe placebo ont rapporté un infarctus du myocarde non fatal et 1 patient un AVC, contre aucun dans le groupe dapagliflozine. Deux patients du groupe dapagliflozine ont rapporté un AIT contre aucun du groupe placebo.

Tableau 10. Etude DEFINE-HF. Evénements indésirables (population de tolérance)

Evénement indésirable	Dapagliflozine N= 131 n (%)	Placebo N= 132 n (%)
EI lié au traitement	3 (2,3)	3 (2,3)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	11 (8,4)	12 (9,1)
EI grave	30 (22,9)	24 (18,2)
Décès	1 (0,8)	1 (0,8)
EI d'intérêt particulier		
Insuffisance rénale aiguë	1 (0,8)	1 (0,8)
Acidocétose diabétique	0 (0,0)	0 (0,0)
Déplétion volémique	12 (9,2)	7 (5,3)
Hypoglycémie sévère	1 (0,8)	1 (0,8)
Amputation des membres inférieurs	0 (0,0)	0 (0,0)

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de FORXIGA (dapagliflozine) (version 19 de décembre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Infections urinaires - Altération de la fonction rénale - Acidocétose diabétique incluant des événements de présentation atypique
Risques importants potentiels	- Lésions hépatiques - Cancer de la vessie - Cancer du sein - Cancer de la prostate
Informations manquantes	Sans objet

Le PGR prévoit des mesures additionnelles de minimisation du risque d'acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète de type 1 traités par la dapagliflozine par la mise en œuvre d'un

programme éducatif (outils pédagogiques spécifiques, un schéma de mise en œuvre et une stratégie d'évaluation). Des activités supplémentaires de pharmacovigilance sont, de plus, en cours ou prévues avec la dapagliflozine :

- Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'efficacité des mesures supplémentaires sur le risque d'acidocétose diabétique en Europe (étude prévue) ;
- Une étude de modèles non cliniques visant à analyser les adaptations métaboliques (glucose, lipolyse et cétogenèse) après le sevrage de l'insuline chez les sujets atteints de diabète sucré et d'un déficit en insuline endogène absolu ou relatif (en cours) ;
- Une étude observationnelle évaluant l'incidence des complications sévères des infections urinaires (en cours) ;
- Une étude observationnelle évaluant le risque de lésions hépatiques aiguës (en cours) ;
- Une étude observationnelle évaluant le risque de lésion rénale aiguë (en cours) ;
- Une étude observationnelle évaluant le risque de cancer du sein et de la vessie (en cours).

8.3.3 Données issues des PSUR

Un nouveau PSUR a été fourni par le laboratoire depuis la dernière réévaluation de FORXIGA (dapagliflozine) par la Commission de la Transparence en novembre 2020³⁷ dans l'indication du diabète de type 2.

► Rappel des données issues des PSUR dans l'avis de réévaluation de 2020

« Durant la période couverte par le PSUR 5 (5 octobre 2014 au 4 octobre 2015), le PRAC de l'EMA a engagé l'évaluation européenne de l'impact du risque d'acidocétose diabétique sur le rapport bénéfice/risque des iSGLT2 et de leur association à la metformine. En effet, des cas graves d'acidocétose diabétique, pouvant engager le pronostic vital, issus de la notification spontanée ou de publications, ont été rapportés avec la canagliflozine, la dapagliflozine ou l'empagliflozine. L'analyse des cas a révélé parfois un profil atypique de survenue, avec la présence de glycémies seulement modérément élevées.

Durant la période couverte par le PSUR 6 (5 octobre 2015 au 4 octobre 2016), suite à l'examen de toutes les données disponibles sur le risque d'acidocétose diabétique avec les inhibiteurs du SGLT-2, le PRAC a émis le 12 février 2016 un certain nombre de recommandations sur l'identification de symptômes non spécifiques en lien avec un risque d'acidocétose diabétique, sur les mesures à prendre chez les patients avec une suspicion ou un diagnostic d'acidocétose diabétique. Les RCP et les informations figurant dans la notice à l'intention des patients des iSGLT2 ont été actualisées en conséquence. Une lettre d'information destinée aux professionnels de santé a été distribuée dans les pays où les iSGLT2 étaient commercialisés.

Durant la période couverte par le PSUR 8 (5 octobre 2017 au 4 octobre 2018), des échanges ont eu lieu entre les autorités réglementaires (FDA/EMA) et les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des spécialités iSGLT2 concernant une possible relation de causalité entre les iSGLT2 et la survenue de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) à la suite de notifications de pharmacovigilance après leur mise sur le marché. A la date de clôture de ce PBRER, des discussions entre les laboratoires et les Autorités réglementaires se poursuivaient afin d'assurer l'implémentation de ces recommandations.

Durant la période couverte par le PSUR 9 (5 octobre 2018 au 4 octobre 2019) et pour donner suite aux recommandations du PRAC de 2018, une mise à jour des Mentions Légales de FORXIGA (dapagliflozine) a été soumise le 1^{er} février 2019 à l'EMA afin d'inclure la survenue de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) comme effet indésirable avec une fréquence mentionnée comme « très rare ». Parallèlement, une lettre d'information concernant le risque de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante du périnée) lors de la prise de iSGLT2 a été diffusée aux professionnels de santé en janvier 2019. Durant la période couverte par ce PSUR et pour donner suite à une demande du PRAC, le laboratoire a également mis à jour la section 4.4 « Mises en garde spéciales

et précautions d'emploi » des Mentions Légales le 19 novembre 2019 afin de mentionner le risque d'acidocétose chez les patients hospitalisés pour une intervention chirurgicale. »

► **Nouvelles données issues des PSUR**

Durant la période couverte par le dernier PBRE (5 octobre 2019 au 4 octobre 2020), l'exposition à la dapagliflozine a été estimée à 3 854 513 patients-années (775 988 patients-années en Europe). La dapagliflozine a été approuvée en mai 2020 aux États-Unis dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, et est à ce jour approuvée dans cette indication dans 9 pays.

Aucun signal de tolérance n'a été détecté et aucune mesure de minimisation des risques n'a été prise au cours de cette période.

Plusieurs événements ont fait l'objet d'une évaluation à la demande d'autorités sanitaires : « risque de cholécystite » (demande de l'Arabie Saoudite), « effet indésirable cutané sévère » (demande du PRAC) et « erreur médicamenteuse » (demande du PRAC). Aucune action n'a été prise après évaluation.

La FDA a ouvert un signal de sécurité fin octobre 2020 sur le risque d'acidocétose diabétique avec la classe des inhibiteurs du SGLT2 chez les patients atteints d'un diabète de type 1³⁸, et l'a classé comme risque potentiel. Une évaluation de ce signal a été effectuée au cours de la période du PBRE et n'a pas entraîné de modification de l'information de référence.

8.3.4 Données issues du RCP

► **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

« Insuffisance cardiaque

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (étude DAPA-HF), 2 368 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 368 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 18 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 ou non diabétiques et des patients avec un DFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m². Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. »

« Description de certains effets indésirables

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

[...]

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.

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. [...]

Hypoglycémie

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

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 diabète de type 2.

Déplétion volémique

[...]

³⁸ La dapagliflozine n'est à ce jour pas approuvée chez les patients atteints de diabète de type 1 aux États-Unis.

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.

Acidocétose diabétique dans le diabète de type 2

[...]

Dans l'étude DAPA-HF, des événements de type acidocétose diabétique (ACD) ont été rapportés chez 3 patients atteints de diabète de type 2 dans le groupe dapagliflozine et aucun dans le groupe placebo.

Infections des voies urinaires

[...]

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.

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'étude DAPA-HF, le DFGe a diminué au fil du temps dans le groupe dapagliflozine et le groupe placebo. La diminution initiale du DFGe 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. »

08.4 Résumé & discussion

La spécialité FORXIGA (dapagliflozine) est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), qui a obtenu, en novembre 2020, l'autorisation d'étendre son AMM dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

La demande d'inscription de FORXIGA (dapagliflozine) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite repose 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.

► Efficacité (dont qualité de vie)

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 ≤ 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). A 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] ; $p<0,0001$).

Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement sur le 4^{ème} critère hiérarchisé, correspondant au premier événement parmi les critères composites de dégradation de la fonction rénale (baisse soutenue du DFG $\geq 50\%$, maladie rénale terminale (DFG soutenue <15 mL/min/1,73 m² ou réalisation d'une dialyse chronique ou transplantation rénale) ou décès rénal) : 1,2% dans le groupe dapagliflozine versus 1,6% dans le groupe placebo (HR=0,71 ; IC95% [0,44 ; 1,16] ; NS).

En raison de l'interruption de la procédure hiérarchisée, aucun résultat robuste ne peut être tiré sur le délai de survenue des décès toutes causes confondues (5^{ème} critère hiérarchisé).

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.

A 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.

► Tolérance

D'après le RCP de FORXIGA (dapagliflozine), le profil de tolérance de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a été cohérent avec celui déjà connu.

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 aiguë (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.

► Discussion

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 + bêtabloquant + 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 bétabloquant 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 Fournier².

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.

Compte tenu des données disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de FORXIGA (dapagliflozine) sur les événements cardiovasculaires (critères composites de morbi-mortalité combinant décès cardiovasculaires, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ± visite urgente pour insuffisance cardiaque) et sur la qualité de vie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection réduite, en association à un traitement standard optimisé, sans impact démontré sur la mortalité toutes causes.

FORXIGA (dapagliflozine) a un potentiel impact sur l'organisation des soins du fait de la réduction des hospitalisations ou visites urgentes pour insuffisance cardiaque.

En conséquence, FORXIGA (dapagliflozine) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
DETERMINE-reduced	Etude comparant la dapagliflozine <i>versus</i> placebo, sur la capacité d'exercice chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II-IV avec une fraction d'éjection réduite.	Résultats prévus pour Q1 2021

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Insuffisance rénale chronique		
DAPA-CKD	Etude comparant la dapagliflozine <i>versus</i> placebo, en termes de morbi-mortalité chez des patients insuffisants rénaux chronique (diabétique ou non).	Etude terminée Soumission EMA fin 2020
Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée		
DELIVER	Etude comparant la dapagliflozine <i>versus</i> placebo, en association à un traitement de référence, en termes de morbi-mortalité chez des patients insuffisants cardiaque à fraction d'éjection préservée.	Résultats prévus pour Q3 2021
DETERMINE-preserved	Etude comparant la dapagliflozine <i>versus</i> placebo sur la qualité de vie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II-IV avec fraction d'éjection préservée (FEVG > 40%).	Résultats prévus pour Q1 2021

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque 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 ;
- réduire la mortalité.

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

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'intolérance ou de contre-indications aux IEC ;
- un bêtabloquant uniquement chez les patients cliniquement stables³⁹ ;
- +/- un diurétique (de l'anse ou thiazidique) en cas de symptômes et signes de congestion.

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

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

A noter que de nouvelles recommandations sont en cours d'élaboration mais non disponibles à la date de cet avis.

³⁹ Un patient peut être considéré comme stabilisé par son traitement lorsque les symptômes et les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque sont inchangés depuis plus d'un mois.

Place de FORXIGA (dapagliflozine) dans la stratégie thérapeutique :

▶ Dans le périmètre du remboursement

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

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

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

Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque, faute de donnée⁴⁰, FORXIGA (dapagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

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

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

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

Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020⁴¹.

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

Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque⁴², faute de donnée, FORXIGA (dapagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

⁴⁰ 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).

⁴¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA du 18 novembre 2020.

⁴² 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).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite est une maladie qui peut évoluer vers des stades plus avancés et engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

► La spécialité FORXIGA (dapagliflozine) est un médicament à visée préventive des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite.

► Compte tenu :

- de la supériorité démontrée versus placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critère combinant décès cardiovasculaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, +/- visite urgente pour insuffisance cardiaque) et sur la qualité de vie, uniquement chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) restant symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré un traitement standard optimisé, incluant l'association sacubitril valsartan (ENTRESTO) ;
- du profil de tolérance de la dapagliflozine,

le rapport efficacité/effets indésirables de la dapagliflozine est important dans cette population.

Chez les autres patients⁴², le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en l'absence de données permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de FORXIGA (dapagliflozine).

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique 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 un traitement standard optimisé. Chez les autres patients, les alternatives existantes sont décrites dans le Chapitre 05.

► Dans la stratégie médicamenteuse, FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) est un traitement de recours qui peut être proposée en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.

Dans les autres situations⁴², faute de donnée clinique, FORXIGA (dapagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la forte prévalence de l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement standard optimisé,
- de la réponse supplémentaire au besoin identifié du fait de :
 - son impact supplémentaire démontré, en association à un traitement standard optimisé, sur les événements cardiovasculaires (critères combinant décès cardiovasculaires, hospitalisation pour insuffisance cardiaque \pm visite urgente pour insuffisance cardiaque) et sur la qualité de vie, malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité toutes causes (analyse exploratoire en raison de l'interruption de la procédure hiérarchisée),

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la sous-population de l'indication « en traitement de recours, en ajout au 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 » et aux posologies de l'AMM.

Elle donne un avis défavorable à l'inscription dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque ».

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans l'étude DAPA-HF de la supériorité de la dapagliflozine en association à un traitement standard optimisé par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de :
 - réduction du nombre d'événements cardiovasculaires, critère cliniquement pertinent combinant hospitalisation pour insuffisance cardiaque, décès cardiovasculaires et visites urgentes pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente ($HR=0,74$; $IC95\% [0,65 ; 0,85]$; $p<0,0001$),
 - amélioration de la qualité de vie particulièrement altérée dans cette maladie, avec une différence cliniquement pertinente sur le score KCCQ (+2,8 points ; $WR=1,18$; $IC95\% [1,11 ; 1,26]$; $p<0,0001$),
 - du besoin médical non couvert chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement standard optimisé,
- mais au regard de l'absence de données robustes permettant de conclure sur la mortalité toutes causes (5^{ème} critère secondaire hiérarchisé) du fait de l'interruption de la procédure hiérarchisée en amont de ce critère, la Commission considère que l'ajout de FORXIGA (dapagliflozine) à un traitement standard optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (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.

Dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque » (cf. SMR insuffisant) :
Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible de FORXIGA (dapagliflozine) correspond aux patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classes NYHA II-IV) avec une fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) malgré un traitement standard optimisé.

La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Selon une étude réalisée à partir des données de remboursement du SNIIRAM et des données hospitalières qui y sont rattachées, le taux d'insuffisance cardiaque en 2013, standardisé chez les patients âgés de plus de 20 ans était estimé à 1,08 %⁴³. 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 réduite^{44,45,46}, soit 272 530 patients,
- Dans une étude réalisée auprès de cardiologues libéraux français, le pourcentage de patients symptomatiques avec un score NYHA de II à IV était de 87 % après optimisation du traitement chez les patients avec une fraction d'éjection réduite, soit environ 237 100 patients⁴³. Il est à noter que 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 cardiaque⁴⁷.
- Selon l'avis du 11 janvier 2017 de la Commission de la Transparence, l'association valsartan/sacubitril (ENTRESTO) peut être utilisée chez les patients avec insuffisance cardiaque de classe NYHA II ou III avec une FEVG \leq 35% qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.
 - Le pourcentage de patients préalablement traités par IEC (ou sartan en seconde intention) peut être estimé à environ 70% chez des patients ayant déjà été hospitalisés pour insuffisance cardiaque et ayant eu une optimisation de traitement, soit 165 970 patients^{48,49,50,51}.
 - Une étude observationnelle réalisée par le groupe de l'ESC a montré que le traitement par IEC ou sartan serait sous-optimal, avec impossibilité de l'optimiser en raison d'événement indésirable chez 30% des patients⁴⁸.
 - Une étude réalisée à partir des données du SNIIRAM a montré un taux de ré-hospitalisation de 69% dans les deux années qui suivaient une première

⁴³ 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

⁴⁴ Cohen Solal A1, Leurs I, Assyag P et al. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: the FUTURE survey. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:355-65.

⁴⁵ Y. Juilliere, C. Suty-Selton, E. Riant, et al. Prescription of cardiovascular drugs in the French ODIN cohort of heart failure patients according to age and type of chronic heart failure. Arch Cardiovasc Dis 2014;107:21–32

⁴⁶ J.G.F. Cleland, K. Swedberg, F. Follath, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24 : 442–463.

⁴⁷ Juillière Y, Jourdain P, Roncalli J, et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. Int J Cardiol 2013 168:388-95.

⁴⁸ Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2013;15:1173-84.

⁴⁹ Guide du parcours de soin ; « Insuffisance cardiaque », HAS juillet 2014

⁵⁰ Hunt S, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53:e1-e90.

⁵¹ Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29:2388-442.

hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec un diagnostic principal d'insuffisance cardiaque pour 24,5% (lors de la première réadmission)⁵².

L'étude réalisée sur le SNIIRAM⁵² a été effectuée avant que ENTRESTO (association sacubitril/valsartan) ne soit disponible.

A titre indicatif, d'après une analyse sur les données de remboursement en ville du DCIRS de 2019, le nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance de l'association sacubitril/valsartan (ENTRESTO) a été de 63 250.

La fraction des patients restant symptomatiques malgré l'optimisation du traitement standard⁵³ n'est à ce jour pas connue.

Ainsi, la population cible de FORXIGA (dapagliflozine) peut être estimée à un maximum de 116 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Dans la mesure où la Commission recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation, de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement, le conditionnement en boîte de 28 comprimés n'est pas adapté.

Le conditionnement en boîte de 30 est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Dans l'étude DAPA-HF, réalisée chez des patients insuffisants cardiaques, 43,5% des patients avaient un diabète de type 2 associé.

La Commission rappelle que le profil de tolérance de FORXIGA (dapagliflozine) implique chez les patients diabétiques de type 2 des mises en garde relatives au risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT2 de survenue de gangrène de Fournier².

⁵² Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C et al. Arch Cardiovasc Dis. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study 2014;107:158-68.

⁵³ Le traitement standard 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.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 3 février 2021 Date d'examen : 3 mars 2021 Date d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé plaquette thermoformée aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 266 498 0 7) 30 plaquettes thermoformées aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 266 499 7 5)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisé) : 12 novembre 2012 Date extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque : 3 novembre 2020 FORXIGA fait l'objet d'un PGR européen (cf. partie 08.3 Tolérance).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, endocrinologie, diabétologie, nutrition ou en médecine interne. Renouvellement non restreint
Code ATC	A10BK01 Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire