

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dapagliflozine
FORXIGA 10 mg

Comprimé pelliculé

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 13 octobre 2021

- Néphrologie
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans le traitement de la maladie rénale chronique chez l'adulte :

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication) ;
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites : IEC ou sartans.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indications	3
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	6
4.3 Mise en œuvre du traitement	10
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5. Conclusions de la Commission	22
6. Recommandation de la Commission	23
7. Informations administratives et réglementaires	23

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés (dapagliflozine), en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, dans le traitement de la maladie rénale chronique chez l'adulte :

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication) ;
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites : IEC ou sartans.

L'ANSM a octroyé une ATU de cohorte en date du 25 juin 2021 dans cette indication.

Le médicament FORXIGA (dapagliflozine) a obtenu une AMM dans l'indication « chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique » le 5 août 2021. La demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM est donc plus restreinte que l'indication de l'AMM.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement de la maladie rénale chronique chez l'adulte :

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication) ;
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites : IEC ou sartans.
 - L'indication de l'AMM de FORXIGA (dapagliflozine), à savoir « chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique » est plus large que l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce.

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

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 du RCP 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.

Maladie rénale chronique

Chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique, en dehors de la situation clinique sollicitée pour l'accès précoce.

3. Posologie et mode d'administration

Maladie rénale chronique

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

Dans l'étude DAPA-CKD, la dapagliflozine a été administrée en association avec d'autres traitements de la maladie rénale chronique (voir rubrique 5.1 du RCP).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale.

En raison de l'expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG < 25 mL/min.

Chez les patients diabétiques, l'efficacité glycémique de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, si le DFG diminue au-dessous de 45 mL/min, un traitement hypoglycémiant supplémentaire doit être envisagé chez les patients diabétiques si un contrôle glycémique complémentaire est nécessaire (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP). [...]

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de FORXIGA (dapagliflozine) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Selon le guide parcours de soins de la HAS¹, la maladie rénale chronique (MRC) correspond à une réduction de la fonction des reins, qui ne filtrent plus correctement le sang et comprend 5 stades :

Stade	DFGe (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté

¹ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. 2012.

2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

*avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs)

La MRC est considérée comme évolutive donc à risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale en cas¹ :

- de déclin annuel rapide du DFG est rapide (≥ 5 ml/min/1,73m² /an)
- de présence d'albuminurie
- de pression artérielle non contrôlée.

Le risque d'évolution vers le stade terminal nécessitant la dialyse ou une greffe rénale est faible dans l'absolu, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) étant de l'ordre de 1 pour 1 000.

L'objectif de la prise en charge repose donc sur un ralentissement de l'évolution de la maladie. Trois facteurs aggravent la protéinurie et contribuent à la dégradation de la fonction rénale : l'hyperglycémie, l'HTA et le tabac.

Les étiologies de la MRC sont multiples et de nature vasculaire, hypertensive ou diabétique dans la majorité des cas².

En France, le nombre de personnes ayant une maladie rénale chronique (MRC) peut être estimé à près de 5,7 millions³. La MRC atteint principalement les patients âgés de plus de 60 ans et le diabète de type 2 (DT2) est la comorbidité la plus fréquente chez les patients ayant une MRC (43% des patients en IRC ont un DT2)².

La MRC est caractérisée par une mortalité élevée et par une morbidité liée aux atteintes fonctionnelles multi-organiques et notamment cardiovasculaires qu'elle entraîne. Les patients ayant une MRC ont un risque élevé de décès prématuré^{4,5}.

En dehors des complications cardiovasculaires, et dans les stades les plus avancés de la MRC (c'est à dire à partir du stade 3), les patients peuvent présenter des complications telles que :

- une anémie : normochrome, normocytaire, arégénérative ;
- des troubles phosphocalciques ;
- une acidose métabolique, des troubles hydro-électrolytiques ;
- une dénutrition.

² Stengel, B., Metzger, M., Combe, C., Jacquelinet, C., Briançon, S., Ayav, C. & Massy, Z. A. (2019). Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(2), 277-286.

³ IRDES - Agence de biomédecine 2018, C Le Neindre et al. ATLAS de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. <https://www.irdes.fr/recherche/ouvrages/004-atlas-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france.pdf>

⁴ KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013

⁵ https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/maladie-r%C3%A9nale-chronique/maladie-r%C3%A9nale-chronique?query=insuffisance%20r%C3%A9nale%20chronique#v1054263_fr

La MRC reste longtemps asymptomatique et passe souvent inaperçue. Les premiers symptômes apparaissent surtout aux stades 4 et 5 et sont liés au syndrome urémique (prurit, anorexie, nausées, vomissements). Le risque de progression vers l'IRCT augmente de façon exponentielle avec l'ampleur de la diminution du DFG. En effet, des baisses de 30% et 40% du DFG sont statistiquement et cliniquement associées à la survenue de l'IRCT et la mortalité, indépendamment de la valeur initiale du DFG, de la valeur de l'albuminurie et l'étiologie de la MRC notamment de la présence de diabète⁶.

Au stade d'IRCT, la mortalité et la morbidité de la MRC s'accroissent et la qualité de vie des patients est largement dégradée du fait notamment des traitements de suppléance rénale (greffe et dialyse). La MRC et ses conséquences ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Des études montrent que la qualité de vie diminue dès les stades précoces de la maladie rénale⁷. La maladie a en effet d'importantes conséquences sur les aspects sociaux, la vitalité et la santé mentale en raison de l'impact important de l'annonce du diagnostic et des changements de vie à opérer avec l'évolution de la maladie^{7,8}.

La spécialité FORXIGA (dapaglifozine) est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

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

Les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont recommandés comme traitement de 1^{ère} intention, en privilégiant les IEC qui ont un ratio coût-efficacité plus favorable que les ARA II **l'Erreur ! Signet non défini.** Lorsque les objectifs (réduction de l'albuminurie, normalisation de la pression artérielle) ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'anti-hypertenseurs : bithérapie, puis trithérapie. En cas d'échec, un avis spécialisé néphrologique (ou cardiologique) est recommandé.

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

La canagliflozine (INVOKANA) à la posologie de 100 mg/jour a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie sur un critère de jugement composite comprenant « la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique

⁶ Coresh, Josef, et al. "Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality." *Jama* 311.24 (2014): 2518-2531.

⁷ Cruz et al. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011 Jun ; 66(6) : 991–995

⁸ Bertocchio J-P et al. Divergences (et convergences) de perceptions entre patients et néphrologues de l'impact de l'insuffisance rénale chronique non terminale sur l'élan vital en France : résultats de l'enquête MAEVA. *Néphrologie & Thérapeutique* 2018 ; 14 : 222-230.

terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire » dans l'étude de phase III CREDENCE⁹ évaluée dans l'avis de la Commission du 21 octobre 2020¹⁰. INVOKANA 100 mg (canagliflozine) est utilisé en 1^{ère} intention, après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II) pendant au moins 4 semaines, en association à ce traitement standard.

Dans la mesure où la canagliflozine abaisse la volémie, la surveillance de la fonction rénale est importante, en particulier en cas de coprescription avec un diurétique.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de FORXIGA (dapagliflozine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la maladie rénale chronique chez l'adulte :

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication) ;
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites : IEC ou sartans.

En pratique, le constat d'une insuffisance de contrôle de la maladie doit être fait après au moins 4 semaines d'utilisation d'une dose journalière maximale tolérée stable d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II).

4.2.2.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament ayant l'AMM dans cette indication.

Les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont recommandés comme traitement de 1^{ère} intention de la MRC¹. En cas de néphropathie diabétique, un traitement systématique par agents bloqueurs du système rénine angiotensine est mis en place en présence d'albuminurie (A/C > 3 mg/mmol) ou d'HTA (objectif PAS < 130 mmHg et PAD < 80 mmHg)¹.

La canagliflozine (INVOKANA), indiquée dans le diabète de type 2, a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou sartan.

Dans l'indication sollicitée pour l'autorisation d'accès précoce de FORXIGA (dapagliflozine) limitée à l'association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication) chez les patients insuffisamment contrôlés malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites par IEC ou sartans, la canagliflozine (INVOKANA) est un comparateur cliniquement pertinent dans la MRC du patient diabétique de type 2.

⁹ Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol* 2017.13;46(6):462-472.

¹⁰ SMR important dans le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2, avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II), ASMR III.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
APROVEL (irbesartan) Sanofi-Aventis France et ses génériques	Non	Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur.	3 octobre 2012 (renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
COZAAR (losartan) MSD France et ses génériques	Non	Traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie $\geq 0,5$ g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.	29 juin 2016 (renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
ZESTRIL (lisinopril) AstraZeneca et ses génériques	Non	Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante.	16 mai 2018 (renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
TRIA TEC (ramipril) Sanofi-Aventis France et ses génériques	Non	Traitement de la néphropathie : - Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie. - Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire.	22 juin 2016 (renouvellement d'inscription)	Important	NA	Oui
INVOKANA 100 mg (canagliflozine) Janssen Cilag	Oui	INVOKANA est indiqué dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : En monothérapie quand la metformine est considérée comme étant inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications En complément d'autres médicaments pour le traitement du diabète.	21 octobre 2020 (réévaluation)	Important : Bithérapie : + metformine ou + sulfamide, Trithérapie : + insuline + metformine ou + metformine + sulfamide Traitement des patients atteints de maladie rénale	ASMR IV (bi et trithéra) ASMR III (maladie rénale) dans la prise en charge	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

chronique de
stade 2 ou 3 avec
albuminurie et dia-
bète de type 2, en
association au
traitement stan-
dard

Insuffisant en mo-
nothérapie, en bi-
thérapie : +
insuline

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Le traitement non médicamenteux comporte des mesures d'adaptation du mode de vie (activité physique, régime, arrêt du tabac)¹.

→ Conclusion

Il existe un comparateur cliniquement pertinent à FORXIGA (dapagliflozine), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce chez les patients diabétiques de type 2 : INVOKANA (canagliflozine) recommandé uniquement en cas de diabète de type 2 associé à la MRC et non pris en charge.

4.2.3 Traitements appropriés

La spécialité INVOKANA (canagliflozine) n'est à ce jour pas prise en charge.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Compte tenu du fait que la MRC est caractérisée par une évolution lente et que l'efficacité de la dapagliflozine dans l'étude DAPA-CKD versus placebo n'était pas d'apparition immédiate, la mise en œuvre du traitement peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé du patient.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

FORXIGA (dapagliflozine) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Le besoin est actuellement partiellement couvert en première intention par des IEC, sartans, et en association au traitement standard par IEC ou sartan, par une gliflozine, la canagliflozine qui a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie, mais la spécialité INVOKANA (canagliflozine) n'est pas prise en charge.

FORXIGA, à base d'une gliflozine, la dapagliflozine, représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie rénale chronique,

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication) ;
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;

- insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites : IEC ou sartans.

En pratique, le constat d'une insuffisance de contrôle de la maladie doit être fait après au moins 4 semaines d'utilisation d'une dose journalière maximale tolérée stable d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II).

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

L'évaluation de la dapagliflozine chez les patients atteints de MRC repose sur l'étude de phase III DAPA-CKD¹¹.

Référence	Etude DAPA-CKD ¹¹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03036150
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo en termes de réduction de l'incidence des événements composant le critère composite principal (diminution prolongée ≥ 50 % du DFG, atteinte du stade IRCT, ou décès de cause rénale ou CV) en addition des traitements standard chez des patients présentant un DFG ≥ 25 et ≤ 75 mL/min/1,73 m ² et une albuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire [RAC] ≥ 200 et $\leq 5\ 000$ mg/g).
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité, multicentrique, internationale, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (1 ^{ère} patient inclus) : 02/02/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17/07/2020 Etude conduite dans 386 centres dans 21 pays (pas de patients inclus en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Femme ou homme âge ≥ 18 ans au moment du consentement ; - DFG ≥ 25 et ≤ 75 mL/min/1,73 m² à la visite 1 ; - Augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant la visite 1 et RAC ≥ 200 et $\leq 5\ 000$ mg/g à la visite 1 ; - Traitement stable par IEC ou ARA II pendant au moins 4 semaines avant la visite 1, s'ils ne sont pas contre-indiqués.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Polykystose rénale autosomique dominante ou autosomique récessive, néphrite lupique ou vascularite associée aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ; - Avoir reçu un traitement cytotoxique, un traitement immunosuppresseur ou une autre immunothérapie pour une maladie rénale primaire ou secondaire dans les 6 mois précédant la sélection ; - Antécédent de transplantation d'organe ; - Avoir reçu un traitement comprenant un inhibiteur de SGLT2 dans les 8 semaines précédant la sélection ou antécédent d'intolérance à un inhibiteur de SGLT2 ; - Diabète de type 1 ; - Insuffisance cardiaque congestive de classe IV de la New York Heart Association (NYHA) au moment de la sélection - Antécédent d'infarctus du myocarde, d'angor instable, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire dans les 12 semaines précédant la sélection ;

¹¹ Heerspink HJL et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* (2020) 35: 274–282

	<p>- Revascularisation coronarienne (intervention coronarienne percutanée ou pontage corona-rien) ou réparation/remplacement valvulaire dans les 12 semaines précédant la sélection ou prévision de l'une de ces interventions après la randomisation.</p>
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet
Schéma de l'étude	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) dans l'un des groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dapagliflozine 10 mg une fois/jour ; - placebo. <p>La randomisation a été stratifiée en fonction de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la présence ou l'absence de DT2 à l'inclusion (avec DT2 versus sans DT2) ; - l'albuminurie (RAC >1 000 versus ≤1 000 mg/g). <p>Le DT2 à l'inclusion était défini par un diagnostic établi de DT2 ou par un taux de HbA1c ≥ 6,5 % à la fois à la visite 1 (sélection) et à la visite 2 (randomisation).</p> <p>Cette étude était fondée sur la survenue d'événements. La durée prévue de l'étude était d'environ 45 mois avec une durée moyenne de traitement estimée pour un patient de 33 mois. Les procédures de clôture de l'étude devaient être lancées lorsque le nombre prédéterminé d'événements pour le critère principal était atteint (n = 681).</p> <p>La durée de l'étude pourrait ainsi être modifiée si le taux d'événements ou le taux de randomisation était différent de celui prévu. L'étude pourrait être arrêtée prématurément si un effet clairement bénéfique ou nocif du traitement de l'étude était détecté lors de l'examen par le comité de surveillance des données (data monitoring committee, DMC).</p> <p>Le 26 mars 2020 (au cut-off du 26 février 2020), le DMC a recommandé que l'étude soit arrêtée prématurément en raison du bénéfice important démontré avec la dapagliflozine. La date de fin de l'étude a été fixée au 3 avril 2020.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe dapagliflozine : dapagliflozine 10 mg par voie orale, en 1 prise par jour, en association aux soins standards.</p> <p>Groupe placebo : placebo en association aux soins standards.</p> <p>Modification de la dose : en plus de la dose de dapagliflozine préférée de 10 mg, une dose de 5 mg pouvait être utilisée si cliniquement indiquée. Si la dose était diminuée à 5 mg, elle devait être ramenée à 10 mg ou au placebo équivalent dès que l'état de santé du patient était stable, selon l'avis de l'investigateur.</p> <p>Durée du traitement : la durée prévue de l'étude était d'environ 45 mois avec une durée moyenne de traitement estimée pour un patient de 33 mois.</p> <p>Traitements concomitants :</p> <p>Tous les patients devaient être traités pour les facteurs de risque CV (par exemple, pression artérielle [PA], lipides et traitement antithrombotique), le diabète et les complications de la MRC (par exemple, hyperphosphatémie, hyperparathyroïdie, hyperkaliémie, acidose et anémie rénale).</p> <p>Le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) devait, si possible, être évité au cours de l'étude.</p> <p>La prise en ouvert de gliflozine était interdite.</p> <p>Une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogues d'insuline pouvait être nécessaire pour minimiser le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils étaient utilisés en association avec le médicament à l'étude.</p> <p>Une réduction de l'insuline de 10% à 20% (dose quotidienne totale) et de la sulfonylurée de 25% à 50% et une fréquence accrue de surveillance de la glycémie pouvaient être envisagées chez les patients recevant de l'insuline et/ou un sulfamide hypoglycémiant et avec une HbA1c initiale ≤7% lors de la randomisation.</p>

<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Délai avant la première occurrence d'un des événements composant le critère composite principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution prolongée* $\geq 50\%$ du DFG par rapport à l'inclusion ; - atteinte du stade IRCT, définie par : <ul style="list-style-type: none"> - un DFG maintenu* < 15 mL/min/1,73 m² - ou un traitement chronique** par dialyse, - ou une transplantation rénale ; - décès CV ; - décès de cause rénale***. <p>* Le caractère prolongé/maintenu était affirmé si les valeurs de DFG répondaient aux critères lors de 2 mesures consécutives par le laboratoire central conduites à au moins 28 jours d'intervalle.</p> <p>** Le caractère chronique du traitement par dialyse était affirmé si l'une des conditions suivantes était remplie : le traitement par dialyse était en cours depuis au moins 28 jours, ou le traitement par dialyse avait été arrêté avant le 28^{ème} jour en raison du décès, de l'inefficacité ou du choix du patient d'arrêter la dialyse et la détérioration rénale était jugée irréversible.</p> <p>*** Le décès de cause rénale représente le décès chez le patient qui a besoin de dialyse (progression vers IRCT) et chez qui la dialyse n'est pas initiée (refus patient, fragilité état général...)</p> <p>Le critère principal a été analysé sur la population FAS (Full Analysis Set).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :</p> <p>Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution prolongée $\geq 50\%$ du DFG par rapport à l'inclusion ; - Atteinte du stade IRCT ; - Décès de cause rénale. <p>Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès CV ; - Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC). <p>Délai avant la survenue du décès quelle qu'en soit la cause.</p> <p>L'étude comportait 16 autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés.</p> <p>La qualité de vie était évaluée sur les échelles KDQOL-36 (Kidney disease quality of life-36) et EQ-5D-5L (EuroQol 5-dimensional 5-level questionnaire).</p> <p>Tolérance</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>En supposant un hazard ratio (HR) de 0,78 entre les groupes dapagliflozine et placebo, et avec un risque alpha unilatéral de 2,5%, 681 événements du critère principal fourniraient une puissance statistique de 90% pour le test du critère principal composite.</p> <p>Avec un taux d'événements annuel de 7,5% dans le groupe placebo et une répartition des patients selon un ratio 1:1 entre les groupes dapagliflozine et placebo, il a été estimé qu'un nombre de 4 000 patients permettrait d'obtenir le nombre requis d'événements pour le critère principal composite, sur la base d'une période de sélection prévue de 24 mois et d'une période de suivi moyenne d'environ 33 mois.</p> <p>Il a été estimé qu'environ 10 000 patients dans environ 450 sites d'étude dans environ 20 pays seraient inclus pour atteindre la cible d'environ 4 000 patients randomisés.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Pour l'analyse du critère principal composite, les groupes ont été comparés à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox, stratifié selon les facteurs de stratification de la randomisation (DT2, RAC), et en ajustant selon le DFG à l'inclusion.</p> <p>Les taux d'événements (pour 100 personnes-années), le HR et son intervalle de confiance à 95% (IC95%) et la probabilité (p) ont été rapportés.</p>

	<p>Les estimations de Kaplan-Meier (KM) de l'incidence cumulée à la première occurrence de tout événement composant le critère principal ont été calculées et tracées, pour l'analyse globale et pour les composants individuels.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés selon la même méthode que le critère principal.</p> <p>Une procédure de tests selon un ordre hiérarchique était prédéfinie au protocole pour le critère principal et les 3 premiers critères secondaires. L'erreur de type I a été contrôlée à un niveau unilatéral de 0,025 (seuil de significativité $p=0,05$) pour la multiplicité des tests pour l'évaluation de ces critères.</p> <p>La signification statistique a été évaluée dans l'ordre pré-spécifié. La procédure de test consistait à évaluer les critères selon l'ordre prédéfini. La séquence hiérarchique était interrompue si le test rapportait un résultat non statistiquement significatif ($p > 0,05$).</p> <p>Aucun contrôle de multiplicité n'était prévu pour les autres critères secondaires.</p> <p>Populations d'analyse</p> <p>Population FAS : tous les patients qui ont été randomisés étaient inclus dans la population FAS, indépendamment de leur respect du protocole et de leur participation continue à l'étude. Les patients ont été analysés en fonction du traitement attribué lors de la randomisation, quel que soit le traitement réellement reçu. Les analyses d'efficacité ont été conduites sur la population FAS.</p> <p>Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude ont été inclus dans la population de tolérance. Les patients ont été analysés en fonction du traitement réellement reçu. Pour tous les patients randomisés dans un groupe mais ayant reçu l'autre traitement, le groupe de traitement était affecté comme suit : les patients ayant reçu à la fois le traitement incorrect et le traitement correct étaient affectés au groupe de traitement randomisé ; les patients ayant reçu uniquement le traitement incorrect étaient affectés à ce groupe de traitement. Les analyses de tolérance ont été conduites sur la population de tolérance.</p>
--	---

Résultats :

Effectifs

Un total de 7 517 patients a été recruté et 4 304 patients ont été randomisés (population FAS) : 2 152 dans chaque groupe. La population de tolérance a inclus 2 149 patients dans chaque groupe.

Un total de 583 patients a arrêté le traitement de l'étude : 14,4% ($n=309$) des patients du groupe placebo versus 12,7% ($n=274$) des patients du groupe dapagliflozine. Quinze patients ont arrêté l'étude ($n=10$ sous dapagliflozine, $n=5$ sous placebo).

Un taux de 99,7% des patients ont terminé l'étude : 2 142 (99,5%) patients dans le groupe dapagliflozine versus 2 147 (99,8%) patients dans le groupe placebo. La durée médiane de l'étude jusqu'à la dernière visite a été de 28,5 mois.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion figurent dans le tableau 1.

Dans la population FAS, 66,9% des patients étaient des hommes. L'âge moyen à l'inclusion était de 61,8 ans (ET : 12,1).

À l'inclusion, le DFG moyen était de 43,1 mL/min/1,73 m² (ET : 12,4), le RAC médian était de 949,3 mg/g (min 23 – max 11905) et la PAS moyenne était de 137,1 mmHg (ET 17,4). Au total, 14,5% de la population de l'étude avait un DFG <30 mL/min/1,73 m². Les causes les plus fréquentes de la MRC étaient : la néphropathie diabétique 58,3% ; la néphropathie ischémique/hypertensive 16,0% et la glomérulonéphrite chronique 16,1%.

Un taux de 67,5% des patients avaient un diabète de type 2 et 37,4% des patients avaient des antécédents de maladie cardio-vasculaire.

Au moment de la randomisation, 97% des patients étaient traités par IEC ou ARA II : 31,5% par IEC et 66,7% par ARA II.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS)

	Dapagliflozine 10 mg (N=2 152)	Placebo (N=2 152)	Total (N=4 304)
Age, années			
Moyenne	61,8	61,9	61,8
Ecart-type	12,1	12,1	12,1
Médiane	63,0	64,0	63,0
Minimum – Maximum	23 - 93	18 - 91	18 - 93
Catégories d'âge, n (%)			
≤65 ans	1247 (57,9)	1239 (57,6)	2486 (57,8)
>65 ans	905 (42,1)	913 (42,4)	1818 (42,2)
Sexe			
Homme	1443 (67,1)	1436 (66,7)	2879 (66,9)
Femme	709 (32,9)	716 (33,3)	1425 (33,1)
DFG, mL/min/1,73 m ²			
Moyenne	43,2	43,0	43,1
Ecart-type	12,3	12,4	12,4
Médiane	41,0	42,0	41,0
Minimum – Maximum	19 - 86	20 - 85	19 - 86
Nombre (%) de patients avec un DFG			
<30 mL/min/1,73 m ²	293 (13,6)	331 (15,4)	624 (14,5)
30-<45 mL/min/1,73 m ²	979 (45,5)	919 (42,7)	1898 (44,1)
45-<60 mL/min/1,73 m ²	646 (30,0)	682 (31,7)	1328 (30,9)
≥60 mL/min/1,73 m ²	234 (10,9)	220 (10,2)	454 (10,5)
RAC, mg/g			
Moyenne	1370,6	1356,4	1363,5
Ecart-type	1197,9	1171,5	1184,7
Médiane	964,8	933,8	949,3
Minimum	23	124	23
Maximum	11905	8963	11905
Nombre (%) de patients avec un RAC			
≤1 000 mg/g	1104 (51,3)	1121 (52,1)	2225 (51,7)
>1 000 mg/g	1048 (48,7)	1031 (47,9)	2079 (48,3)
Nombre (%) de patients avec un DT2			
Oui	1455 (67,6)	1451 (67,4)	2906 (67,5)
Non	697 (32,4)	701 (32,6)	1398 (32,5)
PAS, mmHg			

Moyenne	136,7	137,4	137,1
Ecart-type	17,5	17,3	17,4
Médiane	135,7	136,3	136,0
Minimum – Maximum	90 - 216	82 - 217	82 - 217

Critère de jugement principal

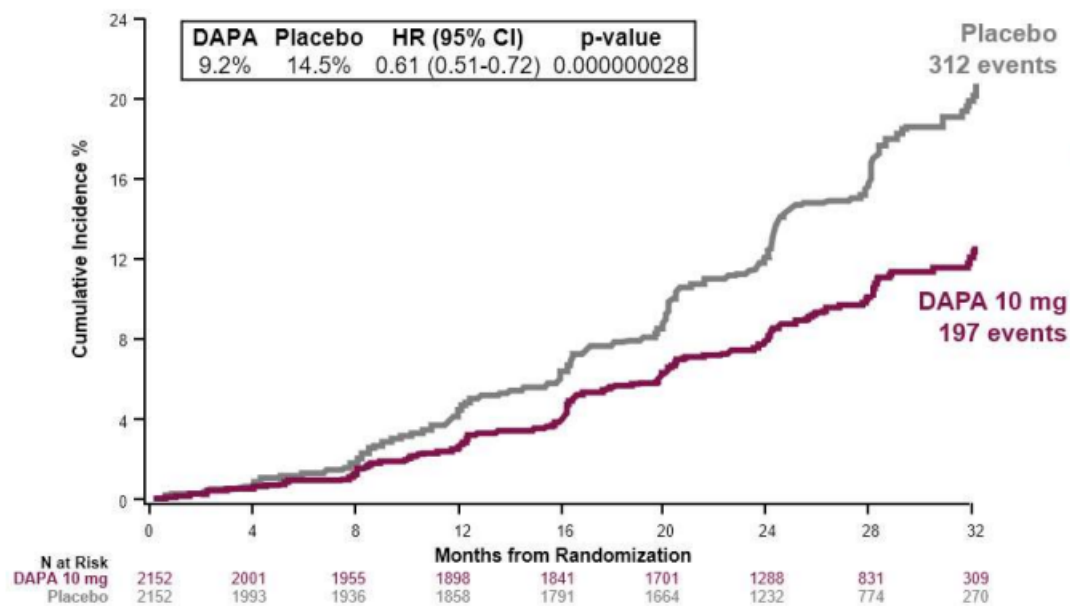
Un total de 197 patients (9,2%) dans le groupe dapagliflozine versus 312 patients (14,5%) dans le groupe placebo avait eu un des événements composant le critère de jugement principal¹² ; correspondant à des taux d'événements de 4,6 versus 7,5 pour 100 patients-années (HR=0,61 ; IC95% [0,51 ; 0,72] ; p<0,0001). La dapagliflozine a réduit le risque absolu de 5,3% versus placebo et le risque relatif de survenue de ces événements de 39% versus placebo. Un total de 19 patients devait être traité par FORXIGA (dapagliflozine) pour qu'un patient ne présente aucun des événements suivis pour le critère principal (NNT=19). Les incidences des événements composant le critère composite principal figurent dans le tableau 2.

Tableau 2 : Incidences des événements composant le critère composite principal (Population FAS)

	Dapagliflozine 10 mg (N=2 152)		Placebo (N=2 152)		Dapagliflozine versus placebo	
	Patients avec l'événement n (%)	Taux d'événements pour 100 patient-année	Patients avec l'événement n (%)	Taux d'événements pour 100 patient-année	HR [IC95%]	p
Au moins un des événements du critère composite	197 (9,2)	4,6	312 (14,5)	7,5	0,61 [0,51 ; 0,72]	< 0,0001
Diminution prolongée ≥50% du DFG	112 (5,2)	2,6	201 (9,3)	4,8	0,53 [0,42 ; 0,67]	0.0001
Passage au stade IRCT	109 (5,1)	2,5	161 (7,5)	3,8	0,64 [0,50 ; 0,82]	0.0004
Décès de cause rénale	2 (<0,1)	0,0	6 (0,3)	0,1	-	-
Décès CV	65 (3,0)	1,4	80 (3,7)	1,7	0,81 [0,58 ; 1,12]	0.2029

¹² Délai avant la 1^{ère} survenue d'un des événements composant le critère composite principal : diminution prolongée ≥ 50 % du DFG par rapport à l'inclusion, atteinte du stade IRCT, décès CV ou de cause rénale

Figure 1 : DAPA-CKD – Courbes Kaplan-Meier pour la survenue d'une diminution $\geq 50\%$ du DFG, d'une atteinte du stade IRCT, du décès CV ou de cause rénale (critère principal ; population FAS)



Critères de jugement secondaires évalués selon une séquence hiérarchique

Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants : diminution prolongée $\geq 50\%$ du DFG par rapport à l'inclusion, atteinte du stade IRCT, décès de cause rénale

Un total de 142/2152 patients (6,6%) dans le groupe dapagliflozine versus 243/2152 patients (11,3%) dans le groupe placebo ont eu un des événements composant le critère de jugement, diminution prolongée du DFG $\geq 50\%$, atteinte du stade IRCT ou décès de cause rénale, correspondant à des taux d'événements pour 100 patients-années de 3,3 versus 5,8 (HR=0,56 ; IC95% [0,45 ; 0,68] ; $p < 0,0001$).

La dapagliflozine a réduit le risque absolu de 4,7% versus placebo, et le risque relatif de survenue de ces événements rénaux de 44% versus placebo.

Un total de 21 patients devait être traité par FORXIGA (dapagliflozine) pour qu'un patient ne présente aucun des événements (NNT=21). Les incidences des événements composant le critère composite secondaire figurent dans le tableau 3.

Tableau 3 : Incidences des événements composant le critère composite secondaire : diminution prolongée $\geq 50\%$ du DFG par rapport à l'inclusion, atteinte du stade IRCT, décès de cause rénale (critère secondaire hiérarchisé ; population FAS)

	Dapagliflozine 10 mg (N=2 152)		Placebo (N=2 152)		Dapagliflozine versus placebo	
	Patients avec l'événement n (%)	Taux d'événements pour 100 patient-année	Patients avec l'événement n (%)	Taux d'événements pour 100 patient-année	HR [IC95%]	p
Au moins un des événements du critère composite	142 (6,6)	3,3	243 (11,3)	5,8	0,56 [0,45 ; 0,68]	<0,0001
Diminution prolongée $\geq 50\%$ du DFG	112 (5,2)	2,6	201 (9,3)	4,8	0,53 [0,42 ; 0,67]	
Stade IRCT	109 (5,1)	2,5	161 (7,5)	3,8	0,64	

					[0,50 ; 0,82]
Décès de cause rénale	2 (<0,1)	0,0	6 (0,3)	0,1	-

Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants : décès CV ou hospitalisation pour IC

Un total de 100/2152 patients (4,6%) dans le groupe dapagliflozine versus 138/2152 patients (6,4%) dans le groupe placebo ont eu un des événements, décès CV ou hospitalisation pour IC, correspondant à des taux d'événements pour 100 patients-années de 2,2 versus 3,0 (HR=0,71 ; IC95% [0,55 ; 0,92] ; p=0,0089).

La dapagliflozine a réduit le risque absolu de 1,8% versus placebo, et le risque relatif de survenue de ces événements de 29% versus placebo.

Un total de 56 patients devait être traité par FORXIGA (dapagliflozine) pour qu'un patient ne présente aucun des événements (NNT=56).

Tableau 4 : DAPA-CKD – Incidences des événements composant le critère composite secondaire : décès CV ou hospitalisation pour IC (critère secondaire hiérarchisé ; population FAS)

	Dapagliflozine 10 mg (N=2 152)		Placebo (N=2 152)		Dapagliflozine versus placebo	
	Patients avec l'événement n (%)	Taux d'événements pour 100 patient-année	Patients avec l'événement n (%)	Taux d'événements pour 100 patient-année	HR [IC95%]	p
Au moins un des événements du critère composite	100 (4,6)	2,2	138 (6,4)	3,0	0,71 [0,55 ; 0,92]	0,0089
Hospitalisation pour IC	37 (1,7)	0,8	71 (3,3)	1,6	0,51 [0,34 ; 0,76]	p=0,0007
Décès CV	65 (3,0)	1,4	80 (3,7)	1,7	0,81 [0,58 ; 1,12]	NS

Délai avant la survenue du décès toutes causes

Un total de 101/2152 (4,7%) décès dans le groupe dapagliflozine versus 146/2152 (6,8%) décès dans le groupe placebo sont survenus, correspondant à des taux d'événements pour 100 patients-années de 2,2 versus 3,1 (HR=0,69 ; IC95% [0,53 ; 0,88] ; p=0,0035).

La dapagliflozine a réduit le risque absolu de 2,1% versus placebo, et le risque relatif de décès de 31% versus placebo.

Un total de 48 patients devait être traités par FORXIGA (dapagliflozine) pour éviter 1 décès (NNT=48).

Tableau 5 : DAPA-CKD – Incidences des décès toutes causes (critère secondaire hiérarchisé ; population FAS)

	Dapagliflozine 10 mg (N=2 152)		Placebo (N=2 152)		Dapagliflozine versus placebo	
	Patients avec l'événement n (%)	Taux d'événements pour 100 patient-année	Patients avec l'événement n (%)	Taux d'événements pour 100 patient-année	HR [IC95%]	p
Décès	101 (4,7)	2,2	146 (6,8)	3,1	0,69 [0,53 ; 0,88]	0,0035

La cause de décès la plus fréquente n'était pas d'origine CV (102 patients au total : 36 dans le groupe dapagliflozine versus 66 dans le groupe placebo). Les causes de décès les plus fréquentes étaient : les infections (46 patients : 18 dans le groupe dapagliflozine versus 28 dans le groupe placebo), les tumeurs malignes (27 patients : 8 dans le groupe dapagliflozine versus 19 dans le groupe placebo) et les décès rénaux (8 patients : 2 dans le groupe dapagliflozine versus 6 dans le groupe placebo).

Au total, 91 décès d'origine CV sont survenus (41 dans le groupe dapagliflozine versus 50 dans le groupe placebo), dont 51 cas de mort cardiaque subite et 14 cas de décès dus à l'IC.

Un total de 54 décès a été classé de cause indéterminée (24 dans le groupe dapagliflozine versus 30 dans le groupe placebo).

Qualité de vie

Le questionnaire KDQOL-36 recueillait les expériences des patients concernant les signes et symptômes liés à la MRC, les effets de la maladie, son fardeau, la santé mentale et la santé physique du patient. Les scores allaient de 0 à 100, une augmentation du score reflétant une amélioration de la qualité de vie. Il est suggéré que les variations cliniquement pertinentes du score se situent entre 3 et 5 points^{13,14}.

L'EQ-5D-5L est un questionnaire de qualité de vie intégrant 5 dimensions qui, analysées ensemble, produisent l'indice EQ-5D et l'EQ-VAS (échelle visuelle analogique).

Au regard du caractère exploratoire de ces critères de jugement secondaires non hiérarchisés, aucune conclusion formelle ne peut être retenue.

4.5.2.2 Tolérance

La durée d'exposition au traitement de l'étude variait de 0 à 39,0 mois. L'exposition totale à la dapagliflozine durant l'étude était de 4 448 patients-années versus 4 359 patients-années dans le groupe placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement de l'étude était similaire entre les groupes de traitement avec 27,3 mois dans le groupe dapagliflozine versus 27,0 mois dans le groupe placebo.

Le nombre de patients rapportant des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des EI entraînant une interruption du traitement et des EI entraînant une réduction de la dose du traitement a été similaire entre les groupes de traitement.

¹³ Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Fukuhara S, McKeivitt P, Wikstrom B et al. Health-related quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl 2):54-60.

¹⁴ Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics* 1999;15(2):141-55.

Le nombre de patients ayant rapporté des EI possiblement liés au traitement, tel que jugé par l'investigateur, était plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. Le nombre de patients ayant rapporté un EI conduisant au décès et de patients ayant rapporté un EIG était plus faible dans le groupe dapagliflozine comparativement au groupe placebo.

Tableau 6 : Résumé des EI (population de tolérance)

	Dapagliflozine 10 mg (N=2 149)	Placebo (N=2 149)
Nombre (%) de patients ayant rapporté au moins un :		
EI ayant conduit au décès (pendant le traitement)	67 (3,1)	85 (4,0)
EI ayant conduit au décès (pendant ou après le traitement)	106 (4,9)	159 (7,4)
EIG, incluant les EI ayant conduit au décès (pendant le traitement)	594 (27,6)	674 (31,4)
EIG, incluant les EI ayant conduit au décès (pendant ou après le traitement)	633 (29,5)	729 (33,9)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	118 (5,5)	123 (5,7)
EI ayant conduit à l'interruption du traitement	272 (12,7)	268 (12,5)
EI ayant conduit à une réduction de dose du traitement	39 (1,8)	31 (1,4)
EI considéré comme possiblement lié au traitement selon l'investigateur	275 (12,8)	222 (10,3)
EI d'intérêt particulier		
ACD définie ou probable	0	2 (0,1)
Evénements hypoglycémiques majeurs	14 (0,7)	28 (1,3)
Evénement de symptômes de déplétion volumique	120 (5,6)	84 (3,9)
Fracture	85 (4,0)	69 (3,2)
EI rénaux	144 (6,7)	169 (7,9)
Amputation	35 (1,6)	39 (1,8)

Un nombre plus faible de patients a rapporté au moins un EIG au cours du traitement dans le groupe dapagliflozine avec 594 (27,6%) patients comparativement au groupe placebo avec 674 (31,4%) patients. Les 3 types d'EIG les plus fréquemment rapportés ont été : lésions rénales aiguës, pneumopathie et insuffisance cardiaque dans le groupe dapagliflozine et pneumopathie, insuffisance cardiaque et lésions rénales aiguës dans le groupe placebo.

Les arrêts de traitement liés à la survenue d'un EI ont été similaires entre les groupes de traitement : 118 (5,5%) patients dans le groupe dapagliflozine versus 123 (5,7%) patients dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement ont été : MRC (0,5%), diminution du DFG (0,4%) et les lésions rénales (0,4%) dans le groupe dapagliflozine et les lésions rénales (0,6%), la diminution du DFG (0,5%) et l'IRCT (0,3%) dans le groupe placebo.

Au cours de la période de traitement, 67 (3,1%) patients dans le groupe dapagliflozine versus 85 (4,0%) dans le groupe placebo sont décédés.

Au cours de la période de traitement et après son arrêt, 106 (4,9%) patients du groupe dapagliflozine versus 159 (7,4%) du groupe placebo sont décédés. Dans les deux groupes de traitement, la plupart des décès sont survenus dans la SOC (system organ class) des troubles cardiaques : concernant 34 (1,6%) patients dans le groupe dapagliflozine versus 41 (1,9%) patients dans le groupe placebo.

Événements d'intérêt particulier

Déplétion volémique

Pendant le traitement, 120 (5,6%) patients du groupe dapagliflozine versus 84 (3,9%) du groupe placebo ont rapporté au moins un événement de type déplétion volémique, correspondant à des taux d'événements de 2,68 versus 1,91 événements pour 100 patients-années, respectivement. Des événements graves du type déplétion volémique ont été rapportés à un taux similaire dans les groupes dapagliflozine (N = 16 patients (0,7%)) et placebo (N = 15 patients (0,7%)).

Événements rénaux

Pendant le traitement, 144 (6,7%) patients ont rapporté un événement indésirable rénal dans le groupe dapagliflozine versus 169 (7,9%) dans le groupe placebo, correspondant à des taux d'événements de 3,21 versus 3,85 événements pour 100 patients-années, respectivement.

Un total de 54 (2,5%) patients a rapporté des événements indésirables rénaux graves dans le groupe dapagliflozine versus 69 (3,2%) dans le groupe placebo.

Acidocétose diabétique (ACD)

Pendant le traitement, 22 (1,0%) patients du groupe dapagliflozine versus 20 (0,9%) patients du groupe placebo ont rapporté un événement indésirable d'ACD potentiel. Ces événements ont été adjudiqués et seuls deux patients du groupe placebo ont rapporté des événements jugés comme étant une ACD confirmée ou probable versus aucun dans le groupe dapagliflozine.

Événements hypoglycémiques majeurs

Pendant le traitement, 14 patients (0,7%) ont rapporté des événements indésirables hypoglycémiques majeurs dans le groupe dapagliflozine versus 28 (1,3%) dans le groupe placebo, correspondant à des taux d'événements de 0,31 versus 0,64 événements pour 100 patients-années, respectivement. Aucun événement hypoglycémique majeur n'a été rapporté chez les patients non diabétiques.

A l'exception d'un patient du groupe dapagliflozine et de 3 patients du groupe placebo, les patients qui ont rapporté des événements hypoglycémiques majeurs dans les deux groupes de traitement recevaient des sulfonyles ou de l'insuline, ou une association, au moment de l'événement.

Fractures

Pendant le traitement et après son arrêt, un plus grand nombre de patients du groupe dapagliflozine ont rapporté un événement indésirable de type fracture par rapport au groupe placebo : 85 (4,0%) dans le groupe dapagliflozine versus 69 (3,2%) dans le groupe placebo, correspondant à des taux d'événements de 1,75 versus 1,43 événements pour 100 patients-années, respectivement.

Il n'a pas été mis en évidence de relation causale entre le traitement par dapagliflozine et le risque de fractures.

Amputations

Pendant le traitement et après son arrêt, le nombre de patients concernés par au moins une amputation (hors traumatisme) a été similaire entre les deux groupes de traitement : 35 (1,6%) dans le groupe dapagliflozine versus 39 (1,8%) patients dans le groupe placebo, correspondant à des taux d'événements de 0,72 versus 0,81 événements pour 100 patients-années, respectivement. Un seul patient non diabétique (dans le groupe placebo) a rapporté une amputation non traumatique.

Les facteurs contributifs et les conditions déclenchant les amputations ont été similaires dans les groupes de traitement. La pathologie la plus courante ayant conduit à une amputation a été l'infection, survenant chez 30 (1,4%) patients du groupe dapagliflozine versus 32 (1,5%) du groupe placebo. La neuropathie était le facteur contributif le plus fréquemment rapporté (0,6% des patients dans les deux groupes).

Gangrènes de Fournier

Au total, 6 patients (3 dans chaque groupe de traitement) ont rapporté un événement pouvant se rapprocher d'une gangrène de Fournier. Parmi ces patients, 1 patient du groupe dapagliflozine a rapporté une gangrène de Fournier confirmée ou probable. Cet événement indésirable grave n'a pas été d'issue fatale.

4.5.3 Plan de développement

Sans objet.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu des résultats de l'étude DAPA-CKD, FORXIGA, à base d'une gliflozine, la dapagliflozine, représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie rénale chronique dans l'indication sollicitée par le laboratoire, avec un effet cliniquement pertinent et un profil de tolérance favorable.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, FORXIGA (dapagliflozine) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité INVOKANA (canagliflozine) n'est pas prise en charge.
- ➔ Compte tenu du fait que la MRC est caractérisée par une évolution lente et que l'efficacité de la dapagliflozine dans l'étude DAPA-CKD versus placebo n'était pas d'apparition immédiate, la mise en œuvre du traitement peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé du patient.
- ➔ FORXIGA (dapagliflozine), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant compte tenu des résultats de l'étude DAPA-CKD, FORXIGA, à base d'une gliflozine, la dapagliflozine, qui représente une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie rénale chronique dans

l'indication sollicitée par le laboratoire, avec un effet cliniquement pertinent et un profil de tolérance favorable.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de FORXIGA (dapagliflozine) dans l'indication « traitement de la maladie rénale chronique chez l'adulte :

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication) ;
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites : IEC ou sartans».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

Sans objet.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 26/08/2021 Date d'examen et d'adoption : 13/10/2021
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Renaloo (contribution écrite)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés B/28 (CIP : 34 009 266 498-0 7) B/30 (CIP : 34 009 266 499-7 5)
Demandeur	ASTRAZENECA
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure d'octroi) : 5/08/2021
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en néphrologie ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	A10BX09 Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

FORXIGA 10 mg, 13 octobre 2021
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social