
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [FORXIGA® - Dapagliflozine]

Rapport n° 2 Période du 22 juin 2022 au 03 novembre 2022

1- Introduction

Le 21/10/2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour le médicament FORXIGA®, Dapagliflozine, comprimé pelliculé 10 mg dans l'indication : traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard : avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine urinaire (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, traités depuis au moins 4 semaines par IEC/ARA II à la dose maximale tolérée.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 21/10/2022

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 06/04/2020.

2- Données recueillies

L'AAP qui a débuté le 21 octobre 2021 a fait suite à une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) qui a débuté le 5 juillet 2021 et s'est terminée le 20 octobre 2021.

Les fiches de suivi des patients inclus dans l'ATUc ont continué à être collectées au cours de l'AAP. Les inclusions dans l'AAP se sont terminées le 11 octobre 2022, date de la parution au Journal officiel de la république française des conditions de remboursement et de prix de la spécialité Forxiga 10 mg. Les fiches d'initiation, de suivis médical et d'arrêt définitif de traitement ont continué à être collectées jusqu'au 3 novembre 2022.

Ce rapport de synthèse final couvre :

- La période couverte par le rapport correspondant aux patients inclus dans l'AP du 22 juin 2022 au 03 novembre 2022.
- La période cumulée correspondant aux patients inclus à la fois dans l'ATUc et l'AP du 5 juillet 2021 au 03 novembre 2022.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Figure 1 : Disposition des patients (Période)

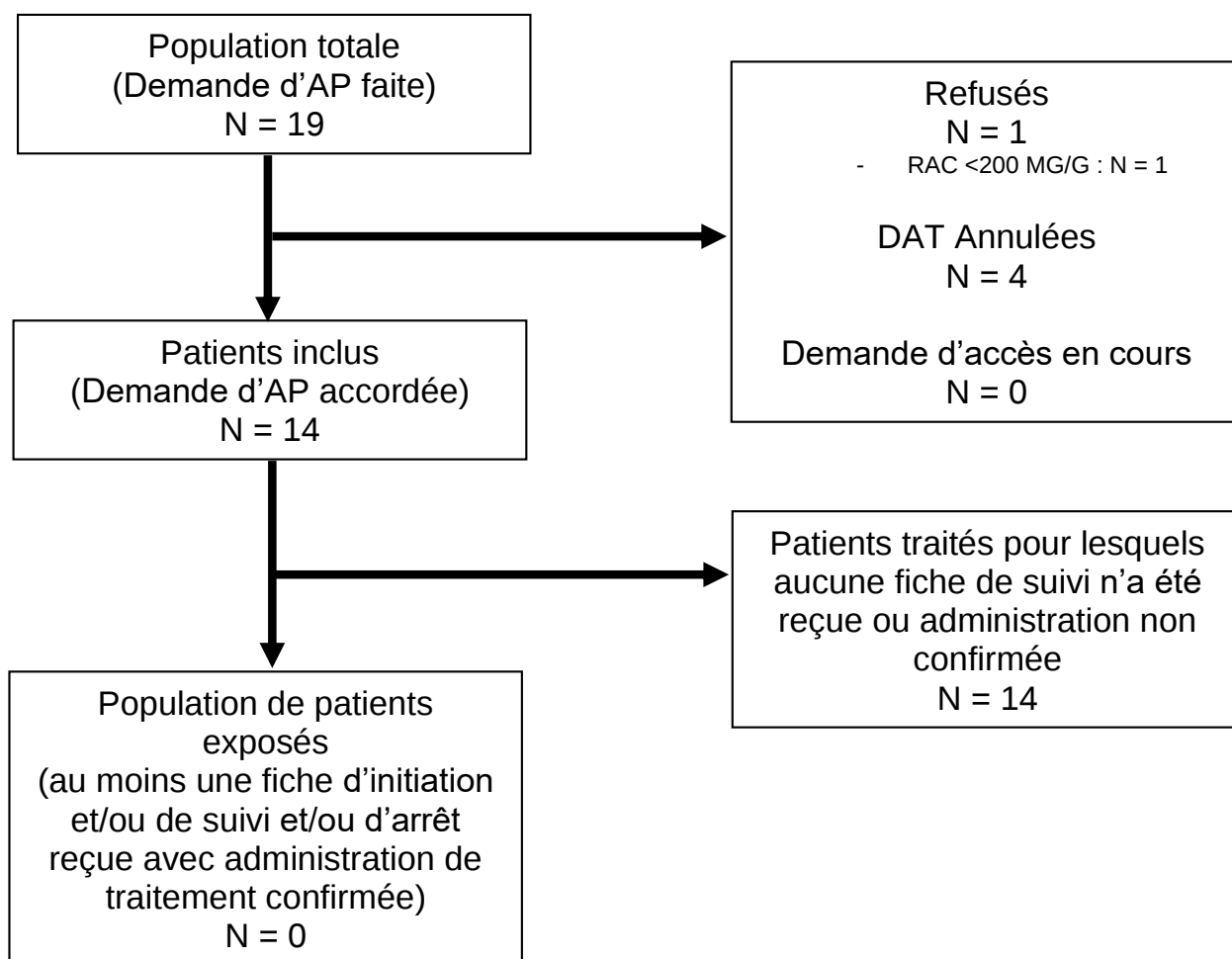


Figure 2 : Disposition des patients (Cumul)

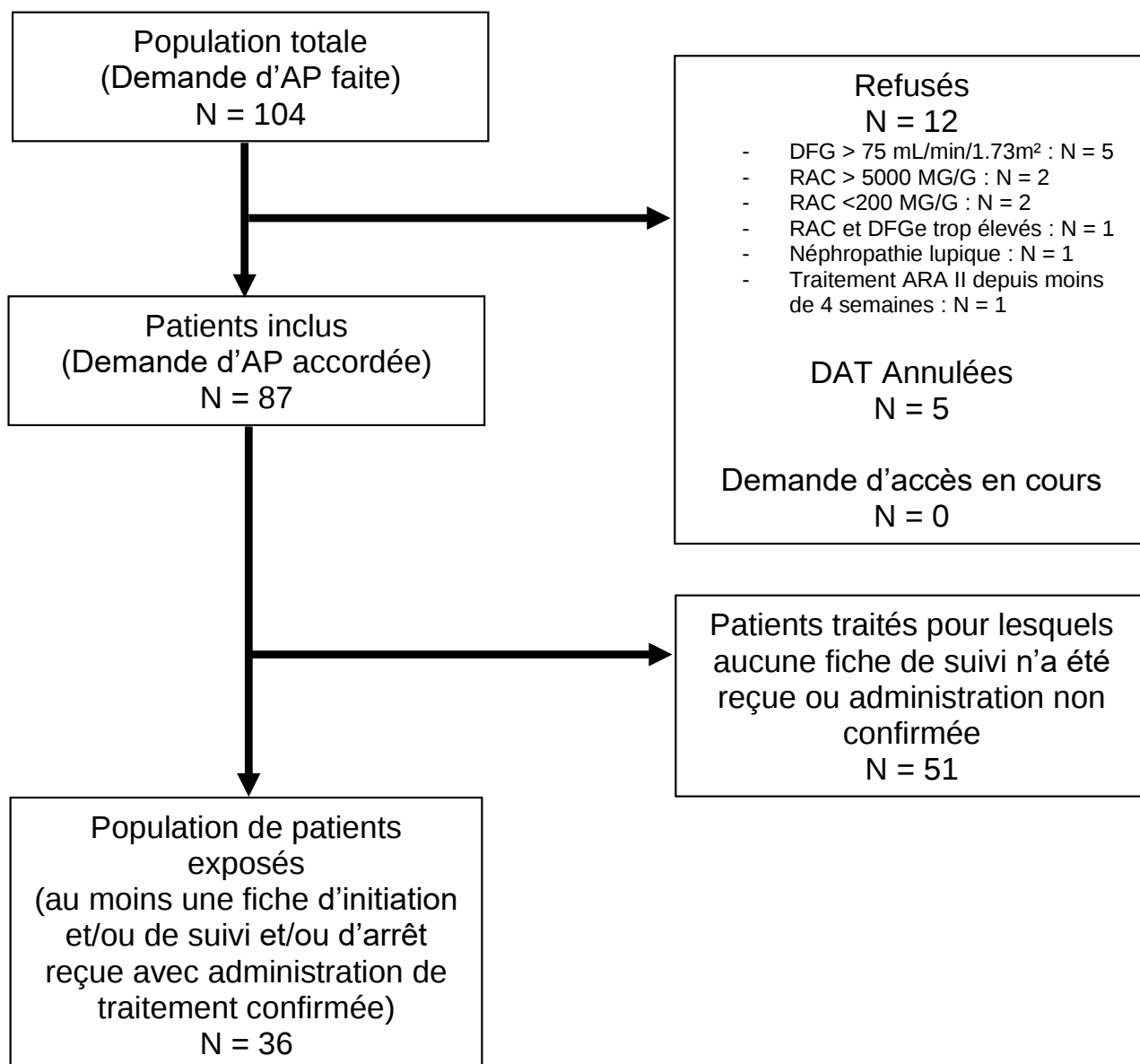
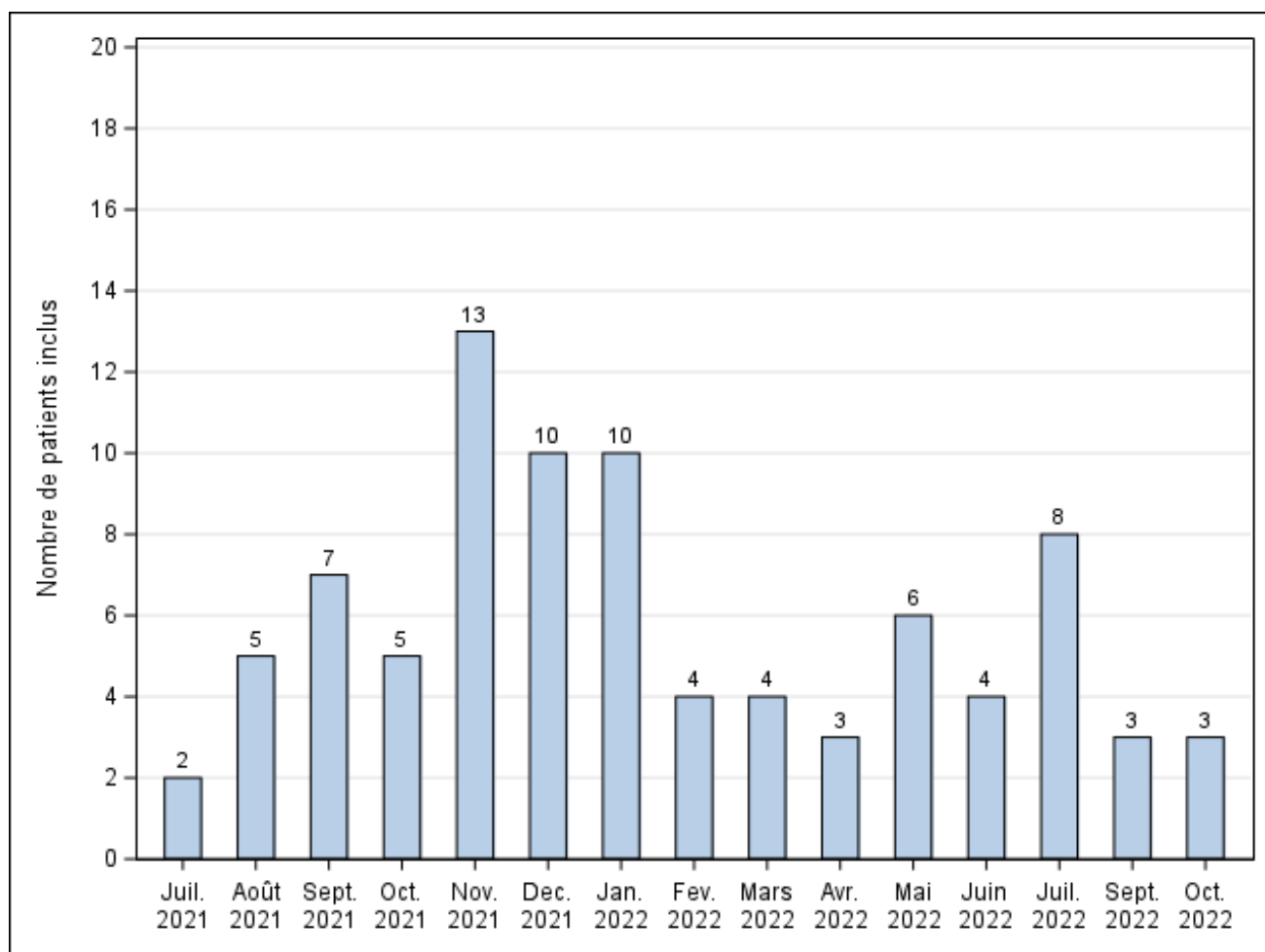


Figure 3 : Inclusions mensuelles des patients inclus depuis le début de l'ATUc



Depuis le début de l'ATUc, la durée de suivi médiane des patients exposés était de 5,7 mois (1,1 –11,3) (0 DM : 0,0 %).

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=14	Période cumulée N=87
Age (ans)	Moyenne ± ET	47.9 ± 13.5	53.4 ± 17.4
	Médiane	52.0	53.0
	Min. ; Max.	19 ; 65	19 ; 84
	Manquant	0	0
Sexe	Femme	1 (7.1%)	16 (18.4%)
	Homme	13 (92.9%)	71 (81.6%)
	Manquant	0	0
Poids	Moyenne ± ET	86.79 ± 15.70	82.65 ± 17.13
	Médiane	82.50	81.00
	Min. ; Max.	63 ; 114	38 ; 150
	Manquant	0	0

Caractéristiques de la maladie

Tableau 2 : Ancienneté du diagnostic, stade et étiologie de la maladie rénale chronique

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=14	Période cumulée N=87
Ancienneté du diagnostic de la maladie rénale (ans)	Moyenne ± ET	14.67 ± 16.02	7.83 ± 9.29
	Médiane	8.45	4.10
	Min. ; Max.	0.1 ; 49.7	0 ; 49.7
	Manquant	0	0
Etiologies principales de la maladie rénale <i>Un même patient pouvait avoir plusieurs étiologies.</i>	Néphropathie à IgA	7 (50.0%)	36 (41.4%)
	Autre glomérulonéphrite chronique	2 (14.3%)	24 (27.6%)
	Néphropathie vasculaire hypertensive /	0 (0.0%)	11 (12.6%)
	Origine inconnue	2 (14.3%)	6 (6.9%)
	Néphrite interstitielle chronique	2 (14.3%)	3 (3.4%)
	Manquant	0	0
Stade de la maladie rénale chronique	DFG		
Stade 2	60 ≤ DFG ≤ 75	1 (7.1%)	14 (16.1%)
Stade 3a	45 ≤ DFG ≤ 59	5 (35.7%)	19 (21.8%)
Stade 3b	30 ≤ DFG ≤ 44	5 (35.7%)	36 (41.4%)
Stade 4	25 ≤ DFG ≤ 29	3 (21.4%)	18 (20.7%)
Manquant		0	0

Tableau 3 : Facteurs de risque cardiovasculaire et rénal des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=14	Période cumulée N=87
Statut tabagique	Fumeur habituel ou occasionnel	3 (21.4%)	10 (11.5%)
	Ancien fumeur	2 (14.3%)	17 (19.5%)
	Non-fumeur	7 (50%)	48 (55.2%)
	Ne sait pas	2 (14.3%)	12 (13.8%)
	Manquant	0	0
Hypertension artérielle	Oui	12 (85.7%)	71 (81.6%)
	Manquant	0	0
Diabète de type 2	Oui	0 (0.0%)	8 (9.2 %)
	Manquant	0	0

Tableau 4 : Antécédents médicaux des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=14	Période cumulée N=87
Aucun antécédent médicaux	Oui	14 (100%)	78 (89.7%)
	Manquant	0	0
	Infarctus du myocarde ou syndrome coronarien aigu	0 (0%)	5 (5.7%)
	AVC	0 (0%)	4 (4.6%)
	AOM	0 (0%)	1 (1.1%)

Tableau 5 : Bilan biologique à l'inclusion des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=14	Période cumulée N=87
DFG (mL/min/1,73m ²)	Moyenne ± ET	43.7 ± 15.1	41.9 ± 14.2
	Médiane	40.5	37.0
	Min. ; Max.	26.8 ; 72.8	25.0 ; 74.0
	Manquant	0	0
RAC (mg/g)	Moyenne ± ET	1625.8 ± 1330.3	1666.7 ± 1137.3
	Médiane	1305.0	1431.0
	Min. ; Max.	201.8 ; 4830.0	201.8 ; 4830.0
	Manquant	0	0
RAC (en classes)	[200 et 1 000 mg/g]	5 (35.7%)	29 (33.3%)
	]1 000 et 5 000 mg/g[	9 (64.3%)	58 (66.7%)
	Manquant	0	0

Caractéristiques des prescripteurs

Période

Au cours de la période couverte par ce rapport, 12 médecins ont effectué au moins une demande d'accès au traitement. Parmi les 12 médecins demandeurs, 8 ont été considérés comme actifs (au moins un patient inclus). Parmi ces 8 médecins, 6 (75,08%) étaient néphrologues. La spécialité n'était pas renseignée pour les 2 autres.

Parmi les 6 établissements pour lesquels une demande d'accès au traitement de cohorte a été accordée :

- 5 étaient des centres hospitaliers universitaires (CHU),
- 1 était un centre privé.

Tableau 6 : Répartition géographique des médecins et des patients (Période)

Région	Nb de médecins actifs (N=8)	Nb de patients inclus (N=14)
Auvergne-Rhône-Alpes	3	9
Bourgogne-Franche-Comté	1	1
Hauts-de-France	1	1
Occitanie	2	2
Pays de la Loire	1	1

Cumul

Depuis le début de l'ATUc, 55 médecins ont effectué au moins une demande d'accès au traitement. Parmi les 55 médecins demandeurs, 45 ont été considérés comme actifs (au moins un patient inclus). Parmi ces 45 médecins, 26 (57,8 %) étaient néphrologues. La spécialité n'était pas renseignée pour les 19 autres.

Parmi les 30 établissements pour lesquels une demande d'accès au traitement de cohorte a été accordée :

- 16 étaient des centres hospitaliers universitaires (CHU),
- 6 étaient des centres hospitaliers généraux (CHG),
- 3 étaient des centres privés.
- 5 étaient de type non renseigné.

Tableau 7 : Répartition géographique des médecins et des patients (Cumul)

Région	Nb de médecins actifs (N=45)	Nb de patients inclus (N=87)
Auvergne-Rhône-Alpes	7	18
Bourgogne-Franche-Comté	3	5
Bretagne	3	4
Grand-Est	6	11
Hauts-de-France	6	9
Nouvelle-Aquitaine	5	11
Nouvelle-Calédonie	1	3
Occitanie	4	7
Pays de la Loire	6	8
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2	8
Île-de-France	2	3

b. Conditions d'utilisation du médicament (chez les patients exposés)

Comme aucun patient n'est exposé sur la période, ce paragraphe ne présente que les données sur la période cumulée.

Tableau 8 : Conditions d'utilisation de FORXIGA® (dapagliflozine)

Variable(s)		Période cumulée ATUc-AP N=36
Interruption / arrêt temporaire de traitement ou modification de posologie		
Patient avec au moins une modification de traitement au cours du suivi	Non	34 (94.4%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	2 (5.6%)
Arrêt de traitement		
Arrêt définitif de traitement	Non	31 (86.1%)
	Oui	5 (13.9%)
	Manquant	0 (0.0%)
Raison de l'arrêt définitif de traitement	Mauvaise observance (difficulté à prendre les comprimés)	2 (40.0%)
	Progression de la maladie + Mauvaise observance (difficulté à prendre les comprimés)	2 (40.0%)
	Evènement indésirable + Progression de la maladie + Souhait du médecin d'interrompre le traitement + Souhait du patient d'interrompre le traitement	1 (20%)
Posologie à l'arrêt définitif de traitement	10 mg/j	5 (100%)
	Manquant	0
Durée de traitement par Forxiga® (dapagliflozine) 10 mg (mois)	Moyenne ± ET	3.46 ± 1.96
	Médiane	3.40
	Min. ; Max.	1.1 ; 6.4
	Manquant	0

Tableau 9 : Traitements concomitants de la maladie rénale chez les patients exposés

Variable(s)		Période cumulée N=36
Traitements concomitants à l'initiation de FORXIGA® (dapagliflozine)		
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone toutes classes confondues	Oui	35 (97.2%)
Diurétiques toutes classes confondues	Oui	18 (50.0%)
Traitements de la maladie rénale sous-jacente	Oui	4 (11.1%)
Chélateurs du phosphate	Oui	0 (0.0%)
Chélateurs du potassium	Oui	5 (13.9%)
Agents stimulant l'érythropoïèse	Oui	0 (0.0%)
Modification des traitements au cours du traitement par FORXIGA® (dapagliflozine)		
Modification des traitements	Non	27 (75.0%)
	Oui	9 (25.0%)

Neuf patients (25.0% des patients exposés) ont présenté une modification de leur traitements concomitants de la maladie rénale.

Concernant ces modifications (pourcentages calculés sur le nombre de patients exposés) :

- Modifications rapportées lors du suivi à 1 mois :
 - Diminution des IEC (1 patient, 2.8 %)
 - Diminution des IEC et arrêt des diurétiques thiazidiques (1 patient, 2.8 %)
 - Diminution des diurétiques thiazidiques (1 patient, 2.8 %)
 - Arrêt des diurétiques thiazidiques (1 patient, 2.8 %)
- Modifications rapportées lors du suivi à 3 mois :
 - Arrêt des diurétiques de l'anse (1 patient, 2.8 %)
 - Arrêt des diurétiques thiazidiques et diminution des IEC (1 patient, 2.8 %)
 - Diminution des ARAII (1 patient, 2.8 %)
- Modifications rapportées lors du suivi à 9 mois :
 - Diminution des IEC (1 patient, 2.8 %)
- Modification inconnue (1 patient, 2.8 %)

Tableau 10 : Traitements concomitants hors traitement de la maladie rénale chez les patients exposés

Variable(s)		Période cumulée N=36
Traitements concomitants à l'initiation de FORXIGA® (dapagliflozine)		
Nombre de traitements concomitants	0	11 (30.6%)
	1	11 (30.6%)
	2	6 (16.7%)
	3	5 (13.9%)
	4	2 (5.6%)
	Manquant	1 (2.8 %)
Antihypertenseurs (autre que IEC/ARA II	Oui	17 (47.2%)
Antidiabétiques	Oui	4 (11.1%)
Hypolipémifiants	Oui	16 (44.4%)
Anti-agrégants plaquettaires	Oui	9 (25.0%)
Modification des traitements au cours du traitement par FORXIGA® (dapagliflozine)		
Modification des traitements	Non	33 (91.7%)
	Oui	3 (8.3%)

Trois patients (8.3% des patients exposés) ont présenté une modification de leur traitements concomitants hors maladie rénale.

Concernant ces modifications (pourcentages calculés sur le nombre de patients exposés) :

- Modifications rapportées lors du suivi à 1 mois :
 - o Modification du traitement par Diffu-K® (chlorure de potassium) (1 patient, 3.6 %)
- Modifications rapportées lors du suivi à 3 mois :
 - o Introduction du traitement par Renagel® (Sévélamer) (1 patient, 3.6 %)
- Modifications rapportées lors du suivi à 9 mois :
 - o Introduction du traitement par Liptruzet® (Ezétimibe/ atorvastatine) et arrêt de la pravastatine (1 patient, 3.6 %)

c. Données d'efficacité

Comme aucun patient n'est exposé sur la période, ce paragraphe ne présente que les données sur la période cumulée.

Tableau 11 : données d'efficacité recueillies chez les patients exposés

Variable(s)		Période cumulée N=36
Résultats de l'examen clinique		
Résultat de l'examen clinique sur l'ensemble du suivi	Normal	36 (100.0%)
	Anormal	0 (0.0%)
	Manquant	0 (0.0%)
DFG (mL/min/1,73m ²)		
M1		
Variation du DFG par rapport à la DAT	N	28
	Moyenne ± ET	-4.5 ± 7.0
	IC95%	[-7.2 ; -1.8]
	Médiane	-6.0
	Min. ; Max.	-17 ; 13
	Manquant	8 (22.2%)
Diminution > 50% par rapport à la visite précédente	Non	27 (75.0%)
	Oui	1 (2.8%)
	Manquant	8 (22.2%)
DFG < 15 mL/min/1.73 m	Non	28 (77.8%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	8 (22.2%)
M3		
Variation du DFG par rapport à la DAT	N	25
	Moyenne ± ET	-4.4 ± 8.2
	IC95%	[-7.8 ; -1.0]
	Médiane	-5.0
	Min. ; Max.	-17 ; 20.3
	Manquant	11 (30.6%)

Variable(s)		Période cumulée N=36
Diminution > 50% par rapport à la visite précédente	Non	25 (69.4%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	11 (30.6%)
DFG < 15 mL/min/1.73 m	Non	25 (69.4%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	11 (30.6%)
M6		
Variation du DFG par rapport à la DAT	N	15
	Moyenne ± ET	-3.8 ± 5.4
	IC95%	[-6.8 ; -0.8]
	Médiane	-4.6
	Min. ; Max.	-10 ; 8
	Manquant	21 (58.3%)
Diminution > 50% par rapport à la visite précédente	Non	15 (41.7%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	21 (58.3%)
DFG < 15 mL/min/1.73 m	Non	14 (38.9%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	22 (61.1%)
M9		
Variation du DFG par rapport à la DAT	N	6
	Moyenne ± ET	-0.3 ± 9.5
	IC95%	[-10.3 ; 9.6]
	Médiane	-2.0
	Min. ; Max.	-11 ; 16
	Manquant	30 (83.3%)
Diminution > 50% par rapport à la visite précédente	Non	6 (16.7%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	30 (83.3%)

Variable(s)		Période cumulée N=36
DFG < 15 mL/min/1.73 m	Non	5 (13.9%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	31 (86.1%)
M12		
Variation du DFG par rapport à la DAT	N	1
	Valeur	-3.0
	Manquant	35 (97.2%)
Diminution > 50% par rapport à la visite précédente	Non	1 (2.8%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	35 (97.2%)
DFG < 15 mL/min/1.73 m	Non	1 (2.8%)
	Oui	0 (0.0%)
	Manquant	35 (97.2%)
Variation du RAC par rapport à la DAT (mg/g)		
M1		
Variation du RAC par rapport à la DAT	N	21
	Moyenne ± ET	-561.0 ± 1048.0
	IC95%	[-1037.9 ; -84.1]
	Médiane	-443.8
	Min. ; Max.	-3759 ; 1300
	Manquant	15 (41.7%)
M3		
Variation du RAC par rapport à la DAT	N	18
	Moyenne ± ET	-310.6 ± 1378.8
	IC95%	[-996.2 ; 375.1]
	Médiane	-454.5
	Min. ; Max.	-3422 ; 3900
	Manquant	18 (50.0%)

Variable(s)		Période cumulée N=36
M6		
Variation du RAC par rapport à la DAT	N	11
	Moyenne ± ET	-796.0 ± 1805.3
	IC95%	[-2008.8 ; 416.8]
	Médiane	-1040.0
	Min. ; Max.	-3412 ; 2352
	Manquant	25 (69.4%)
M9		
Variation du RAC par rapport à la DAT	N	4
	Moyenne ± ET	728.8 ± 1117.9
	IC95%	[-1050.0 ; 2507.5]
	Médiane	207.5
	Min. ; Max.	100 ; 2400
	Manquant	32 (88.9%)
M12		
Variation du RAC par rapport à la DAT	N	1
	Valeur	-441.0
	Manquant	35 (97.2%)
Hospitalisation		
Hospitalisation pendant le suivi	Non	33 (91.7%)
	Oui	2 (5.6%)
	Manquant	1 (2.8%)

d. Données de qualité de vie

Le recueil de la qualité de vie n'est pas prévu dans le PUT-RD.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période couverte par le présent rapport, 16 cas de suspicions d'effets indésirables ou des événements indésirables ou des situations particulières correspondant à 16 patients différents ont été rapportés dans le cadre de l'AAP dont 9 cas graves et 7 cas non graves. Dans les cas graves, aucun cas ne comprenait des événements indésirables d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital ou de suspicion d'effets indésirables graves. Les cas graves comprenaient des événements indésirables graves. Dans les cas non graves, 1 cas comprenait des suspicions d'effets indésirables.

Durant la période cumulée, 38 cas de suspicions d'effets indésirables ou des événements indésirables ou des situations particulières correspondant à 38 patients différents ont été rapportés dans le cadre de l'AAP dont 21 cas graves et 17 cas non graves. Dans les cas graves, aucun cas ne comprenait des événements indésirables d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital. Parmi les cas graves, 1 cas comprenait 1 suspicion d'effets indésirables. Dans les cas non graves, 2 cas comprenaient des suspicions d'effets indésirables.

Sur la période cumulée, 6 cas identifiés dont les informations complétées dans la Fiche d'arrêt mentionnent l'arrêt du traitement par Forxiga.

Au total, depuis le début de l'AAP, 25 cas comprenant 27 situations particulières sans Els ont été rapportés par le laboratoire.

3- Conclusion

Ce rapport couvre la période de l'AP allant du 22 juin 2022 au 02 novembre 2022 ainsi que les données cumulées depuis le début de l'ATUc (05 juillet 2021).

Sur la période couverte par ce rapport, au total, 19 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 14 patients ont été inclus. Aucune donnée confirmant l'administration du traitement n'a été renseignée, de ce fait, aucun patient n'a été considéré exposé sur la période. Depuis le début de l'ATUc, au total, 104 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 87 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 36 patients (patients exposés).

Sur la période et depuis le début de l'ATUc, on peut constater une proportion d'hommes plus importante que de femmes et une proportion importante de patients en excès de poids. Concernant les caractéristiques de la maladie rénale chronique, le stade le plus fréquent est le stade IIIb.

Les conditions d'utilisation de FORXIGA® (dapagliflozine) sont conformes aux conditions d'utilisation prévues dans le PUT-RD depuis le début de l'ATUc. Il s'agit d'une dose quotidienne de 10 mg. Cette posologie initiée à l'inclusion a été respectée au cours du suivi puisqu'aucun patient, sur la période et depuis le début de l'ATUc, n'a présenté de modification de traitement.

Concernant les données d'efficacité, un seul patient, depuis le début de l'ATUc a présenté une diminution du DFG de plus de 50% par rapport à la visite précédente (diminution rapportée à M1) et aucun patient n'a présenté de survenue d'un DFG inférieur à 15 mL/min/1.73 m².

Le taux de recueil de fiches de suivi par rapport au nombre de patients inclus est de 32,2% depuis le début de l'ATUc. Ce taux était de 28,8% lors du dernier rapport. Les vagues de relances auprès des centres ont donc aidé à améliorer la complétion des fiches de suivi.

Au total, 38 cas comprenant 82 suspicions d'effets indésirables ou des événements indésirables ou des situations particulières dans la population de tolérance ont été enregistrés dans la base de données internationale de Pharmacovigilance d'AstraZeneca. Les 38 cas comprennent 3 suspicions d'effets indésirables (1 EI grave : insuffisance rénale aiguë et 2 EI non graves : diminution du débit de filtration glomérulaire, une diminution du rapport albumine/créatinine), 1 effet bénéfique (une augmentation du DFG), 51 événements indésirables (non reliés à FORXIGA : 34 graves et 17 non graves) et 27 situations particulières.

La revue des effets indésirables survenus sur la période cumulée n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Le profil de tolérance de FORXIGA reste inchangé en comparaison aux données issues des essais cliniques.