



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 OCTOBRE 2021

dapagliflozine
FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

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

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

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

En cas de néphropathie diabétique, un traitement systématique par agents bloqueurs du système rénine angiotensine est mis en place en présence d'albuminurie ($A/C > 3$ 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 inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par un sartan.

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

Place du médicament

Dans le périmètre du remboursement

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

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

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

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

Par ailleurs, les patients très âgés avec une fonction rénale encore bien conservée (soit un DFG >60 mL/min/1,73 m²), ceux ayant une espérance de vie brève et ceux dont la néphropathie est stable ne relèvent pas d'un traitement par dapagliflozine.

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

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

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

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

S'agissant des signaux de tolérance de type acidocétose diabétique, infections génitales, amputation, gangrène de Fournier, qui ont été observés avec les gliflozines (dont la dapagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, dans l'étude DAPA-CKD réalisée chez des patients insuffisants rénaux avec ou sans diabète de type 2 associé, il n'a pas été observé de signal particulier parmi les patients traités par la dapagliflozine, atteints ou non de diabète de type 2. Un événement de gangrène de Fournier a été rapporté dans le groupe dapagliflozine. Pendant le traitement, 120 (5,6%) patients du groupe dapagliflozine versus 84 (3,9%) du groupe placebo ont rapporté au moins un événement de type déplétion volémique.

La Commission rappelle que l'instauration d'un traitement par FORXIGA (dapagliflozine) nécessite un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de risque de survenue de ces événements. Une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements est nécessaire, tout particulièrement lorsque l'insuffisance rénale est associée à un diabète de type 2. Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020.

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

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

► Recommandations particulières

Dans l'étude DAPA-CKD, réalisée chez des patients atteints de maladie rénale chronique, une majorité des patients (67,5%) avaient un diabète de type 2 associé. La Commission rappelle que le profil de tolérance de FORXIGA (dapagliflozine) implique chez les patients diabétiques de type 2 des mises en garde relatives au risque d'amputation, d'acidocétose, d'infection génitale, au risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT2 de survenue de gangrène de Fournier¹.

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

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

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

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<p>FORXIGA (dapagliflozine) est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique².</p> <p>Le laboratoire sollicite une prise en charge dans une indication restreinte, à savoir² : dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, - recevant depuis au moins 4 semaines un traitement par IEC/ARA II à la dose maximale tolérée.
SMR	<p>IMPORTANT uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout du traitement standard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, - traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée. <p>INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des autres alternatives dans les autres populations de la maladie rénale chronique de l'adulte.</p>
ASMR	<p>Dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, traités depuis au moins 4 semaines par par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo, en ajout au traitement standard par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan), chez des patients atteints de maladie rénale chronique avec une albuminurie, sur le critère de jugement composite comprenant la survenue d'une diminution \geq 50% du DFG ou l'atteinte du stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ou le décès cardiovasculaire ou de cause rénale, critère de jugement cliniquement pertinent dans l'étude DAPA-CKD, - avec une quantité d'effet jugée importante versus placebo sur ce critère (HR=0,61 ; IC95% [0,51 ; 0,72] ; p<0,0001), - une supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés dont le critère de mortalité toute cause (HR=0,69 ; IC95% [0,53 ; 0,88] ; p=0,0035), - du profil de tolérance ne mettant pas en évidence de signal particulier, en dehors des signaux connus caractéristiques de cette molécule incluant la déplétion volémique, la fracture, la gangrène de Fournier, induisant des précautions à prendre avant de prescrire la dapagliflozine, - du besoin médical partiellement couvert, - mais de l'absence de données robustes de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement impactée dans cette maladie, <p>FORXIGA (dapagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge.</p>

² Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir : en ajout du traitement standard, le traitement des patients adultes atteints de MRC :

- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;

- recevant depuis au moins 4 semaines un traitement par IEC/ARA II à la dose maximale tolérée,

la commission rend un avis dans l'entière de l'AMM, à savoir dans l'indication de l'AMM : « chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique ».

	Dans les autres populations de la maladie rénale chronique de l'adulte : sans objet.
ISP	FORXIGA (dapagliflozine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le périmètre du remboursement</p> <p>Au regard des résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude DAPA-CKD ayant inclus des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard par IEC/ARA II administré depuis au moins 4 semaines à la dose maximale tolérée, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, une augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant la première visite, FORXIGA (dapagliflozine) est un traitement de première intention uniquement dans cette population.</p> <p>Le traitement par FORXIGA (dapagliflozine) est mis en place après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II) pendant au moins 4 semaines.</p> <p>La Commission précise que le caractère évolutif de la maladie rénale chronique sous traitement par IEC ou ARA II à dose maximale tolérée est un prérequis à la mise en place de ce traitement.</p> <p>La Commission souligne que 10 % des patients inclus dans l'étude DAPA-CKD avaient un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m². Le recours à la dapagliflozine chez ces patients, en particulier chez les personnes âgées polymédicamentées avec une évolution lente de l'insuffisance rénale, doit être pesé au regard des risques encourus par l'ajout de ce médicament.</p> <p>Par ailleurs, les patients très âgés avec une fonction rénale encore bien conservée (soit un DFG >60 mL/min/1,73 m²), ceux ayant une espérance de vie brève et ceux dont la néphropathie est stable ne relèvent pas d'un traitement par dapagliflozine.</p> <p>La Commission recommande que la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) soit réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en concertation avec un spécialiste en néphrologie au regard de la gravité de la pathologie et de la population restreinte recommandée au remboursement, - par un spécialiste en néphrologie pour les patients ayant un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g. <p>L'absence de comparaison directe à la canagliflozine chez les patients diabétiques de type 2 atteints de MRC ne permet pas de positionner la dapagliflozine par rapport à cet autre médicament dans cette population.</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-CKD réalisée chez des patients insuffisants rénaux avec ou sans diabète de type 2 associé, il n'a pas été observé de signal particulier parmi les patients traités par la dapagliflozine, atteints ou non de diabète de type 2. Un événement de gangrène de Fournier a été rapporté dans le groupe dapagliflozine. Pendant le traitement, 120 (5,6%) patients du groupe dapagliflozine versus 84 (3,9%) du groupe placebo ont rapporté au moins un événement de type déplétion volémique.</p> <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 rénale est associée à un diabète de type 2. Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez</p>

	<p>les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020.</p> <p>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement En l'absence de donnée dans les autres situations cliniques de la maladie rénale chronique de l'adulte, FORXIGA (dapagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
Population cible	<p>La population cible de FORXIGA (dapagliflozine) dans cette sous-population de l'AMM est estimée à 379 000 patients.</p>
Recommandations	<p>► 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.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Dans l'étude DAPA-CKD, réalisée chez des patients atteints de maladie rénale chronique, une majorité des patients (67,5%) avaient un diabète de type 2 associé. La Commission rappelle que le profil de tolérance de FORXIGA (dapagliflozine) implique chez les patients diabétiques de type 2 des mises en garde relatives au risque d'amputation, d'acidocétose, d'infection génitale, au risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT2 de survenue de gangrène de Fournier¹.</p> <p>► Autres demandes La Commission recommande que la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) soit réalisée : - en concertation avec un spécialiste en néphrologie au regard de la gravité de la pathologie et de la population restreinte recommandée au remboursement, - par un spécialiste en néphrologie pour les patients ayant un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de FORXIGA (dapagliflozine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une indication restreinte de l'AMM, à savoir : le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique :

- en ajout du traitement standard,
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,
- recevant depuis au moins 4 semaines un traitement par IEC/ARA II à la dose maximale tolérée.

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 « chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique ».

FORXIGA (dapagliflozine) a obtenu une AMM dans cette indication le 5 août 2021.

Par ailleurs, le laboratoire a sollicité en parallèle 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 une indication identique à l'indication revendiquée pour l'accès précoce post-AMM.

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 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

FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique² ».

03 POSOLOGIE

« Insuffisance rénale

La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.
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 de type 2, 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 de type 2 si un contrôle glycémique complémentaire est nécessaire (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

Selon le guide parcours de soins de la HAS³, la maladie rénale chronique (MRC) correspond à une réduction de la fonction des reins, qui ne filtrent plus correctement le sang. La MRC comprend 5 stades :

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

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 ml/min/1,73m², et concerne les stades 3, 4 et 5 de la MRC.

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 **Erreur ! Signet non défini.**

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 cas⁴.

En France, le nombre de personnes ayant une maladie rénale chronique (MRC) peut être estimé à près de 5,7 millions⁵. La MRC atteint principalement les patients âgés de plus de 60 ans et le diabète

³ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. 2012.

⁴ 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.

⁵ 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>

de type 2 (DT2) est la comorbidité la plus fréquente chez les patients ayant une MRC (43% des patients en IRC ont un DT2)⁴.

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 atteints de MRC ont un risque élevé de décès prématuré^{6,7}.

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 hydroélectrolytiques ;
- une dénutrition.

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 diabète⁸.

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 rénale⁹. 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^{9,10}.

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 inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui ont un ratio coût-efficacité plus favorable que les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II)³. Lorsque les objectifs (réduction de l'albuminurie, normalisation de la pression artérielle) ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs : bithérapie, puis trithérapie. 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.

⁶ KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013

⁷ 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

⁸ 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.

⁹ Cruz et al. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011 Jun ; 66(6) : 991–995

¹⁰ 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.

La canagliflozine (INVOKANA) à la posologie de 100 mg/jour a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie sur un critère de jugement composite comprenant « la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire » dans l'étude de phase III CREDENCE¹¹ évaluée dans l'avis de la Commission du 21 octobre 2020¹². 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. Toutefois, la spécialité INVOKANA 100 mg (canagliflozine) n'est actuellement pas prise en charge et pas commercialisée en France.

Dans le traitement de la maladie rénale chronique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles recommandées, à savoir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans, puis la canagliflozine en association à ces molécules à dose maximale tolérée uniquement chez le patient diabétique et bien que la spécialité INVOKANA (canagliflozine) soit actuellement non prise en charge. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les CCP de FORXIGA (dapagliflozine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique et dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, à savoir chez les patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard par IEC/ARA II administré depuis au moins 4 semaines à la dose maximale tolérée, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.

05.1 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 MRC³.

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)³.

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 à dose maximale tolérée.

¹¹ 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.

¹² 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) <i>Laboratoire</i>	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 chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, en association au traitement standard Insuffisant en monothérapie, en bithérapie : + insuline	ASMR IV (bi et trithéra) ASMR III (maladie rénale) dans la prise en charge	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Le traitement non médicamenteux comporte des mesures d'adaptation du mode de vie comprenant la pratique d'une activité physique, la mise en place d'un régime et, le cas échéant, l'arrêt du tabac³.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FORXIGA (dapagliflozine) dans l'indication de l'AMM et dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, à savoir « en ajout du traitement standard, chez les patients traités depuis au moins 4 semaines par un traitement par IEC/ARA II à la dose maximale tolérée, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g », sont les médicaments recommandés cités dans le tableau, à savoir les IEC et les sartans, puis la canagliflozine en association à ces molécules à dose maximale tolérée uniquement chez le patient diabétique et bien que la spécialité INVOKANA (canagliflozine) soit actuellement non prise en charge.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité FORXIGA (dapagliflozine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication : "FARXIGA¹³ (dapagliflozin) is indicated to reduce the risk of sustained eGFR decline, end-stage kidney disease, cardiovascular death, and hospitalization for heart failure in adults with chronic kidney disease at risk of progression."

► 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	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	En cours
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	En cours
Belgique	Non (soumission prévue en novembre 2022)	NA
Espagne	En cours	En cours
Italie	En cours	En cours

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	23 avril 2014 (Inscription)
Indication	FORXIGA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en : Monothérapie ¹⁴

¹³ La dénomination aux Etats-Unis est FARXIGA.

¹⁴ Le laboratoire ne sollicite pas d'inscription en monothérapie.

	<p>Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.</p> <p>Association thérapeutique</p> <p>En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).</p>
SMR (libellé)	<p>Insuffisant en monothérapie pour une prise en charge par la solidarité nationale</p> <p>Insuffisant en bithérapie en addition à l'insuline pour une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p>Modéré en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide</p> <p>Modéré en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En l'absence de recommandations nationales et internationales concernant la classe des gliflozines et au vu des données disponibles, la Commission ne peut définir une place précise dans la stratégie thérapeutique pour la dapagliflozine.</p> <p>Elle laisse aux praticiens pour lesquels la prescription initiale est réservée (spécialistes en endocrinologie, diabète, maladies métaboliques, médecine interne) le choix de débuter un traitement par dapagliflozine en conformité avec les indications et les précautions d'emploi de son AMM, et les propositions de prise en charge reconnues par la Commission.</p>
ASMR (libellé)	<p>Dans les indications en monothérapie et en bithérapie, en association à l'insuline : sans objet</p> <p>Dans les indications en bithérapie, en association à la metformine ou à un sulfamide et trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine :</p> <p>Compte tenu du contrôle glycémique très modeste observé par rapport au placebo, des doutes sur le profil de tolérance notamment infectieux, cardiovasculaire et carcinogène, et de la difficulté à définir une place dans la stratégie thérapeutique, la Commission ne peut reconnaître un progrès pour FORXIGA.</p> <p>Aussi, la Commission de la transparence considère que FORXIGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	<p>7 octobre 2015</p> <p>(Extension d'indication (en trithérapie)</p> <p>Réévaluation du Service Médical Rendu (en bithérapie) à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale)</p>
Indication	<p>FORXIGA est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :</p> <p>En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.</p>
SMR (libellé)	<p>En bithérapie + metformine : modéré</p> <p>En trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant : modéré</p> <p>En trithérapie + metformine + sitagliptine : insuffisant</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La dapagliflozine est un médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants, - en trithérapie en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémisants, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés,

	En trithérapie en association à la metformine et à la sitagliptine, la dapagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2, en l'absence de données cliniques pertinentes.
ASMR (libellé)	Compte tenu du profil de tolérance et de l'efficacité modeste de la dapagliflozine, la Commission considère que les spécialités FORXIGA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.
Autres recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>La Commission rappelle que conformément à sa délibération en date du 20 juillet 2005 elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.</p> <p>► Autres demandes</p> <p>La Commission réévaluera la spécialité FORXIGA et, le cas échéant les autres gliflozines seules ou associées à la metformine, en fonction de l'évolution du contexte scientifique et des conclusions de l'évaluation européenne en cours sur les cas d'acidocétose.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	18 novembre 2020 (Réévaluation du service médical rendu (SMR) à la demande de la Commission et de l'ASMR à la demande du laboratoire)
Indication	<p>Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :</p> <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. <p>Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à son AMM.</p>
SMR (libellé)	<p>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 :</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>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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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 1^{ère} 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 3^{ème} 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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

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.

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

Compte tenu,

(libellé)

- 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 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,
- 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,

et malgré :

- l'absence de démonstration de la supériorité de la dapagliflozine sur le critère de jugement composite 3P-MACE dans l'étude DECLARE-TIMI 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,

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 :

- 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.

Études demandées

► Demandes de données

Compte tenu :

- de la place de FORXIGA (dapagliflozine) dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 réservée exclusivement à de la 2^{ème} 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/.

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.

	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 hypoglycémifiants.
Autres recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>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.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu du profil de tolérance de FORXIGA (dapagliflozine), la Commission rappelle l'importance d'une information adaptée et complète des patients sur les symptômes liés à chacun de ces événements indésirables de type amputation, acidocétose avec autosurveillance, infections génitales dont gangrène de Fournier. La Commission souligne que le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte.</p> <p>► Autres demandes</p> <p>Compte tenu des nouvelles données disponibles en termes de bénéfice cardiovasculaire pour les 3 gliflozines réévaluées et rénal pour la canagliflozine, la Commission souhaite réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GLP1.</p> <p>La Commission s'interroge sur l'opportunité d'élargir la prescription initiale annuelle des gliflozines aux médecins généralistes, dans la mesure où le diabète de type 2 est un enjeu de santé publique et que sa prise en charge repose également sur ces prescripteurs.</p>
Date de l'avis (motif de la demande)	24 mars 2021 (Extension d'indication)
Indication	FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.
SMR (libellé)	<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>
Place dans la stratégie thérapeutique	<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 \leq 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>ASMR (libellé)</p>	<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>Dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque » (cf. SMR insuffisant) : Sans objet.</p>
<p>Autres recommandations</p>	<p>► Conditionnements</p> <p>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.</p> <p>Le conditionnement en boîte de 30 est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</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 grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT2 de survenue de gangrène de Fournier.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de FORXIGA (dapagliflozine) repose sur l'étude de phase III (DAPA-CKD)¹⁵ contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, réalisée chez 4 304 patients dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo en termes de réduction de l'incidence des événements composant le critère de jugement 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 avec un DFG ≥ 25 et ≤ 75 mL/min/1,73 m² et une albuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire [RAC] ≥ 200 et $\leq 5 000$ mg/g).

Le laboratoire a également fourni l'étude DAPA-CKD-like qui a étudié les caractéristiques des patients de la cohorte CKD-REIN¹⁶ répondant aux critères d'inclusion de l'étude DAPA-CKD dans l'objectif de vérifier la transposabilité des résultats de l'essai DAPA-CKD à la pratique courante française. L'étude CKD-REIN est une cohorte française ayant pour objectif de recueillir des informations cliniques et de description du fardeau de la MRC chez des patients adultes avec une maladie modérée à sévère (stade 3 ou 4). Les patients sélectionnés ont été suivis sur une durée de 5 ans. L'étude DAPA-CKD-like n'est pas détaillée dans le présent avis car elle ne fournit pas d'élément relatif à l'efficacité ou à la tolérance de la dapagliflozine dans la maladie rénale chronique.

Le laboratoire a de plus fourni une comparaison indirecte ajustée (Matching-Adjusted Indirect Comparison : MAIC) entre les études DAPA-CKD¹⁵ (avec la dapagliflozine) et CREDENCE¹¹ (avec la canagliflozine). Cette comparaison indirecte ne suggère pas de résultats statistiquement différents de ceux de la canagliflozine en ajout du traitement standard chez les patients avec une IRC et un diabète de type 2, sur de nombreux critères tels que le délai avant la première occurrence d'un des événements (diminution prolongée $\geq 50\%$ du DFG par rapport à l'inclusion ; atteinte du stade IRCT, décès CV, décès de cause rénale), délai avant la première occurrence d'une diminution prolongée $\geq 50\%$ du DFG par rapport à l'inclusion, délai avant la première occurrence de l'atteinte du stade IRCT, délai avant le décès CV, délai avant la mortalité toute cause, délai avant la première occurrence d'hospitalisation pour IC, délai avant le passage en IRCT, la diminution prolongée $>50\%$ du DFG ou le décès rénal, délai avant la mise en place de la dialyse, la transplantation rénale ou le décès rénal. Compte tenu des limites de cette comparaison indirecte, reposant sur de nombreux critères de jugement sans gestion de la multiplicité des comparaisons, ses résultats ne sont pas présentés dans le présent avis.

08.1 Efficacité

Référence	Etude DAPA-CKD ¹⁵
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.

¹⁵ 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

¹⁶ *Chronic Kidney Disease –Renal Epidemiology and Information Network*

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	- Femme ou homme âge ≥ 18 ans au moment du consentement ; - DFG ≥ 25 et ≤ 75 mL/min/1,73 m ² à la visite 1 ; - Augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant la visite 1 et RAC ≥ 200 et ≤ 5000 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	- 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 <i>New York Heart Association</i> (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 ; - Revascularisation coronarienne (intervention coronarienne percutanée ou pontage coronarien) ou réparation/remplacement valvulaire dans les 12 semaines précédant la sélection ou prévision de l'une de ces interventions après la randomisation.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet
Schéma de l'étude	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) dans l'un des groupes de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • dapagliflozine 10 mg une fois/jour ; • placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction de : <ul style="list-style-type: none"> - la présence ou l'absence de DT2 à l'inclusion (avec DT2 versus sans DT2) ; - l'albuminurie (RAC >1000 versus ≤ 1000 mg/g). Le DT2 à l'inclusion était défini par un diagnostic établi de DT2 ou par un taux de HbA1c $\geq 6,5\%$ à la fois à la visite 1 (sélection) et à la visite 2 (randomisation). 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). 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 (<i>data monitoring committee</i> , DMC). Le 26 mars 2020 (au <i>cut-off</i> 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.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : <u>Groupe dapagliflozine</u> : dapagliflozine 10 mg par voie orale, en 1 prise par jour, en association aux soins standards. <u>Groupe placebo</u> : placebo en association aux soins standards. <u>Modification de la dose</u> : 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><u>Durée du traitement :</u> 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><u>Traitements concomitants :</u> 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). Le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) devait, si possible, être évité au cours de l'étude. La prise en ouvert de gliflozine était interdite. 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. 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 $\leq 7\%$ lors de la randomisation.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Délai avant la première occurrence d'un des événements composant le critère de jugement 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"> o un DFG maintenu* $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ o ou un traitement chronique** par dialyse, o 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. ** 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. *** 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 initié (refus patient, fragilité état général...) 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> <ul style="list-style-type: none"> • Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants : <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. • Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Décès CV ; - Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC). • Délai avant la survenue du décès quelle qu'en soit la cause. <p>L'étude comportait 16 autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés. La qualité de vie était évaluée sur les échelles KDQOL-36 (<i>Kidney disease quality of life-36</i>) et EQ-5D-5L (<i>EuroQol 5-dimensional 5-level questionnaire</i>). 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. 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>Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole pour le critère principal et les critères secondaires hiérarchisés, notamment selon la présence d'un DT2 à l'inclusion (oui, non).</p> <p><u>Populations d'analyse</u></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 :

L'essai a été interrompu prématurément sur recommandation d'un comité indépendant de surveillance en raison de l'efficacité de la dapagliflozine 10 mg, après un suivi médian de 2,4 années.

► 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. Une majorité des patients diabétiques de type 2 (94,1%) était traité par un médicament anti-diabétique (insuline 55,4%, biguanide 43%, sulfonylurée 26,8%).

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 m²			
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 197/2 152 patients (9,2%) dans le groupe dapagliflozine versus 312/2 152 patients (14,5%) dans le groupe placebo avait eu un événement du critère de jugement principal¹⁷ ; 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.

¹⁷ 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

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
<i>Diminution prolongée ≥50% du DFG</i>	112 (5,2)	2,6	201 (9,3)	4,8	0,53 [0,42 ; 0,67]	0.0001
<i>Passage au stade IRCT</i>	109 (5,1)	2,5	161 (7,5)	3,8	0,64 [0,50 ; 0,82]	0.0004
<i>Décès de cause rénale</i>	2 (<0,1)	0,0	6 (0,3)	0,1	-	-
<i>Décès CV</i>	65 (3,0)	1,4	80 (3,7)	1,7	0,81 [0,58 ; 1,12]	0.2029

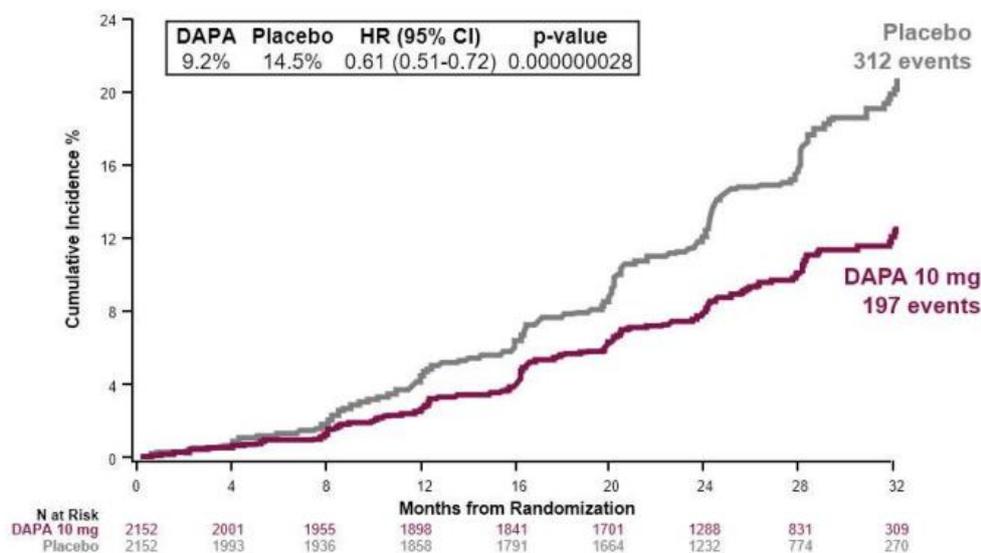


Figure 1 : DAPA-CKD – Courbes Kaplan-Meier pour la survenue d'une diminution ≥50% du DFG, d'une atteinte du stade IRCT, du décès CV ou de cause rénale (critère principal ; population FAS)

► Critères de jugement secondaires évalués selon une séquence hiérarchique

Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants : diminution prolongée ≥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, diminution prolongée du DFG ≥ 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
<i>Diminution prolongée $\geq 50\%$ du DFG</i>	112 (5,2)	2,6	201 (9,3)	4,8	0,53 [0,42 ; 0,67]	
<i>Stade IRCT</i>	109 (5,1)	2,5	161 (7,5)	3,8	0,64 [0,50 ; 0,82]	
<i>Décès de cause rénale</i>	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%.

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
<i>Hospitalisation pour IC</i>	37 (1,7)	0,8	71 (3,3)	1,6	0,51 [0,34 ; 0,76]	p=0,0007
<i>Décès CV</i>	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 <i>versus</i> 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).

08.2 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^{18,19}.

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.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

La durée d'exposition au traitement de l'étude DAPA-CKD versus placebo 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.

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

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

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 594/2149 patients (27,6%) comparativement au groupe placebo avec 674/219 patients (31,4%). 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 : 118/2149 patients (5,5%) dans le groupe dapagliflozine versus 123/2149 patients (5,7%) 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.

Evénements 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%)).

Evénements 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.

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

Le résumé des risques du PGR de FORXIGA (dapagliflozine) (version N°19 - 5 décembre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- infection des voies urinaires - acidocétose diabétique, incluant les événements atypiques - atteinte rénale
Risques importants potentiels	- lésion hépatique - cancer de la vessie - cancer du sein - cancer de la prostate - amputations distales
Informations manquantes	- pas d'information manquante

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRE du 20 novembre 2020) couvrant la période du 5 octobre 2019 au 4 octobre 2020. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

8.3.4 Données issues du RCP

« Maladie rénale chronique

Dans l'étude des effets rénaux conduite avec la dapagliflozine chez des patients atteints de maladie rénale chronique (DAPA-CKD), 2 149 patients ont été traités par la dapagliflozine à la dose de 10 mg et 2 149 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 27 mois. La population de patients incluait des patients diabétiques de type 2 et non diabétiques, avec un DFG ≥ 25 à ≤ 75 mL/min/1,73 m², et une albuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC] compris entre 200 et 5000 mg/g). Le traitement était poursuivi si le DFG diminuait à moins de 25 mL/min/1,73 m². Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints de maladie rénale chronique était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine. »

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de la dapagliflozine chez les patients atteints de MRC repose sur l'étude de phase III DAPA-CKD¹⁵. Il s'agit d'un essai international, multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, administrée une fois par jour en ajout aux traitements standard par IEC ou sartans.

Les critères d'inclusion comportaient une MRC définie par un DFG ≥ 25 et ≤ 75 mL/min/1,73 m² et une albuminurie (RAC ≥ 200 et $\leq 5 000$ mg/g) ainsi qu'une augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant la première visite. Pour être inclus, les patients devaient avoir un traitement stable par IEC ou ARA II pendant au moins 4 semaines avant la 1^{ère} visite.

Un total de 4 304 patients a été randomisé (population FAS retenue pour les analyses d'efficacité) soit 2 152 dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction de la présence ou l'absence de diabète de type 2 à l'inclusion et de l'albuminurie (RAC $> 1 000$ versus $\leq 1 000$ mg/g).

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). Environ 10 % des patients avaient un DFG supérieur à 60 mL/min/1,73 m² et 14,5% de la population de l'étude avait un DFG < 30 mL/min/1,73 m². La PAS moyenne était de 137,1 mmHg (ET 17,4). 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 inclus 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. Une majorité des patients diabétiques de type 2 (94,1 %) était traitée par un médicament anti-diabétique (insuline 55,4 %, biguanide 43 %, sulfonyleurée 26,8 %).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Parmi les événements survenus, un total de 197/2 152 patients (9,2%) dans le groupe dapagliflozine versus 312/2 152 patients (14,5%) dans le groupe placebo avait eu, en premier événement, un des événements composant le critère de jugement principal²⁰ ; correspondant à des taux d'événements

²⁰ 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

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 composant le critère de jugement principal (NNT=19).

La dapagliflozine était statistiquement supérieure au placebo sur les 3 critères de jugements secondaires hiérarchisés :

- sur le critère de jugement composite de survenue d'une diminution prolongée du DFG \geq 50%, atteinte du stade IRCT ou décès de cause rénale : 142/2152 patients (6,6%) dans le groupe dapagliflozine versus 243/2152 patients (11,3%) dans le groupe placebo ont eu un des événements, 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).
- sur le critère de jugement composite de survenue du décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque : 100/2152 patients (4,6%) dans le groupe dapagliflozine versus 138/2152 patients (6,4%) dans le groupe placebo ont eu un des événements, 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).
- sur le critère de jugement de la mortalité toutes causes : 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).

Au regard du caractère exploratoire des critères de qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut être retenue.

Le laboratoire a de plus fourni une méta-analyse de comparaison indirecte de la dapagliflozine avec la canagliflozine sur la base des études DAPA-CKD et CREDENCE. Néanmoins au regard des limites de cette comparaison, aucune conclusion ne peut être retenue sur la quantité d'effet de l'un par rapport à l'autre.

► Tolérance

L'étude n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance pour la dapagliflozine. 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.

Des EIG ont été rapportés chez 633/2149 patients (29,5%) du groupe dapagliflozine 10 mg versus 729/2149 patients (33,9%) du groupe placebo.

Aucun EI d'hypoglycémie majeure ou d'acidocétose diabétique n'a été rapporté chez les patients insuffisants rénaux et non diabétiques.

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. Les taux d'événements graves de symptômes de déplétion volémique étaient faibles et similaires dans les groupes dapagliflozine et placebo : 16 (0,7%) et 15 (0,7%) patients, respectivement.

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.

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, sans mise en évidence de relation causale entre le traitement par dapagliflozine et le risque de fractures.

Un événement de gangrène de Fournier a été rapporté dans le groupe dapagliflozine.

► Discussion

Un autre gliflozine, la canagliflozine, en association au traitement par IEC ou sartan avait montré un bénéfice uniquement chez des patients avec un diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2

ou 3 et une albuminurie sur un critère de jugement composite comprenant « la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire » dans l'étude de phase III CREDENCE¹¹ (Avis de la Commission en date du 21 octobre 2020).

La dapagliflozine dans l'étude DAPA-CKD, en ajout au traitement standard par IEC ou sartans, a montré un bénéfice sur un critère de jugement principal composite similaire à celui de l'étude CREDENCE¹¹ comprenant la diminution prolongée $\geq 50\%$ du DFG par rapport à l'inclusion, l'atteinte du stade IRCT, le décès CV ou de cause rénale dans une population de patients composée en majorité de patients avec un diabète de type 2 (67,5%), atteints de maladie rénale chronique (DFG moyen était de 43,1 mL/min/1,73 m² (ET : 12,4)) avec albuminurie (RAC médian de 949,3 mg/g (min 23 – max 11905)) qui avait augmenté au moins 3 mois avant la première visite.

La Commission considère ce critère de jugement principal comme cliniquement pertinent et la quantité d'effet importante. La Commission relève que l'effet de la dapagliflozine n'apparaît pas immédiat mais après 8 mois de traitement.

Le laboratoire a analysé l'efficacité de la dapagliflozine dans le sous-groupe de patients diabétiques de type 2 et le sous-groupe de patients non diabétiques selon des analyses prévues au protocole mais sans gestion de la multiplicité des analyses, de ce fait les résultats, qui ne sont pas décrits dans le présent avis, observés dans ces sous-groupes sont exploratoires et ne peuvent être pris en compte.

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

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

Les patients avec antécédents cardio-vasculaires ne pouvaient être inclus dans l'étude DAPA-CKD, ce qui limite la transposabilité des résultats de l'étude, dans la mesure où la MRC se caractérise par une morbidité liée aux atteintes fonctionnelles multi-organiques et notamment cardiovasculaires qu'elle entraîne.

Cette étude ne modifie pas le profil de tolérance connu de la dapagliflozine, et ne met pas en évidence de signal particulier chez les patients non atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine.

On ne dispose pas de données sur leur éventuel impact sur l'organisation des soins, ni de données probantes sur un éventuel impact sur la qualité de vie ; néanmoins compte tenu des résultats apportés par l'étude DAPA-CKD dans la maladie rénale chronique, un impact sur l'organisation des soins et la qualité de vie est attendu avec cette spécialité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance de l'étude DAPA-CKD, il est attendu un impact supplémentaire de FORXIGA (dapagliflozine) sur la morbi-mortalité.

En conséquence, FORXIGA (dapagliflozine) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

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

Aucune étude clinique interventionnelle n'est en cours. Le programme DISCOVER-CKD, hybride, s'appuyant sur des cohortes ambispectives de malades rénaux chroniques est déployé en Chine,

Italie, Japon, Suède, Royaume-Uni et Etats-Unis²¹. A partir de données en vie réelle, il permettra d'améliorer la connaissance de l'épidémiologie de la MRC, le fardeau clinique et économique, sa prise en charge à travers le monde.

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude - Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	
<p>Etude DELIVER - D169CC00001 : étude internationale de phase III, en double aveugle, randomisée et contrôlée versus placebo visant à évaluer l'effet de la dapagliflozine sur la réduction du décès cardiovasculaire ou l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée (HFpEF).</p> <p>Rationnel et objectifs de l'étude : L'objectif principal de l'étude est de déterminer si la dapagliflozine est supérieure au placebo, lorsqu'elle est ajoutée au traitement standard, pour réduire le nombre total de décès d'origine CV et d'événements HF (hospitalisation pour HF ou visite HF urgente) chez les patients avec HF et fraction d'éjection préservée. L'étude comprend un eCRF supplémentaire lié au risque d'amputation des membres inférieurs.</p> <p>Plan d'étude : Étude internationale, multicentrique, en groupes parallèles, randomisée, double aveugle chez les patients atteints d'HFpEF, évaluant l'effet de la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, une fois par jour en addition des traitements standards, incluant les traitements pour contrôler les comorbidités, réduire les composantes de décès CV et les événements d'insuffisance cardiaque.</p> <p>Population de l'étude : les patients adultes âgés de 40 ans et plus atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FEVG>40% et signes de cardiopathie structurale), de classe NYHA II à IV qui sont admissibles selon les critères d'inclusion/exclusion seront randomisés selon un rapport 1 :1 pour recevoir soit 10mg de dapagliflozine soit un placebo. 11000 patients dans 400 à 500 sites dans 20 à 25 pays devront être recrutés pour atteindre environ 6100 patients randomisés.</p>	Q3 2022
Indication : diabète de type 2 pédiatrique	
<p>MB102091/D1690C000016 : étude clinique pharmacologique de phase 2 à dose unique</p> <p>MB102138/D1690C000017 : étude de phase III, d'une durée de 24 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles avec une période de prolongation de l'innocuité à long terme de 28 semaines évaluant l'innocuité et l'efficacité de la dapagliflozine 10 mg chez les patients diabétiques de type 2 âgés de 10 à 24 ans.</p>	Q3 2021

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont recommandés comme traitement de 1^{ère} intention. Lorsque les objectifs (réduction de l'albuminurie, normalisation de la pression

²¹ Pecoits-Filho R et al. Methods and rationale of the DISCOVER CKD global observational study. Clinical Kidney Journal 2021 ; 14 ; 1570-1578.

artérielle) ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs : bithérapie, puis trithérapie dans l'objectif de normaliser la pression artérielle. En cas d'échec, un avis spécialisé est recommandé.

En cas de néphropathie diabétique, un traitement systématique par agents bloqueurs du système rénine angiotensine est mis en place en présence d'albuminurie (A/C > 3 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 inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par un sartan.

La canagliflozine (INVOKANA) à la posologie de 100 mg/jour a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie sur un critère de jugement composite comprenant « la réduction du doublement de la créatinine sérique, l'insuffisance rénale chronique terminale, la mortalité rénale et la mortalité cardiovasculaire » dans l'étude de phase III CREDENCE¹¹. INVOKANA 100 mg (canagliflozine) est recommandé en 1^{ère} intention, après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II) pendant au moins 4 semaines, en association à ce traitement standard. Dans la mesure où la canagliflozine abaisse la volémie, la surveillance de la fonction rénale est importante, en particulier en cas de coprescription avec un diurétique. Toutefois, la spécialité INVOKANA 100 mg (canagliflozine) n'est actuellement pas prise en charge et pas commercialisée en France.

Place de FORXIGA (dapagliflozine) dans la stratégie thérapeutique :

► Dans le périmètre du remboursement

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

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

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

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

Par ailleurs, les patients très âgés avec une fonction rénale encore bien conservée (soit un DFG >60 mL/min/1,73 m²), ceux ayant une espérance de vie brève et ceux dont la néphropathie est stable ne relèvent pas d'un traitement par dapagliflozine.

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

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

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

S'agissant des signaux de tolérance de type acidocétose diabétique, infections génitales, amputation, gangrène de Fournier, qui ont été observés avec les gliflozines (dont la dapagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, dans l'étude DAPA-CKD¹⁵ réalisée chez des patients insuffisants rénaux avec ou sans diabète de type 2 associé, il n'a pas été observé de signal particulier parmi les patients traités par la dapagliflozine, atteints ou non de diabète de type 2. Un événement de gangrène de Fournier a été rapporté dans le groupe dapagliflozine. Pendant le traitement, 120 (5,6%) patients du groupe dapagliflozine versus 84 (3,9%) du groupe placebo ont rapporté au moins un événement de type déplétion volémique.

La Commission rappelle que l'instauration d'un traitement par FORXIGA (dapagliflozine) nécessite un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de risque de survenue de ces événements. Une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements est nécessaire, tout particulièrement lorsque l'insuffisance rénale est associée à un diabète de type 2. Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020¹.

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

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► La maladie rénale chronique est une maladie évoluant naturellement vers des complications graves, à fort impact sur la qualité de vie du patient et le système de soins au stade de la dialyse ou de la transplantation, pouvant être mortelles.

► La spécialité FORXIGA (dapagliflozine) entre dans le cadre d'un traitement préventif des complications rénales.

► Considérant les résultats et critères d'inclusion de l'étude DAPA-CKD, le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important chez les patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard par IEC/ARA II administré depuis au moins 4 semaines à la dose maximale tolérée, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,
- mal établi dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de données étayant l'efficacité et la tolérance.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (cf rubrique 05. Comparateurs cliniquement pertinents).

► Au regard des résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude DAPA-CKD ayant inclus des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard par IEC/ARA II administré depuis au moins 4 semaines à la dose maximale tolérée, avec un débit de filtration

glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, une augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant la première visite, FORXIGA (dapagliflozine) est un traitement de première intention uniquement dans cette population.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie évoluant naturellement vers des complications graves, à fort impact sur la qualité de vie du patient et le système de soins au stade de la dialyse ou de la transplantation, pouvant être mortelles,
- de sa prévalence et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse supplémentaire apportée par FORXIGA (dapagliflozine) au besoin médical identifié :
 - o avec un impact supplémentaire démontré de FORXIGA (dapagliflozine) sur la morbi-mortalité en termes de réduction des événements rénaux avec un ralentissement de l'atteinte rénale dans l'étude DAPA-CKD et des données de tolérance disponibles,
 - o de l'absence de données probantes sur un éventuel impact sur la qualité de vie ; néanmoins compte tenu des résultats apportés par l'étude DAPA-CKD dans la maladie rénale chronique de l'adulte, un impact supplémentaire de FORXIGA (dapagliflozine) sur la qualité de vie est attendu,
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins, néanmoins compte tenu des résultats apportés par l'étude DAPA-CKD dans la maladie rénale chronique de l'adulte, un impact supplémentaire de FORXIGA (dapagliflozine) sur l'organisation des soins est attendu,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FORXIGA (dapagliflozine) est :

- **important dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :**
 - o **avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,**
 - o **traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée**
- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des autres alternatives dans les autres populations de la maladie rénale chronique de l'adulte.**

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

o avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,

o recevant depuis au moins 4 semaines un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée »

et aux posologies de l'AMM.

-défavorable 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 les autres populations de la maladie rénale chronique de l'adulte.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo, en ajout au traitement standard par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan), chez des patients atteints de maladie rénale chronique avec une albuminurie, sur le critère de jugement composite comprenant la survenue d'une diminution $\geq 50\%$ du DFG ou l'atteinte du stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ou le décès cardiovasculaire ou de cause rénale, critère de jugement cliniquement pertinent dans l'étude DAPA-CKD,
- avec une quantité d'effet jugée importante versus placebo sur ce critère (HR=0,61 ; IC95% [0,51 ; 0,72] ; p<0,0001),
- une supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés dont le critère de mortalité toute cause (HR=0,69 ; IC95% [0,53 ; 0,88] ; p=0,0035),
- du profil de tolérance ne mettant pas en évidence de signal particulier, en dehors des signaux connus caractéristiques de cette molécule incluant la déplétion volémique, la fracture, la gangrène de Fournier, induisant des précautions à prendre avant de prescrire la dapagliflozine,
- du besoin médical partiellement couvert,
- mais de l'absence de données robustes de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement impactée dans cette maladie,

FORXIGA (dapagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de MRC, en ajout du traitement standard :

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

10.2.2 Dans les autres populations de la maladie rénale chronique de l'adulte

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible de FORXIGA (dapagliflozine) dans son extension d'indication correspond aux patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard par IEC/ARA II administré depuis au moins 4 semaines à la dose maximale tolérée, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.

Le nombre de personnes ayant une MRC en France peut être estimé à près de 5,7 millions⁵.

D'après la HAS, la prévalence des adultes IRC (RAC urinaire supérieur à 3 mg/mmol ou DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m²) est estimée à 3 millions en France³.

Selon une étude qualitative réalisée auprès de néphrologues avec la Société IQVIA, 73% des patients souffrant d'IRC seraient diagnostiqués, soit 2,19 millions. Selon avis d'expert, le nombre d'insuffisants rénaux (MRC stade 3-5) serait de 1,6 millions.

L'analyse « DAPA-CKD-like », conduite à partir de la cohorte française CKD-REIN, montre que 33% (503/1500 patients) présentent un RAC compris entre 200 et 5 000 mg/g, soit 258 000 à 722 700 patients.

On estime que 75% des patients IRC sont traités (source : Panel LPD IQVIA MG CMA juin 2020).

Parmi, ces patients, la proportion de patients recevant un traitement par IEC ou ARA II à la dose maximale tolérée ne peut être estimée avec précision. En estimant que le traitement par IEC ou sartan serait sous-optimal chez 30% des patients, 379 000 patients seraient éligibles à FORXIGA dans la MRC.

Par ailleurs, dans l'avis de la Commission de la Transparence de la spécialité INVOKANA du 21 octobre 2020, la population cible dans le diabète de type 2 avec maladie rénale est estimée entre 127 303 et 206 318 patients. D'autre part les patients diabétiques représentent entre 43% et 52% (population DAPA-CKD-like de la cohorte CKD-Rein) des patients en MRC. Ainsi la population cible de FORXIGA pourrait être estimée à entre 245 000 et 480 000 patients.

La population cible de FORXIGA (dapagliflozine) dans cette sous-population de l'AMM est estimée à 379 000 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-CKD, réalisée chez des patients atteints de maladie rénale chronique, une majorité des patients (67,5%) avaient un diabète de type 2 associé. La Commission rappelle que le profil de tolérance de FORXIGA (dapagliflozine) implique chez les patients diabétiques de type 2 des mises en garde relatives au risque d'amputation, d'acidocétose, d'infection génitale, au risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT2 de survenue de gangrène de Fournier¹.

► Autres demandes

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

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 20 août 2021 Date d'examen : 13 octobre 2021 Date d'adoption : 27 octobre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés</u> B/28 (CIP : 34 009 266 498-0 7) B/30 (CIP : 34 009 266 499-7 5)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 12 novembre 2012 Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication dans la maladie rénale chronique (MRC) : 05 août 2021 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
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