

18 mars 2025

## **FORXIGA® est désormais remboursé chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection modérément réduite et préservée**

L'insuffisance cardiaque (IC) affecte près de 70 millions de personnes, et plus d'1,5 million en France. Cette maladie présente un taux de morbidité et de mortalité important. Il s'agit de l'une des premières causes d'hospitalisation chez les patients français de plus de 65 ans. Plus de la moitié des patients atteints d'IC ont une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) modérément réduite ou préservée avec, jusqu'à présent, peu d'options thérapeutiques disponibles.

Déjà remboursable dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, l'inhibiteur du SGLT2 FORXIGA® a obtenu, le 14 mars 2024, un remboursement dans le traitement de l'IC chronique symptomatique modérément réduite et préservée (FEVG > 40 %) chez les patients adultes. FORXIGA® est donc désormais remboursé dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, quelle que soit la valeur de la FEVG. Cet élargissement du remboursement lève un obstacle majeur à l'instauration des iSGLT2 chez les patients insuffisants cardiaques, au regard des dernières recommandations de l'ESC 2023 qui positionnent cette classe de médicaments en première ligne dans l'IC, avec un niveau de preuve I,A.

### **FORXIGA® remboursé en France dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG modérément réduite et préservée**

Après une AMM obtenue en novembre 2020 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite, FORXIGA® a étendu, en 2023, son indication à l'IC à FEVG modérément réduite et préservée (> 40%). Cette extension d'indication a fait suite à l'avis favorable rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA), le 15 décembre 2022, qui s'appuie sur les résultats de l'étude clinique de phase III DELIVER, publiés dans *The New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>, et ceux de l'analyse combinée pré-spécifiée de DAPA-HF et DELIVER publiés dans *Nature Medicine*<sup>2</sup>.

FORXIGA® a ainsi successivement élargi ses indications pour couvrir tout le spectre de l'IC, **devenant le premier traitement indiqué dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique quelle que soit la fraction d'éjection (y compris l'IC à FEVG modérément réduite et préservée) avec des bénéfices démontrés sur la mortalité.**

En février 2022, FORXIGA® a obtenu un remboursement chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique avec une FEVG réduite. Depuis le 14 mars 2024, il est **également remboursé dans le traitement de l'IC chronique à FEVG modérément réduite et préservée, élargissant ainsi son remboursement à l'ensemble des formes de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.**

### **Résultats de l'étude de phase III DELIVER**

Publiés dans *The New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>, les résultats de l'étude de phase III DELIVER ont montré que FORXIGA® réduit de 18 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'aggravation de l'IC chez les patients insuffisants cardiaques avec une FEVG modérément réduite ou préservée.

FORXIGA® a réduit de manière statistiquement significative le critère primaire composite de décès cardiovasculaire ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (définie par une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou consultation en urgence pour insuffisance cardiaque) de 18% ( $p < 0,001$ , 16,4% dans le groupe dapagliflozine et 19,5% dans le groupe placebo sur un suivi médian de 2,3 ans).

L'effet bénéfique de FORXIGA® a été observé dès le 13<sup>ème</sup> jour et s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude<sup>3</sup>. Tous les composants du critère ont contribué à l'efficacité observée sur le critère d'évaluation primaire.

Les résultats étaient cohérents dans les principaux sous-groupes évalués et étendent les bénéfices de FORXIGA® à l'ensemble des patients atteints d'insuffisance cardiaque, indépendamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

Les résultats de l'étude ont également montré une amélioration des symptômes des patients, mesurés par le score total des symptômes du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

L'étude DELIVER a été conçue avec des critères d'inclusion plus larges que les études antérieures dans cette population de patients afin d'inclure également les patients hospitalisés, récemment hospitalisés, ou ceux atteints d'insuffisance cardiaque avec une FEVG améliorée, pour lesquels le traitement fondé sur des preuves est limité<sup>4</sup>.

### Résultats de l'analyse combinée pré-spécifiée des études DELIVER et DAPA-HF

Publiés dans *Nature Medicine*<sup>2</sup>, **les résultats de l'analyse combinée pré-spécifiée des études DELIVER et DAPA-HF, ont démontré des bénéfices de FORXIGA® comparé au placebo, sur la mortalité chez les patients avec une IC, quelle que soit la fraction d'éjection.**

L'analyse combinée pré-spécifiée de DAPA-HF et DELIVER a démontré que FORXIGA® réduit le risque de décès cardiovasculaire de 14% et de décès toutes causes confondues de 10% chez tous les patients insuffisants cardiaques quelle que soit la FEVG.

FORXIGA® a réduit le risque de décès d'origine cardiovasculaire de 14% (HR : 0.86 (95% CI 0.76–0.97),  $P = 0.01$ .) sur un suivi médian de 22 mois, de décès toutes causes confondues de 10% (HR : 0.90 (95% CI 0.82–0.99);  $P = 0.03$ ), le nombre total d'hospitalisations pour IC de 29% (RR : 0.71 (95% CI 0.65–0.78),  $P < 0.001$ ), et le critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral de 10% (HR : 0.90 (5% CI 0.81–1.00);  $P = 0.045$ ) chez tous les patients avec IC quelle que soit leur FEVG. La réduction du risque de décès cardiovasculaire était cohérente dans la majorité des sous-groupes pré-spécifiés. **Il s'agit de la première analyse ayant démontré un bénéfice sur la mortalité avec un traitement de l'IC chez les patients insuffisants cardiaques, quelle que soit la FEVG.** Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine<sup>25</sup>.

### L'insuffisance cardiaque, une maladie fréquente et largement sous-diagnostiquée

Le nombre de patients avec une insuffisance cardiaque atteint près de **70 millions de personnes dans le monde**<sup>5</sup> et plus d'**1,5 million de personnes sont concernées en France**<sup>6</sup>.

L'insuffisance cardiaque (IC) met en jeu le pronostic vital par le fait que le cœur n'est plus capable d'assurer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins de l'organisme. L'IC est une maladie chronique caractérisée par des épisodes de décompensation cardiaque aiguë nécessitant souvent, selon la sévérité de l'épisode, une admission à l'hôpital pour traitement.

L'IC présente **un taux de morbidité et de mortalité important**<sup>7</sup>. Il s'agit de l'une des premières causes d'hospitalisation chez **les patients français âgés de plus de 65 ans**<sup>8</sup> et chaque année 200 000 hospitalisations sont liées à l'insuffisance cardiaque en France<sup>6</sup>.

Il existe différents types d'IC selon la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). Selon les recommandations de l'ESC sur le diagnostic et le traitement de l'IC publiées en 2021 et mises à jour en 2023, l'IC est classée en trois groupes<sup>4</sup> :

1. IC à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite ( $\leq 40\%$ ),
2. IC à FEVG modérément réduite (41-49 %),
3. IC à FEVG préservée ( $\geq 50\%$ ).

Plus de la moitié des patients atteints d'IC ont une FE modérément réduite ou préservée, avec peu d'options thérapeutiques disponibles<sup>9,10</sup>.

En comparaison avec les patients avec IC à FE réduite, **les patients avec une IC à FE préservée sont souvent plus âgés, obèses et de sexe féminin**<sup>11</sup>. La prévalence de l'IC à FEVG préservée est en croissance continue du fait du vieillissement de la population, de l'augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle, le diabète et la fibrillation auriculaire, des comorbidités fréquemment retrouvées chez les patients avec une IC à FEVG préservée<sup>12</sup> mais aussi très probablement d'une modification du comportement diagnostique de la part des médecins<sup>13</sup>.

L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée est une entité initialement non reconnue ou négligée par la communauté médicale<sup>13</sup>. Le diagnostic de cette pathologie reste difficile et largement sous-estimé. Ces dernières années, le diagnostic de l'IC à FEVG préservée a bénéficié de l'apport du dosage plasmatique des peptides natriurétiques et du développement des méthodes d'échocardiographie-Doppler<sup>14</sup>. Le diagnostic est posé devant des signes et/ou symptômes d'IC associés à une élévation des peptides natriurétiques et des signes sur l'échocardiographie objectivant des anomalies cardiaques structurelles et/ou fonctionnelles<sup>5</sup>.

### Un fardeau clinique et économique important

L'IC à FEVG préservée présente un fardeau clinique aussi important que l'IC à FEVG réduite, avec la moitié des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque aigüe. Le taux de réhospitalisation est important chez ces patients avec presque **1 patient sur 3 réhospitalisé** dans les 60 à 90 jours après une hospitalisation pour IC aigüe<sup>12</sup>.

La mortalité associée à l'IC à FEVG préservée reste élevée, une étude française a montré que près **d'un patient sur 2 avec cette forme d'IC décède dans les 5 ans suivant la première hospitalisation pour IC**<sup>15</sup>. Par ailleurs, les patients avec une IC à FEVG préservée étant surtout des patients âgés, souffrent d'une intolérance à l'exercice, d'une diminution des capacités fonctionnelles et ont, en conséquence, une qualité de vie altérée<sup>16</sup>.

En termes de fardeau économique, on estime à près de 3,1 milliards d'euros par an<sup>17</sup> le coût socio-économique de la prise en charge de l'IC.

La fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque constitue un poids économique élevé pour les systèmes de santé, étant responsables de 70 % des coûts de santé générés par cette maladie.<sup>18</sup>

Par ailleurs, la moitié des hospitalisations pour IC survenant chez les patients avec une IC à FEVG préservée, le taux élevé de réhospitalisation chez cette population et la prévalence croissante de cette

pathologie font qu'il est nécessaire de trouver des thérapies efficaces et des solutions d'amélioration du parcours de soins permettant de réduire la morbidité clinique de cette maladie, d'améliorer la qualité de vie des patients et de diminuer les coûts de santé relatifs à l'IC à FE préservée.

### Un besoin médical jusqu'à présent largement non couvert dans l'IC à FE modérément réduite et préservée

Avant les iSGLT2, aucun traitement n'a pu démontrer de manière convaincante une réduction de la morbi-mortalité de l'IC à FEVG > 40%<sup>4</sup>. Contrairement à l'IC à FE réduite, aucune amélioration du pronostic de l'IC à FE préservée n'a été observée au cours des deux dernières décennies<sup>19</sup>.

En 2023, l'*European Society of Cardiology* (ESC) a présenté ses nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'IC. Celles-ci préconisent l'utilisation des iSGLT2, avec un niveau de preuve I,A, chez les patients présentant une IC avec FEVG modérément réduite ou préservée, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'IC ou de décès d'origine cardiovasculaire<sup>20</sup>.

*L'insuffisance cardiaque est une pathologie qui évolue à bas bruit et ses symptômes – essoufflement, fatigue, parfois prise de poids - sont souvent négligés par les patients de plus de 60 ans. Elle représente un véritable fardeau en altérant très nettement l'état général, en retentissant sur la vie des proches. Pourtant, elle reste sous-diagnostiquée. Ainsi, très souvent, c'est lors d'un passage aux urgences qu'est réalisé le diagnostic de la maladie, alors que celle-ci est déjà évoluée. Plus précisément, parmi les patients de plus de 65 ans qui consultent les urgences pour une dyspnée aiguë, le diagnostic d'insuffisance cardiaque, quelle que soit sa forme, est posé chez la moitié d'entre eux. Il faut rappeler que le médecin traitant joue un rôle essentiel dans le repérage des patients et le diagnostic : en questionnant sur les symptômes, en prescrivant une échographie pour déceler des anomalies cardiaques structurelles et/ou fonctionnelles, en utilisant les outils à disposition comme le dosage des peptides natriurétiques. Le test NT-proBNP est un outil simple permettant ce dosage, et il est accessible aux médecins en ville. En cas de dyspnée chronique, un taux recueilli supérieur à 125 ng/L fait suspecter une IC et doit orienter vers la consultation d'un cardiologue. Bien qu'essentiel pour le dépistage, ce test est actuellement sous-utilisé. Le sous-diagnostic de l'insuffisance cardiaque est associé à un retard de prise en charge alors même qu'il existe des traitements efficaces.*

**Dr Emmanuelle Berthelot**, cardiologue, responsable d'unité Clinique, service de cardiologie de l'Hôpital Bicêtre (AP-HP)

### Recommandations pour la prise en charge des patients insuffisants cardiaques : les mises à jour ESC 2023

En 2021, les recommandations européennes publiées à l'occasion du Congrès de l'*European Society of Cardiology* (ESC)<sup>21</sup>, ont placé quatre classes médicamenteuses, dont les iSGLT2, en première ligne thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès.

Plus précisément, l'utilisation des gliflozines en cas d'IC à FEVG réduite a été préconisée sur la base des résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-REDUCED, avec un niveau de preuve I,A, pour réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'IC et la mortalité.

L'ESC 2023 a permis une actualisation des recommandations concernant l'IC chronique<sup>20</sup>. Tout comme l'IC à FEVG réduite, **les iSGLT2 font désormais l'objet d'une recommandation de classe I,A pour les patients ayant une IC avec fraction d'éjection modérément réduite et préservée**, afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC ou de décès d'origine cardiovasculaire.

Cette mise à jour positionne **les iSGLT2 en première ligne quelle que soit la forme d'IC, mais aussi comme étant la seule classe à réduire la morbi-mortalité des patients présentant une IC avec fraction d'éjection modérément réduite et préservée, avec un niveau de preuve I,A.**

*Au cours des vingt dernières années, tous les essais qui ont évalué les traitements dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ont connu des échecs, aucun traitement n'ayant fait la preuve de son efficacité sur la morbi-mortalité. L'arrivée des inhibiteurs de SGLT2 et les nouvelles études portant sur ces médicaments ont permis de mettre en évidence une réduction du risque d'hospitalisation ou de décès cardiovasculaires. Il s'agit de la seule classe à avoir démontré un tel bénéfice chez les personnes ayant une IC avec FEVG préservée, avec de plus une très bonne tolérance. La récente décision de rembourser la dapaglifozine dans cette indication est une bonne nouvelle pour les patients et pour la communauté médicale puisque nous disposions de peu d'options thérapeutiques jusqu'à présent. Elle permet, de plus, d'élargir le remboursement à tout le spectre de l'insuffisance cardiaque chronique, quelle que soit la fraction d'éjection, de réduite à préservée. Cette décision a donc un impact majeur sur la prise en charge des patients insuffisants cardiaques, d'autant plus que c'est un médicament très facile à utiliser, que les médecins généralistes peuvent tout à fait introduire en attendant la consultation chez le spécialiste.*

*L'intérêt d'instaurer les iSGLT2 en cas d'IC pour diminuer le risque d'hospitalisation et la mortalité, est corroboré par les dernières guidelines de l'ESC qui attribuent aux médicaments de cette classe une recommandation de classe I,A, soit le niveau de preuve le plus fort, pour traiter l'IC à FEVG préservée. Cette mise à jour de l'ESC introduit un nouveau paradigme dans la prise en charge de la maladie, et tout particulièrement dans le traitement de la forme à FEVG préservée.*

**Pr Marie-France Seronde**, cardiologue au CHU de Besançon

## Notes

### **À propos de DELIVER**

Il s'agit d'un essai clinique international de phase III mené en double-aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, sur des groupes parallèles. Il a été conçu pour évaluer l'efficacité de FORXIGA® dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la FEVG est supérieure à 40 %, avec ou sans DT2. FORXIGA® a été administré une fois par jour en plus du traitement de base (traitements standards pour toutes les comorbidités, y compris le diabète et l'hypertension, à l'exception de l'utilisation concomitante d'un inhibiteur du cotransporteur 2 du sodium-glucose [SGLT2])<sup>22</sup>. DELIVER est l'essai clinique le plus important à ce jour chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la fraction d'éjection est supérieure à 40 %, avec 6 263 patients choisis aléatoirement<sup>22,23</sup>.

Le critère d'évaluation principal composite s'appuie sur le délai jusqu'à la première occurrence d'un événement de décès d'origine cardiovasculaire, d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou d'une consultation urgente pour insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation secondaire comprend le nombre total d'événements liés à une insuffisance cardiaque (hospitalisation ou visite d'urgence) et de décès d'origine cardiovasculaire, le changement à 8 mois du score total des symptômes du questionnaire de Kansas City sur la cardiomyopathie par rapport au score initial, le délai jusqu'à l'occurrence du décès d'origine cardiovasculaire et le délai jusqu'à l'occurrence du décès de toute cause<sup>22</sup>.

### **À propos de DAPA-HF**

L'étude DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure) est une étude internationale de phase III, multicentrique, à groupes parallèles, randomisée et en double aveugle, menée auprès de 4 744 patients souffrant d'insuffisance cardiaque, avec ou sans diabète de type 2 (DT2), afin d'évaluer l'effet de FORXIGA® 10 mg, comparé à un placebo, administré une fois par jour en plus du traitement standard de l'IC.

Le critère composite principal était le temps écoulé jusqu'à la première apparition d'un événement d'aggravation de l'IC (hospitalisation ou événement équivalent, c'est-à-dire une visite d'urgence suite à l'IC) ou d'un décès d'origine cardiovasculaire. La durée médiane du suivi était de 18,2 mois.

Les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le nombre total de cas d'IC (y compris les admissions répétées) et de décès d'origine cardiovasculaire, la variation, entre le début de l'étude et le 8<sup>ème</sup> mois, du score total des symptômes du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)<sup>24</sup>.

### **A propos de FORXIGA®<sup>25</sup>**

#### Insuffisance cardiaque

FORXIGA® est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.

Place dans la stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG > 40 % :

FORXIGA® est un traitement de première intention en cas d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG > 40%. En lien avec les 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, il est rappelé que l'instauration d'un traitement par FORXIGA® 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.

Place dans la stratégie thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite<sup>27</sup> :

FORXIGA® 10 mg (dapagliflozine) est un 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.

L'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA® implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient. Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque, faute de donnée, FORXIGA® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

### Diabète de type 2

FORXIGA® est indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus 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.

Place dans la stratégie thérapeutique<sup>26</sup> :

Selon les recommandations de la HAS, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en 1<sup>ère</sup> intention ou en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémiant.

FORXIGA® 10mg est un médicament supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé:

- En bithérapie

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, FORXIGA® peut être prescrit en 1<sup>ère</sup> 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.

- En trithérapie

FORXIGA® peut être prescrit en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.

Le choix entre les différentes familles de molécules utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

L'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine présentent un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant

démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine.

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 surrisque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements.

### Maladie rénale chronique

FORXIGA® est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

Place dans la stratégie thérapeutique<sup>29</sup>:

FORXIGA® (dapagliflozine) est un traitement de première intention uniquement chez les patients adultes atteints de maladie rénale chronique à caractère évolutif, en ajout d'un 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/1,73 m<sup>2</sup>, un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, et une augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant la première visite.

Chez les patients avec un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, le recours à la dapagliflozine, en particulier chez les personnes âgées polymédiquées 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 m<sup>2</sup>), ceux ayant une espérance de vie brève et ceux dont la néphropathie est stable ne relèvent pas d'un traitement par FORXIGA®.

Il est recommandé que la prescription de FORXIGA® 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 et par un spécialiste en néphrologie pour les patients ayant un DFG entre 60 et 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g.

Dans les autres situations cliniques de la maladie rénale chronique de l'adulte, faute de donnée, FORXIGA® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

En lien avec les 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, il est rappelé que l'instauration d'un traitement par FORXIGA® 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.

### **A propos d'AstraZeneca dans les maladies rénales et cardiovasculaires**

La division Cardiovasculaire, Rénal et Métabolisme (CVRM) constitue l'un des principaux domaines thérapeutiques d'AstraZeneca et est un moteur de croissance clé pour le groupe. En concentrant ses études sur les liens entretenus entre le cœur, les reins et le pancréas, AstraZeneca investit dans un

portefeuille de médicaments pour une protection des organes et une amélioration des résultats qui permettent de ralentir la progression de la maladie, de réduire les risques et de s'attaquer aux comorbidités.

L'ambition du groupe est de modifier ou d'arrêter l'évolution naturelle des maladies CVRM et, potentiellement, de régénérer les organes et de restaurer leur fonction, en continuant à fournir une science transformatrice qui améliore les pratiques de traitement et la santé cardiovasculaire de millions de patients dans le monde.

### À propos d'AstraZeneca

AstraZeneca est une entreprise biopharmaceutique internationale guidée par la science et axée sur la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments de prescription dans les domaines de l'oncologie, des maladies rares, des maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques, et des maladies respiratoires & immunologiques. Basée à Cambridge, au Royaume-Uni, AstraZeneca opère dans plus de 100 pays et ses médicaments innovants sont utilisés par des millions de patients à travers le monde. Pour en savoir plus : [www.astrazeneca.fr](http://www.astrazeneca.fr).

### Contact presse

**LJCom**  
Bourlaye Cisse  
[b.cisse@ljcom.net](mailto:b.cisse@ljcom.net)  
01 45 03 50 32

**AstraZeneca**  
Flore Houlet  
[flore.houlet@astrazeneca.com](mailto:flore.houlet@astrazeneca.com)  
06 03 58 70 78

## Références

- 1 Solomon S, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022
- 2 Jhund, P.S., Kondo, T., Butt, J.H. et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* (2022)
- 3 Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(12):1259–1263. doi:10.1001/jamacardio.2022.3750
- 4 McDonagh, Theresa A., et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." *European heart journal* 42.36 (2021): 3599-3726.
- 5 Vos T, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390(10100):1211–59.
- 6 Portejoie F. et al. Groupe de l'insuffisance cardiaque et cardiomyopathies (GICC) de la société Française de cardiologie. Livre blanc. 2021
- 7 Mozaffarian D, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update. *Circulation.* 2016; 133(4):e38–360
- 8 Berthelot, Emmanuelle, et al. "Insuffisance cardiaque chez les sujets âgés de plus de 80 ans." *La Presse Médicale* 48.2 (2019): 143-153.
- 9 HAS. Guide du parcours de soins Insuffisance cardiaque. Juin 2014.
- 10 Franssen C, Chen S, Hamdani N, Paulus WJ. From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress. *Heart.* 2016 Feb 15;102(4):320-30. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307787. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26674988.
- 11 Smolders, Walter. "Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée." 2009
- 12 Lam, Carolyn SP, et al. "Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction." *European journal of heart failure* 13.1 (2011): 18-28.
- 13 Ennezat PV, Le Jemtel TH, Logeart D, Maréchaux S. L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: une maladie de système?. *La Revue de médecine interne.* 2012 Jul 1;33(7):370-80.
- 14 Galinier, Michel. "Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée." *La Presse Médicale* 37.7-8 (2008): 1621-1131.
- 15 Tribouilloy, Christophe, Dan Rusinaru, Haifa Mahjoub, Vicky Souliere, Franck Levy, Marcel Peltier, Michel Slama, and Ziad Massy. "Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study." *European heart journal* 29, no. 3 (2008): 339-347.
- 16 Fukuta, Hidekatsu, et al. "Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials." *European journal of preventive cardiology* 23.1 (2016): 78-85.
- 17 Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'assurance maladie pour 2022. Rapport charges et produits pour 2022. Juillet 2021.
- 18 GALINIER, M., and M. BERRY. "Insuffisance cardiaque: quoi de neuf?". 2013
- 19 Schläpfer-Pessina, A., et al. Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : le traitement améliore-t-il le pronostic ? *Rev Med Suisse*, Vol. 1, no. 458, 2015, pp. 199–205.
- 20 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2023) 44, 3627–3639 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- 21 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2022) 24, 4–131 doi :10.1002/ehfj2333
- 22 Solomon SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(7):1217–25.
- 23 [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure; [cited 2022 Jul 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213>
- 24 McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995–2008.
- 25 Résumé des Caractéristiques du Produit FORXIGA®
- 26 Haute Autorité de Santé (HAS) – Avis de la Commission de la Transparence du produit FORXIGA® du 18 novembre 2020.
- 27 Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence du produit FORXIGA® du 24 mars 2021.
- 28 Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence du produit FORXIGA® du 4 octobre 2023. Extension d'indication de l'AMM octroyée le 03/02/2023.
- 29 Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA®. 27 Octobre 2021.