

L'année cardiologique

Quoi de neuf pour le cardiologue dans le diabète ?

Extension du domaine de la prescription



F. DIÉVERT

Elsan Clinique Villette, DUNKERQUE.

En 2021, l'actualité du diabète de type 2 (DT2) a principalement été celle de sa thérapeutique qui a évolué vers des voies attendues bien que s'éloignant progressivement du diabète : la confirmation du bénéfice clinique des inhibiteurs de la SGLT-2, communément appelés les gliflozines, à tous les stades de l'insuffisance cardiaque, faisant que cette classe thérapeutique sort du seul domaine du DT2 pour devenir un traitement de l'insuffisance cardiaque, mais aussi de la maladie rénale chronique (MRC) et de nouveau en dehors de la maladie diabétique.

Après des années pendant lesquelles le bénéfice des gliflozines n'avait pas été validé par l'agence d'enregistrement des médicaments en France, depuis 2020, il y a enfin une prise en compte administrative des résultats des études les ayant évalués et ce, à la fois dans le DT2 – études montrant qu'elles permettent de diminuer en moyenne de 30 % le risque d'insuffisance cardiaque et de 40 % le risque de MRC – puis dans l'insuffisance cardiaque, actuellement uniquement à fraction d'éjection réduite. Il est probable que l'indication soit aussi étendue à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, que le patient soit ou non diabétique, et aussi, en parallèle, à la MRC, que le patient soit ou non diabétique.

En fin d'année 2021, nous sommes ainsi dans une situation particulière : il a été démontré qu'une classe thérapeutique

initialement destinée exclusivement à la prise en charge du DT2 procure des bénéfices cliniques majeurs dans deux situations cliniques de mauvais pronostic, l'insuffisance cardiaque et la MRC, et cela en dehors du DT2, ce qui en fait des traitements majeurs de ces maladies que de nombreux cardiologues et néphrologues souhaiteraient utiliser mais il leur a fallu ou il leur faut encore attendre progressivement l'extension réglementaire des indications de ces molécules pour pouvoir les prescrire, c'est-à-dire les prescrire avec en parallèle une prise en charge par la solidarité nationale. Plus encore, cette situation est particulière parce qu'elle consiste à distinguer parmi les traitements du DT2 des traitements bénéfiques et d'autres fortement utilisés mais pour lesquels le bénéfice clinique n'est pas connu. Cela a suscité une réévaluation de tous les traitements du DT2 par la Commission de la Transparence (CT), réévaluation dont on comprend à la lecture des comptes rendus qu'il y a eu des difficultés à trancher entre un usage historique et large de molécules sans bénéfice affirmé mais difficile à remettre en cause par le biais d'un service médical rendu (SMR) insuffisant, et ce sans provoquer une "révolution", et l'envie implicite de favoriser la prescription de nouvelles classes thérapeutiques au bénéfice clinique démontré.

Ainsi, si conceptuellement, la cause est entendue, c'est-à-dire qu'à diminution équivalente de glycémie, tous les traite-

ments du DT2 ne sont pas équivalents en matière de bénéfice clinique, et s'il a été prouvé que certains de ces traitements apportent des bénéfices cliniques en dehors du DT2, administrativement, cette cause ne s'impose que très progressivement. Pour reprendre le titre d'une chanson des Beatles, cet article aurait pu s'intituler "**Possibilité de prescrire des gliflozines en France : The long and winding road**". Si cet article peut paraître particulier à certains, il semble utile pour la pratique en rappelant certaines discordances de temps ou délais et d'interprétations entre ce qu'indique un essai thérapeutique contrôlé et ce que permettent les règles administratives adoptées par divers pays, de même qu'en matière de stratégies financières adoptées par diverses sociétés commerciales, en décidant de ne pas commercialiser une molécule par exemple. Il en a par exemple été ainsi de la sotagliflozine dont le développement prometteur a été interrompu prématurément, de l'ertugliflozine, dont l'étude de sécurité satisfaisante n'a pas été jugée suffisamment porteuse dans le contexte, de l'albiglutide, un ar-GLP1 dont la commercialisation a été interrompue alors que son étude de sécurité, l'étude HARMONY,

L'année cardiologique

montrait un bénéfice CV, et de la canagliflozine non encore disponible en France alors qu'elle est autorisée par la Commission de la Transparence avec une ASMR relativement élevée. Cet article peut en quelque sorte faire figure de rapport d'étapes sur une évolution majeure de la thérapeutique qui bouleverse tout à la fois le DT2, l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique.

Pour situer le problème des divergences d'interprétation concernant les données disponibles sur les gliflozines, il est à signaler la position extrême, paradoxale et à contre-courant des rédacteurs de la revue *Prescrire*. En 2021, ils se sont ainsi distingués en mettant les gliflozines dans leur liste des médicaments "plus dangereux qu'utiles" et à éviter en raison des risques sanitaires "disproportionnés" qu'ils font courir aux patients (*sic*). Voici quelques extraits de leur texte condamnant les gliflozines et promouvant l'association metformine-sulfamides dans le DT2 tel qu'il figure sur le site internet de cette revue et qui fait pourtant état d'une évaluation résultant "d'une méthode fiable, rigoureuse et indépendante": *"Divers hypoglycémiant ont une balance bénéfices-risques défavorable. Ils sont faiblement hypoglycémiant, sans efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète (accidents cardiovasculaires, insuffisances rénales, atteintes neurologiques, etc.), mais apportent surtout des effets indésirables. Dans le diabète de type 2, la metformine est l'hypoglycémiant de premier choix. En cas d'effet insuffisant, d'autres options sont à envisager: un traitement avec un sulfamide hypoglycémiant tel que le glibenclamide, une insuline, ou l'ajout de liraglutide ou de sémaglutide à la metformine, ou parfois accepter de viser une HbA1c un peu plus élevée. Les gliflozines, alias inhibiteurs du SGLT2 (cotransporteur rénal de sodium-glucose de type 2) [...] ont un profil d'effets indésirables chargé, notamment: des infections urogénitales, des infections cutanées graves au niveau du périnée, des acidocétoses, et peut-être*

des augmentations du risque d'amputation des orteils. [...] Quand le contrôle glycémique est insuffisant malgré une insulinothérapie optimale, mieux vaut chercher d'autres options ou réviser les objectifs que d'exposer les patients aux effets indésirables graves de la dapagliflozine". Rappelons au passage que:

- l'effet de la metformine sur le pronostic du DT2 n'est pas plus connu que celui des sulfamides, et notamment que celui du glibenclamide, faute d'essais thérapeutiques contrôlés, randomisés les ayant évalués avec fiabilité;
- que si l'on considère comme fiables les résultats de l'étude UKPDS, étude qui semble être à l'origine de la position des auteurs de la revue *Prescrire*, dans cette étude, l'association metformine-sulfamide a significativement augmenté le risque des décès en rapport avec le diabète de 96 % (RR: 1,96; IC95 %: 1,02-3,75; Log rank p = 0,039);
- que l'insuline a été évaluée dans l'étude ORIGIN chez 12 000 patients diabétiques de type 2, suivis plus de 6 ans, et qu'elle n'a montré aucun bénéfice clinique, et ce, sur aucun des critères évalués y compris les complications microvasculaires du diabète alors qu'elle a multiplié par 3 le risque d'hypoglycémies sévères.

Première mise à disposition d'une gliflozine en plein confinement

Les gliflozines sont disponibles à la prescription depuis 2013 aux États-Unis, mais en France, seulement depuis le 1^{er} avril 2020, en plein premier confinement pour pandémie de SARS-CoV-2 [1]. Et encore, il s'agissait de la mise à disposition de la seule dapagliflozine, après une longue discussion relative à une première AMM en 2015, et uniquement dans le traitement du DT2 et en association à d'autres médicaments destinés au DT2. Et plus encore, avec une première prescription permise uniquement aux internistes, aux diabétologues et aux endocrinologues, le médecin généraliste pouvant ensuite renouveler la pres-

cription mais ne pouvant débiter un tel traitement, pas plus que le cardiologue d'ailleurs.

Le 19 mars 2021, une deuxième gliflozine, l'empagliflozine était disponible à la prescription, avec les mêmes modalités que celle de la dapagliflozine: première prescription restreinte à un trio de spécialistes et uniquement en association et dans le DT2 [2].

À noter que depuis la fin 2020, la canagliflozine a aussi une AMM en France, avec même une ASMR (amélioration du service médical rendu) de niveau 4 dans la protection rénale chez le patient ayant un DT2 mais, fin novembre 2021, elle n'est toujours pas commercialisée en France.

Extension des possibilités de prescrire hors du trio diabétologues-endocrinologues-internistes et hors diabète

Il aura ensuite fallu un an et demi pour que les gliflozines puissent être prescrites en première prescription en dehors du trio endocrinologues-diabétologues-internistes, d'abord par les cardiologues, puis par les néphrologues et enfin par tous les médecins, donc les médecins généralistes, et notamment dans deux indications particulières, en dehors du DT2.

À partir de la fin 2020, les cardiologues ont pu "officiellement" devenir des premiers prescripteurs de la dapagliflozine mais s'ils voulaient la prescrire dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite il fallait que le patient soit diabétique. Jusqu'à novembre 2021, il n'était donc officiellement pas possible de prescrire une gliflozine dans l'insuffisance cardiaque chez un patient non diabétique malgré les résultats favorables de l'étude DAPA-HF disponibles depuis septembre 2019, avec la dapagliflozine, et de l'étude EMPEROR-Reduced, dis-

ponibles depuis septembre 2020, avec l'empagliflozine.

Mi-2021, les néphrologues devenaient eux aussi des premiers prescripteurs potentiels de la dapagliflozine dans le cadre d'une ATUc (autorisation temporaire d'utilisation de cohorte) octroyée du 5 juillet 2021 au 21 octobre 2021 [3] et à visée de protection rénale, mais ici avec une possibilité de prescrire aussi en dehors du DT2.

Pour mémoire, une ATUc, terme remplacé par "autorisation d'accès précoce" (AAP) depuis le 1^{er} juillet 2021 mais avec possibilité d'utiliser les deux expressions pendant 1 an, concerne un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation qui s'engage à déposer une demande d'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans un délai fixé. Une ATUc ou AAP fait l'objet d'un arrêté qui concernant la dapagliflozine en permet le remboursement par la solidarité nationale selon les modalités suivantes :

- La molécule doit être fournie, achetée, utilisée et prise en charge par les établissements de santé conformément à l'article L. 5123-2 du Code de la santé publique au titre de cette ATU. Elle est vendue au public et au détail, au titre de cette autorisation temporaire d'utilisation, par les seules pharmacies à usage intérieur autorisées, conformément aux dispositions mentionnées aux articles L. 5126-6 et R. 5126-60 du Code de la santé publique. Elle donne lieu à remboursement ou prise en charge dans ce cadre sans participation de l'assuré en application des dispositions de l'article R. 160-8 susvisé.

- La molécule est soumise à prescription hospitalière. Cette prescription est réservée aux néphrologues. Conformément à l'arrêté du 11 octobre 2019 susmen-

tionné et en application du III de l'article R. 163-32-1 du Code de la sécurité sociale susmentionné, le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention : *"La prise en charge de cette spécialité intervient dans le cadre d'une prise en charge "précoce" par l'Assurance Maladie. À ce titre, cette prise en charge ne peut être que transitoire."*

En d'autres termes, la dapagliflozine ne peut être prescrite dans la MRC, notamment en dehors du DT2, que par des néphrologues hospitaliers qui doivent tenir un registre d'observation des patients chez lesquels elle est prescrite, le traitement n'étant délivré aux patients dans ce cadre que par les pharmacies hospitalières.

L'ATUc/AAP de la dapagliflozine en néphrologie a de nouveau été validée le 21 octobre 2021 par le Collège de la Haute Autorité de santé (HAS) avec certaines indications, et on relèvera dans ce texte d'approbation une utilisation particulière de la sémantique avec un terme spécifique au marketing, le terme "optimisé", et dans son prolongement, une sorte d'oxymore : "traitement standard optimisé" à la place d'une expression plus simple et mieux adaptée telle "un traitement comprenant" :

- en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion, IEC, ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, ARA2), sauf si contre-indication ;
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g ;
- insuffisamment contrôlé malgré des thérapies médicamenteuses bien conduites : IEC ou ARA2.

On remarque qu'il n'est pas fait mention du DT2 et donc que la dapagliflozine devient "officiellement" un traitement de la maladie rénale chronique indépendamment du statut diabétique du patient.

À l'origine de la décision du Collège de la HAS figurent trois arguments justifiant d'être assortis d'un commentaire :

- *"L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que la maladie rénale chronique est caractérisée par une mortalité élevée et par une morbidité liée aux atteintes fonctionnelles multi-organiques et notamment cardiovasculaires qu'elle entraîne"* : cette remarque est capitale car si, pour beaucoup encore, la MRC comporte surtout un risque propre (dialyse, transplantation) il est essentiel de prendre en compte le fait qu'elle doit être considérée comme un intégrateur de risque, notamment cardiovasculaire (CV), car elle est le marqueur d'un risque CV élevé comme elle l'est aussi de nombreuses autres maladies. La dépister et la prendre en compte dans les décisions de prise en charge doit faire partie de la pratique médicale courante et il est utile de rappeler ici que la créatininémie fait partie, notamment dans le score de Lee, des éléments permettant l'évaluation du risque CV dans un bilan préopératoire...

- *"Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où la canagliflozine n'est pas prise en charge"* : on remarquera encore le caractère sinueux des demandes d'enregistrement en constatant que, si la dapagliflozine a eu une ATUc/AAP, pour le Collège de la HAS, c'est parce que la canagliflozine n'est pas ou pas encore commercialisée en France. Ce faisant, le Collège de la HAS semble oublier que l'AMM de la canagliflozine dans la maladie rénale chronique ne concerne que le DT2 alors que la demande faite pour la dapagliflozine concerne aussi les non-diabétiques, une indication tout aussi majeure en néphrologie.

- *"Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) notamment car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en*

L'année cardiologique

termes d'efficacité : on notera ici le mot "présupposé" dont on se demande pour quoi il est utilisé.

Puis, fin 2021, les choses ont semblé se précipiter avec l'extension de la prescription des gliflozines à tous les médecins le 28 octobre et, enfin, la possibilité de prescrire la dapagliflozine en dehors du DT2 et dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite en novembre 2021.

À noter qu'en parallèle, l'empagliflozine obtenait une AMM européenne dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, non encore traduite par un enregistrement en France qui lui permettrait d'être remboursée dans cette indication et, en novembre 2021, il n'y avait pas d'AMM encore validée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (cf. chapitre suivant).

Pour résumer, fin 2021 en France :

- tout médecin peut débiter un traitement par une gliflozine ;
- la dapagliflozine et l'empagliflozine sont les deux seules gliflozines commercialisées avec toutes deux une indication dans le DT2 en association avec d'autres traitements du diabète ;
- la dapagliflozine peut être prescrite dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, qu'il y ait ou non un diabète ;
- la dapagliflozine peut être prescrite dans la maladie rénale chronique qu'il y ait ou non un diabète mais, en dehors du diabète, elle ne peut être prescrite que dans le cadre d'une ATUc/AAP et par des néphrologues hospitaliers et alors délivrée dans les pharmacies hospitalières ;
- l'empagliflozine a une AMM européenne dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite qu'il y ait ou non diabète, mais n'est pas remboursée dans cette indication s'il n'y a pas de diabète de type 2 ;
- la dapagliflozine peut être prescrite dès lors que le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 25 mL/min/1,73 m².

Les avancées hors diabète de type 2

En matière d'avancée dans l'insuffisance cardiaque, et hors DT2, en 2021, trois éléments majeurs ont marqué l'actualité des gliflozines :

- La publication en août 2021 de **nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque** par la Société européenne de cardiologie [4] faisant des gliflozines, tout au moins de la dapagliflozine et de l'empagliflozine, des traitements de première intention de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, au même titre que les IEC, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

- La publication en août 2021 [5] des résultats de l'**étude EMPEROR-Preserved** démontrant le bénéfice clinique, par rapport au placebo, de l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, que les patients soient diabétiques ou non.

- La présentation en novembre 2021 [6] des résultats de l'**étude EMPULSE**, démontrant que dans l'insuffisance cardiaque, quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'empagliflozine peut être prescrite dès le séjour hospitalier pour insuffisance cardiaque aiguë, dès lors que le patient est cliniquement stable et ce, avec un bénéfice clinique significatif à 3 mois et une amélioration de la qualité de vie. Pour la pratique, la stabilité clinique était définie par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 100 mmHg, sans symptômes d'hypotension dans les 6 heures précédentes, par l'absence d'augmentation des doses de diurétiques depuis 6 heures et l'absence de vasodilatateurs ou d'inotropes intraveineux depuis 6 heures.

Au fil de cette route sinueuse, les gliflozines sont donc devenues un traitement de l'insuffisance cardiaque, que le patient soit ou non diabétique, avec une indication recommandée par une Société

savante européenne et validée par une AMM en France, et qui plus est, pouvant être prescrites par tous les médecins. Tout en restant des traitements majeurs du diabète, elles viennent bien d'échapper au seul domaine du diabète.

Les prochaines étapes envisageables sont constituées par une probable extension des indications dans la maladie rénale chronique et dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, qu'il y ait ou non diabète et par les résultats que l'on pourrait qualifier de croisés concernant deux domaines et deux molécules :

- dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, la dapagliflozine confirmera-t-elle les résultats obtenus avec l'empagliflozine dans l'étude EMPEROR-Preserved ? Réponse début avril 2022 avec les résultats de l'**étude DELIVER** ayant inclus 6 263 patients ;
- dans la maladie rénale chronique, l'empagliflozine confirmera-t-elle les résultats obtenus avec la dapagliflozine dans l'étude DAPA-HF ? Réponse fin 2022-début 2023, avec l'**étude EMPA-KIDNEY** ayant inclus 6 609 patients.

Nouveaux avis de la Commission de la Transparence

Après avoir réévalué les gliflozines en 2020, la Commission de la Transparence a entrepris de réévaluer le groupe des incrétines comprenant les agonistes des récepteurs au GLP-1 (ar-GLP1) et les inhibiteurs du dipeptidyl-dipeptidase de type 4 (iDPP4) à la prise en charge du diabète de type 2. Elle indique ainsi que, compte tenu des nouvelles données mettant en évidence un bénéfice cardiovasculaire pour 3 gliflozines et un bénéfice rénal pour la canagliflozine, la Commission a souhaité réévaluer la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP-4 ainsi que celle des analogues du GLP-1, qui appartiennent à la classe des incrétines. Un courrier a été adressé à tous les laboratoires concernés en date

du 11 décembre 2020, leur demandant de déposer l'ensemble des données cliniques permettant de réévaluer le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des spécialités concernées.

Après cette réévaluation, elle a émis ses avis le 21 juillet 2021.

1. Points principaux concernant les ar-GLP1

● *L'avis de la Commission*

Les lignes suivantes sont extraites de l'avis de la Commission.

La Commission a réévalué 9 spécialités, dont 2 associations fixes avec des insulines, à base de 5 molécules différentes d'ar-GLP-1, ayant l'indication dans le traitement du DT2 et recommandées, pour certaines d'entre elles, dans des situations particulières :

- si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c ;
- et si l'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants ;
- et uniquement en association à d'autres antidiabétiques (en bithérapie ou en trithérapie).

La Commission a maintenu un avis favorable au maintien du remboursement dans les indications antérieurement recommandées pour les analogues du GLP-1 suivants :

- le dulaglutide, hormis en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ;
- l'exénatide, hormis en trithérapie avec l'insuline et la metformine ;
- le liraglutide et l'association fixe liraglutide/insuline dégludec ;
- le sémaglutide injectable, hormis en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant et en trithérapie avec l'insuline et la metformine.

Le service médical rendu (SMR) de ces spécialités reste important, sauf pour le sémaglutide injectable qui a désormais un SMR modéré.

Dans les indications antérieurement non recommandées au remboursement, la Commission a maintenu un avis défavorable au remboursement en monothérapie ou en bithérapie avec insuline.

Enfin, l'avis défavorable au remboursement du lixisénatide, du lixisénatide/insuline glargine et du sémaglutide oral a été maintenu.

● *Commentaires*

Les indications des ar-GLP-1 restent celles jusqu'alors fixées pour le traitement du DT2, sans qu'une indication spécifique relative à la diminution des événements athérombotiques ne soit retenue explicitement. De ce fait, et dans l'absolu, en France ces molécules ne devraient pas pouvoir être utilisées conformément aux recommandations européennes pour la prise en charge du patient diabétique à haut risque CV, c'est-à-dire en première ligne avant la metformine. Toutefois, la reconnaissance implicite du bénéfice CV apporté par certaines molécules l'est dans le cadre de l'ASMR qui atteint IV pour le liraglutide (au terme de l'étude LEADER) et le dulaglutide (au terme de l'étude REWIND).

On peut être perplexe, lorsque de nombreux traitements du diabète n'ont jamais été évalués contre placebo et quand la plupart de ceux qui l'ont été n'ont montré aucun bénéfice clinique pertinent, en constatant qu'une molécule comme le liraglutide qui réduit significativement la mortalité totale ne puisse disposer que d'une ASMR de niveau IV et non pas de meilleur niveau.

2. Points principaux concernant les iDPP4 ou gliptines

● *L'avis de la Commission*

Les lignes suivantes sont extraites de l'avis de la Commission.

La Commission a réévalué 12 spécialités à base de 5 molécules différentes de gliptines, dont 6 associations fixes

avec la metformine. Cette réévaluation concerne l'indication dans le traitement du DT2 chez les patients adultes pour améliorer le contrôle de la glycémie en association à d'autres médicaments antidiabétiques et après échec de la mise en place d'un régime alimentaire et d'une activité physique puis d'une 1^{re} ligne de traitement médicamenteux à base de metformine ou de sulfamide hypoglycémiant.

La Commission a rendu dans les indications antérieurement recommandées par la Commission au remboursement, un avis favorable au maintien du remboursement uniquement en association avec d'autres antidiabétiques (bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ou trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline), pour les spécialités suivantes :

- l'alogliptine, hormis en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;
- la linagliptine ;
- la saxagliptine ;
- la sitagliptine ;
- et la vildagliptine.

Néanmoins, le service médical rendu (SMR) de ces spécialités est désormais modéré dans toutes les indications, sauf pour la saxagliptine et son association fixe avec la metformine et pour la vildagliptine et son association fixe avec la metformine pour lesquelles il est faible. Auparavant, le SMR était important pour toutes ces spécialités, excepté dans une minorité de situations cliniques pour lesquelles le SMR était faible ou modéré.

Dans les indications antérieurement non recommandées au remboursement, la Commission a maintenu :

- l'avis défavorable au remboursement dans l'indication en monothérapie, hormis pour la sitagliptine aux dosages 25 mg et 50 mg adaptés au patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale modérée, sévère ou terminale

L'année cardiologique

qui conserve un avis favorable au remboursement (avec un SMR désormais modéré);

– l'avis défavorable au remboursement dans l'indication en bithérapie avec l'insuline.

● Commentaires

>>> Le cas de la saxagliptine

Un premier commentaire concerne la saxagliptine dont on pouvait se demander si elle aurait un SMR permettant la poursuite de sa commercialisation. En effet, dans l'étude SAVOR-TIMI 53, il a été montré que cette molécule augmente le risque d'insuffisance cardiaque, un des critères secondaires de l'étude. Si la CT a bien pris en compte cet élément en diminuant le niveau de SMR de cette molécule, elle en permet finalement le maintien de commercialisation mais en faisant les remarques suivantes :

– pour la saxagliptine, le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque suggéré dans l'étude SAVOR-TIMI 53 n'a pas été confirmé dans les analyses de données et d'études ultérieures et dans les données de suivi post-AMM;

– compte tenu du surrisque suggéré d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prudence est recommandée lorsque la saxagliptine ou l'association saxagliptine/metformine sont utilisées chez des patients avec des facteurs de risque connus d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque tels qu'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale modérée à sévère. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une insuffisance cardiaque et de signaler immédiatement de tels symptômes.

On aura compris que le surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ne serait donc que suggéré mais non démontré pour la saxagliptine. Certes, il provient de l'analyse d'un critère secondaire de l'étude SAVOR-TIMI 53, mais on se demande en quoi des données

de suivi post-AMM peuvent être supérieures en matière de niveau de preuve à ce qui a été montré dans un essai thérapeutique contrôlé conduit en double aveugle contre placebo.

>>> Quelle place pour les iDPP4 dans la prise en charge du DT2 en 2021 ?

Concernant la place des iDPP4, dénommés gliptines par la CT, dans la prise en charge du DT2 en 2021, il est utile de citer l'avis de cette commission dont on comprend plus ou moins implicitement qu'en indiquant qu'elles ne sont pas nocives, il serait préférable d'avoir recours à un des deux ar-GLP-1 au bénéfice clinique démontré voire à une gliflozine plutôt que de les utiliser :

– les gliptines se caractérisent par un effet modeste sur la baisse d'HbA1c, un effet pondéral neutre et un faible risque de survenue d'hypoglycémie. Dans les études cardiovasculaires avec l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine, aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité *versus* placebo;

– les données de ces études rassurent sur leur profil de tolérance cardiovasculaire (seule une non-infériorité *versus* placebo ayant été démontrée sur le critère 3P-MACE ou 4P-MACE dans les études cardiovasculaires). À souligner toutefois un niveau de preuve moindre reposant sur une méta-analyse avec la vildagliptine, avec la démonstration d'une absence de différence sur le nombre d'événements cardiovasculaires par rapport à un placebo ou d'autres anti-diabétiques sans démonstration formelle de non-infériorité;

– en l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport au placebo dans ces études, ces molécules n'ont donc pas démontré d'intérêt clinique dans la prévention des événements CV chez les patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire, dans un contexte où les gliflozines et deux analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide) ont apporté des preuves de bénéfice clinique dans ces populations à risque (supériorité

démontrée dans les études cardiovasculaires *versus* placebo);

– par ailleurs, leur profil de tolérance reste favorable, avec toutefois un risque identifié de pancréatite et un risque rare mais grave de pemphigoiide bulleuse.

3. L'introduction ambiguë de la réévaluation de la Commission de la Transparence

Dans un chapitre intitulé "Focus sur les études de sécurité cardiovasculaire requises par la FDA et l'EMA pour les nouvelles classes d'antidiabétiques", la CT écrit : *"Bien qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les études portant sur la variation de ce critère de jugement biologique intermédiaire, constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM. En complément, les résultats d'études sur des critères de jugement CV ont été générées et sont désormais disponibles pour les classes les plus récentes, à savoir les gliptines, les analogues du GLP1 et les gliflozines. En effet, suite à la survenue de problèmes de tolérance CV avec la rosiglitazone (thiazolidinedione), la FDA, depuis 2008, et l'EMA, depuis 2012, exigent que les laboratoires fournissent en vue de l'obtention ou du maintien d'une AMM une étude de tolérance CV afin de démontrer que le médicament n'augmente pas les événements cardiovasculaires par rapport au placebo sur la base d'un critère de jugement cardiovasculaire composite, à savoir le critère composite 3P-MACE ("3 points Major Adverse Cardiac Events"). Le 3P-MACE comprend le décès CV, l'infarctus du myocarde non mortel, l'AVC non mortel."*

En prenant acte que certaines molécules du traitement du DT2 améliorent le pronostic CV, la CT reconnaît qu'en dehors des classes thérapeutiques récemment commercialisées (ar-GLP-1, iDPP4 et gliflozines), les autres traitements du DT2 ont été agréés à partir d'études évaluant un critère intermédiaire, l'HbA1c, sans que l'on connaisse leur effet clinique réel.

Elle reconnaît implicitement qu'il existe maintenant une nouvelle situation difficile à prendre en compte pour une agence d'enregistrement, situation faite de la coexistence de divers types de molécules dans la prise en charge du DT2 :

– il existe des molécules évaluées contre placebo, et certaines de ces molécules apportent un bénéfice clinique démontré et d'autres sont neutres, voire certaines pourraient être nocives (cas de la saxagliptine ?);

– il existe des molécules qui n'ont jamais été évaluées contre placebo, et donc pour lesquelles on ne connaît absolument pas le bénéfice ou le risque potentiel que comporte leur utilisation, mais qui sont largement prescrites depuis des décennies et pour lesquelles il paraît difficile de donner un SMR insuffisant, c'est-à-dire de ne plus pouvoir permettre d'être utilisées.

Vers un nouvel agoniste des récepteurs au GLP-1

Enfin, pour conclure, en 2021, un seul essai thérapeutique contrôlé d'envergure, faisant partie des essais de sécurité cardiovasculaire des nouveaux antidiabétiques, a été publié : **l'étude AMPLITUDE-O** [7].

Cette étude a été un essai thérapeutique contrôlé, randomisé, conduit en double aveugle contre placebo afin d'évaluer la sécurité CV (protocole de non-infériorité, pouvant passer à la supériorité en cas de non-infériorité démontrée) de l'efpeglenatide.

Cette molécule est un agoniste des récepteurs au GLP-1 de longue durée d'action appartenant à la sous-classe des exendine-4, utilisable en une injection sous-cutanée par semaine et l'étude a évalué contre placebo deux doses différentes : 4 et 6 mg.

Le critère primaire était constitué du MACE-3P : décès CV, IDM non fatal et AVC non fatal.

Les 4 076 patients inclus dans l'étude avaient tous un DT2, un maladie CV ou un maladie rénale chronique définie par un DFG compris entre 25 et 60 mL/min/1,73 m² et au moins un facteur de risque CV supplémentaire. À l'inclusion et en moyenne, ces patients étaient âgés de 65 ans, un tiers des patients étaient des femmes, 90 % avaient une maladie CV, 32 % une maladie rénale chronique, 22 % ayant et une maladie CV et une MRC.

Au terme d'un suivi médian de 1,8 an, un événement du critère primaire est survenu chez 189 des 2 717 patients sous efpeglenatide (7,0 %, soit 3,9 pour 100 patients-années) et chez 125 des 1 359 patients sous placebo (9,2 %, soit 5,3 pour 100 patients-années) permettant tout à la fois de valider la non-infériorité du traitement (HR : 0,73 ; IC95 % : 0,58-0,92 ; p < 0,001 pour la non-infériorité) que sa supériorité (p < 0,007).

L'effet du traitement a été homogène que les patients aient reçu ou non en parallèle une gliflozine ou de la metformine et quel que soit le DFG initial.

Une analyse exploratoire a suggéré un possible effet-dose du traitement : HR 0,82 (IC95 % : 0,63-1,06) pour la dose de 4 mg et HR 0,65 (IC95 % : 0,50-0,86) pour la dose de 6 mg.

Le critère rénal composite a été réduit de 32 % sous traitement.

Le principal effet indésirable a été une survenue significativement augmentée de troubles digestifs sévères avec un taux de constipations, diarrhées, nausées et vomissements de 1,2 % dans le groupe traité et de 0,4 % dans le groupe sous placebo.

Cette étude confirme que les ag-GLP-1 peuvent améliorer le pronostic CV des patients ayant un DT2, et ce dans un délai relativement court, et démontre que ce bénéfice est obtenu que les patients reçoivent ou non une gliflozine, ce qui

justifie l'association des ar-GLP-1 et des gliflozines dans le DT2.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=0LduWOM-6C36WhoOrckwBT7juMXCTSR-mHL-BVs8GXnbw=>
2. <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=fzN5LATbR1vys-j3nI-sHNk3pyW5gvgrMOn2arQC-jGnc=>
3. https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=KcyZIPfDkZyrLgGDLbv-tYdU_KzYNxK9mj0O6jpT6HbE=
4. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *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. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.
5. ANKER SD, BUTLER J, FILIPPATOS G *et al.*; for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin and cardiac outcomes in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2021;385:1451-1461.
6. VOORS AA *et al.* Empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: the EMPULSE trial. LBCT AHA 2021 Sunday 14 november.
7. GERSTEIN HC *et al.*; for the AMPLITUDE-O Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2021;385:896-907.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.