

## **MÉDICAMENTS DU DIABÈTE DE TYPE 2 : LA HAS ACTUALISE SON ÉVALUATION DES GLIFLOZINES**

*D'après un communiqué de presse mis en ligne le 16 déc. 2020 rédigé par la HAS et modifié.*

**La Haute Autorité de Santé fait évoluer ses évaluations des gliflozines.** Compte tenu des résultats des nouvelles études scientifiques, elle reconnaît un progrès thérapeutique aux trois gliflozines - la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine - dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 à un stade avancé et souligne l'intérêt particulier de la canagliflozine chez les patients ayant une maladie rénale chronique. Vigilance toutefois quant à leur utilisation au quotidien : la HAS insiste sur l'importance de la bonne information de tous, professionnels et patients, quant à des effets indésirables spécifiques pouvant avoir des conséquences graves et qui devront être surveillés et réévaluera ces médicaments à court terme.

Le diabète de type 2 touche près de 3 millions de personnes en France. Parmi les traitements médicamenteux, la classe la plus récente est celle des gliflozines. Initialement, les données cliniques de ces molécules apportaient des éléments sur la seule réduction du critère biologique de l'hémoglobine glyquée (reflétant le contrôle de la glycémie). Depuis, des résultats convergents pour les trois molécules sur des critères de jugement cliniques se sont accumulés au fil des études publiées, qui démontrent désormais l'intérêt de ces molécules sur la protection cardiovasculaire et rénale chez le patient diabétique de type 2 à un stade avancé.

Ceci a conduit la HAS – par le biais de sa Commission de la Transparence - à réévaluer les gliflozines, avec l'audition des parties prenantes (sociétés savantes et associations de patients) et l'éclairage de cinq experts externes (deux diabétologues, deux néphrologues et un méthodologiste). Elle publie aujourd'hui un nouvel avis en vue de la prise en charge des gliflozines par l'Assurance maladie.

### **Un progrès pour les complications cardiovasculaires et rénales du patient diabétique à un stade avancé**

L'enjeu de la prise en charge du diabète de type 2 est d'éviter les nombreuses complications graves et invalidantes dont les complications cardiovasculaires (l'infarctus du myocarde, l'AVC, etc.) ou rénales. La prise en charge repose avant tout sur une bonne hygiène de vie (manger sainement, ne pas fumer, pratiquer régulièrement une activité physique...) devant être maintenue tout au long de la vie. Si ces mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à atteindre l'objectif glycémique, s'ajoute alors un traitement médicamenteux (la metformine en 1<sup>ère</sup> intention ou, en cas de contre-indication, un sulfamide hypoglycémiant). L'ajout au traitement initial d'un médicament d'une autre classe - les gliflozines par exemple - doit être envisagé après échec de la monothérapie par metformine, ou le cas échéant par sulfamide.

La HAS considère que les gliflozines, en association avec une molécule standard (metformine en priorité), apportent un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en échec en monothérapie. D'après les dernières études scientifiques disponibles (telles EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 ou CANVAS), l'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine contribuent à la maîtrise du diabète mais surtout permettent de réduire le risque de complications cardiovasculaires (en prévention primaire ou secondaire). L'étude CREDENCE a en outre démontré un intérêt particulier de la canagliflozine pour la prise en charge des patients avec un diabète de type 2 qui ont une maladie rénale chronique à un stade avancé. Pour ces patients, à risque d'évoluer vers une insuffisance rénale terminale, la canagliflozine permet de ralentir le déclin de la fonction du rein et donc de retarder la dialyse ou la greffe.

Ainsi, la HAS se prononce-t-elle en faveur du remboursement de ces trois gliflozines et leur octroie un SMR (service médical rendu) important. Elles doivent être utilisées en deuxième ou troisième ligne (c'est-à-dire après l'échec des mesures hygiéno-diététiques et la mise en place d'une monothérapie) et toujours en association avec metformine, ou en cas d'intolérance à un sulfamide. En complément, pour rendre compte des nouvelles données, la HAS octroie une ASMR (amélioration du service médical rendu) IV aux trois gliflozines évaluées dans le diabète de type 2 avancé et une ASMR III à la canagliflozine compte tenu de son intérêt pour la protection rénale.

### **La nécessité d'un suivi en vie réelle pour ces médicaments au profil de tolérance particulier**

Des incertitudes demeurent à ce jour quant aux effets secondaires des gliflozines. Il s'agit en effet d'une classe commercialisée récemment en France. A la lumière des études disponibles, des effets indésirables atypiques par rapport aux autres médicaments du diabète sont décrits : infection génitale, risque d'amputation, risque d'acidocétose

en l'absence d'hyperglycémie ou encore gangrène des parties génitales. L'instauration d'un traitement par gliflozine nécessite un examen clinique approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de sur-risque de survenue de ces effets. En outre le patient devra bénéficier d'une information complète afin d'être en mesure de détecter au plus tôt ces effets indésirables.

Par ailleurs, la HAS souligne l'importance d'assurer un suivi du déploiement de ces molécules en vie réelle pour s'assurer de leur bon usage compte tenu de leur indication limitée aux seules formes avancées du diabète, du profil de tolérance particulier et du recul encore limité sur ces médicaments. En fonction de ces nouvelles données, la HAS réévaluera ces molécules dans un délai de 5 ans.

Enfin, la HAS souhaite réévaluer prochainement la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GPL-1 en tenant compte des récentes données qui excluent ou au contraire étayent un bénéfice cardiovasculaire de certains de ces antidiabétiques.

**VOUS RÉPONDREZ AUX QUESTIONS SUIVANTES CONCERNANT LA DÉMARCHE DE CONTRACTION DE TEXTE POUR ABOUTIR À UN RÉSUMÉ NE DÉPASSANT PAS 90 MOTS (Sujet relu par le Pr. Staccini)**

**QCM 1 : Concernant le format général du résumé à construire, en fonction de la structure du texte original, quelle(s) partie(s) choisir parmi les suivantes ?**

- A) Une introduction
- B) 2 parties de développement
- C) 9 paragraphes de développement
- D) Une conclusion
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 2 : En fonction du poids relatif des différentes parties du texte initial, en considérant un résumé d'une longueur maximale de 90 mots, que suggérez-vous comme éléments de structuration de votre résumé ?**

- A) 9 phrases de 10 mots environ
- B) 1 phrase de 10 mots pour l'introduction
- C) 6 phrases de 10 mots pour le développement
- D) 1 phrase de 10 mots pour conclure
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 3 : En fonction du poids relatif des parties du résumé final par rapport au texte initial, combien de phrases et quelle répartition allez-vous choisir ? (Une seule réponse)**

- A) 2-3-3-1
- B) 2-3-4
- C) 3-3-3
- D) 3-3-2-1
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 4 : A la lecture de l'introduction et compte tenu du sujet de l'article, quels sont les concepts clefs à retenir ?**

- A) Haute Autorité de Santé (HAS)
- B) Évaluation des gliflozines
- C) Hémoglobine glyquée
- D) Diabète de type 2 à un stade avancé
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 5 : Parmi les propositions suivantes, laquelle conserve le mieux le sens suggéré par l'auteur pour décrire le texte ? (Une seule réponse)**

- A) La HAS considère positive l'évaluation des gliflozines, celle-ci contribue à l'amélioration des complications du patient diabétique en vie réelle
- B) Les Gliflozines contribuent à l'amélioration des complications du patient diabétique en vie réelle
- C) La HAS considère positive l'évaluation des gliflozines, celle-ci contribue à l'amélioration des complications
- D) La HAS considère positive l'évaluation des gliflozines, dans le cas de patient diabétique en vie réelle
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 6 : Quelle(s) proposition(s) parmi les suivantes pour résumer au mieux l'introduction en comptabilisant au maximum 15 mots par phrase ?**

- A) La Haute Autorité de Santé (HAS) fait évoluer ses évaluations des gliflozines et indique un progrès thérapeutique.
- B) Le diabète de type 2 touchant 3 millions de personnes, la HAS ré-évalue les gliflozines.
- C) Les résultats démontrent l'intérêt de ces molécules sur la protection cardiovasculaire et rénale sur le diabète de type 2 à un stade avancé.
- D) Les données cliniques de ces molécules apportent des éléments sur la réduction de l'hémoglobine glyquée.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 7 : Dans la partie « Un progrès pour les complications cardiovasculaires et rénales du patient diabétique à un stade avancé », quels concepts parmi les suivants pour construire le résumé ?**

- A) Complications graves et invalidantes
- B) Mesures hygiéno-diététiques
- C) Service Médical Rendu (SMR) et Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)
- D) Étude CREDENCE
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 8 : Voici une proposition résumant le premier paragraphe de la partie « En cas d'insuffisance des mesures hygiéno-diététiques et de la monothérapie, l'ajout de gliflozine est essentiel pour retarder les complications. » :**

- A) Est incomplète car on doit préciser le nom des différentes molécules de gliflozines
- B) Est incomplète car on doit préciser le type de complications cardiovasculaires
- C) Est incomplète car on doit préciser l'objectif glycémique à atteindre
- D) Est complète
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 9 : Quelle(s) proposition(s) parmi les suivantes pour résumer au mieux le paragraphe « La HAS considère que...dialyse ou la greffe. » en comptabilisant au maximum 15 mots par phrase ?**

- A) La canagliflozine ralentit le déclin de la fonction rénale et retarde la dialyse ou la greffe.
- B) Les dernières études scientifiques montrent que l'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine contribuent à la maîtrise du diabète.
- C) La canagliflozine doit être utilisée dans l'insuffisance rénale terminale comme l'a démontré l'étude CREDENCE.
- D) Certains patients sont à risque d'évolution vers une insuffisance rénale terminale.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 10 : A la lecture du dernier paragraphe de la première partie et compte tenu du sujet de l'article, quels sont les concepts clefs à retenir ?**

- A) En faveur du remboursement
- B) Service Médical Rendu (SMR) important et Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) III et IV
- C) Utilisation en deuxième ou troisième ligne
- D) Diabète de type 2 avancé
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 11 : Concernant la seconde partie, quelle(s) est(sont) la(les) idée(s) principale(s) à retenir parmi les suivantes ?**

- A) Classe anciennement commercialisée
- B) Risque d'acidocétose
- C) Formes avancées de diabète
- D) Réévaluation des gliptines
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 12 : Dans la phrase suivante extraite du texte « Par ailleurs, la HAS souligne l'importance d'assurer un suivi du déploiement de ces molécules en vie réelle pour s'assurer de leur bon usage compte tenu de leur indication limitée aux seules formes avancées du diabète, du profil de tolérance particulier et du recul encore limité sur ces médicaments. », quels sont les concepts majeurs à retenir ?**

- A) Suivi du déploiement des molécules
- B) Forme légère du diabète
- C) Bon usage selon l'indication
- D) Recul suffisant sur ces médicaments
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 13 : Concernant la seconde partie, voici des propositions de phrases pouvant servir à la construction du résumé. Quelles sont celles à retenir parmi les suivantes ?**

- A) Il existe aujourd'hui de nombreux effets indésirables (risque d'amputation ou gangrène des parties génitales), rendant incertains leur utilisation.
- B) Les études révèlent des effets indésirables atypiques, nécessitant un examen clinique et une information complète du patient pour limiter leur survenue.
- C) La HAS réévaluera les médicaments dans 5 ans.
- D) De par le recul limité, la HAS recommande de respecter les indications et effectuera une réévaluation prochaine.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 14 : Quelle proposition parmi les suivantes pour résumer au mieux la dernière phrase du texte en comptabilisant au maximum 15 mots par phrase ? (Une seule réponse)**

- A) L'ANSM souhaite réévaluer la balance bénéfice/risque cardiovasculaire de certains antidiabétiques.
- B) La HAS souhaite réévaluer la balance bénéfice/risque de certains antidiabétiques.
- C) La HAS souhaite réévaluer la balance bénéfice/risque cardiovasculaire de certains antidiabétiques.
- D) La HAS souhaite réévaluer la balance bénéfice/risque des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 15 : À propos de la dernière phrase du texte « Enfin, la HAS souhaite réévaluer prochainement la classe des gliptines ou inhibiteurs de DPP4 ainsi que celle des analogues du GPL-1 en tenant compte des récentes données qui excluent ou au contraire étayent un bénéfice cardiovasculaire de certains de ces antidiabétiques. » :**

- A) Elle constitue un neuvième paragraphe
- B) Elle constitue la conclusion du texte
- C) Elle représente une partie intégrante du dernier paragraphe
- D) Elle résume le dernier paragraphe
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses