

SGLT2-inhibiteurs dans le diabète de type 2 : nouvelles indications & remboursement

Michel P. Hermans

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert (SocSc)

Endocrinologie & Nutrition, Cliniques universitaires St-Luc

Il existe une prévalence croisée de 3 conditions cardio-métaboliques (CM) dans le diabète de type 2 (DT2), à savoir l'insuffisance rénale chronique (IRC), les maladies cardiovasculaires (CV) ischémiques, et les insuffisances cardiaques (IC) à fraction d'éjection réduite, préservée ou mixte. Les résultats positifs des études prospectives de sécurité CV dans le DT2 obtenus avec certains SGLT2-inhibiteurs (SGLT2i) - empagliflozine, dapagliflozine et canagliflozine - en terme de réduction d'événements défavorables CV et de néphroprotection ont été à la base d'une série de révisions successives des recommandations de prise en charge de l'hyperglycémie, de l'IC et de l'IRC dans le DT2 et au-delà du DT2, en Europe & aux USA.

Prise en charge de l'hyperglycémie dans le DT2

Ces nouvelles directives recommandent de privilégier après l'introduction des mesures de 1^{ère} ligne (mesures hygiéno-diététiques et metformine) les deux classes pharmacologiques ayant un bénéfice CV ou néphroprotecteur établi (les SGLT2i cités ci-dessus et certains agonistes du récepteur du GLP-1 (GLP1-RA) - liraglutide, semaglutide, dulaglutide et albiglutide) selon les caractéristiques phénotypiques des patients (athérosclérose avérée ou marqueurs subcliniques d'athérosclérose, IRC et/ou IC) lorsqu'ils ont un risque CM établi en prévention secondaire, ou lorsque l'on souhaite privilégier la neutralité pondérale, favoriser la perte pondérale et/ou éviter la survenue d'hypoglycémies chez des patients DT2 en prévention primaire CV et rénale. La majorité des patients DT2 sont de toute manière catégorisés à haut risque CV (DT2 >10 ans et 1 autre facteur de risque CV) ou à très haut risque CV (maladie CV avérée; atteinte(s) d'organe-cible; ≥3 facteurs de risque CV; DT1 >20 ans) selon les directives de l'ESC 2019.

Bénéfique cardiométabolique des SGLT2i

Tant les SGLT2i que les GLP-1 RA réduisent à la fois l'HbA_{1c}, la pression artérielle systolique et le poids, mais ces effets ne paraissent pas expliquer à eux seuls la réduction de survenue des événements CV et la néphroprotection documentées dans les études prospectives contrôlées et randomisées, d'autant que les analyses des sous-groupes de patients ne montrent pas d'hétérogénéité à bénéficier de ces effets. Des études mécanistiques sont en cours pour préciser les facteurs sous-jacents impliqués dans la protection CM de ces deux classes.

Maladies CV ischémiques

La première étude contre placebo ayant montré un effet bénéfique CV était l'essai clinique EMPA-REG OUTCOME, dans laquelle des patients DT2 avec maladie CV à l'inclusion ayant reçu de l'empagliflozine ont bénéficié d'une réduction du risque relatif (RR) de 38% de survenue de décès CV, de 32% de la mortalité globale, et de 14% de survenue d'un critère composite de décès CV, d'infarctus myocardique (IM) et d'AVC. Une méta-analyse de survenue du même critère composite pour la classe des SGLT2i a montré une réduction significative du RR de 10%. Une réduction significative de 12% du RR de survenue du même critère d'évaluation composite a été observée avec la classe des GLP-1 RA. Les effets bénéfiques CV de ces deux classes diffèrent néanmoins en matière de protection spécifique d'organe-cible, avec une réduction significative (9%) du RR d'IM pour les SGLT2i, et une réduction significative (16%) du RR d'AVC pour la classe des GLP-1 RA.



Revivre le WEBINAIRE du Louvain Médical du 17 mai 2023

Insuffisance cardiaque

En matière d'IC, les SGLT2i ont montré un bénéfice majeur en terme de réduction du RR d'hospitalisation pour IC et/ou de décès CV, tant en prévention primaire (EMPA-REG OUTCOME; réduction du RR de 34%) que secondaire (EMPEROR-REDUCED; réduction du RR de 25%). Les effets bénéfiques de l'empagliflozine sur l'IC sont désormais documentés à la fois dans le DT2 et chez les patients non diabétiques. Au niveau de la classe des SGLT2i, une réduction significative du RR d'hospitalisation pour IC et de décès CV de 29% (DT2 avec IC) et de 21% (DT2 sans IC) a été démontrée, ce qui confirme l'efficacité des SGLT2i en prévention primaire et secondaire de l'IC dans le DT2. Il est important de noter que tant l'IC à fraction d'éjection réduite que celle à fraction d'éjection conservée sont favorablement impactées par l'empagliflozine en présence ou non de DT2. Ces données ont été à la base de révisions successives des recommandations de prise en charge de l'IC en cardiologie tenant compte du bénéfice des SGLT2i chez les DT2 et les patients non diabétiques. Les GLP-1 RA n'ont actuellement pas démontré au niveau de la classe des effets bénéfiques comparables dans l'IC.

Néphroprotection

Dans l'IRC, les SGLT2i ont également ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le DT2 et chez les patients non diabétiques. Dans EMPA-REG OUTCOME, une réduction significative de 39% du RR d'aggravation de l'IRC a été démontrée dans le DT2, comportant à la fois un effet anti-protéinurique et un ralentissement de la perte de filtration glomérulaire. Une réduction encore plus marquée du RR (-46%) a été observée en termes de doublement de la créatininémie, de survenue d'insuffisance rénale terminale ou de décès de cause rénale, et ce malgré une légère élévation fonctionnelle de la créatininémie observée à l'instauration du SGLT2i.

Dans DAPA-CKD, essai clinique ayant inclus des patients DT2 et non diabétiques, une réduction significative de 39% du RR d'aggravation de l'IRC ou de mortalité CV ou rénale a été démontrée. Une réduction encore plus marquée du RR (-44%) a été observée en terme de progression de

l'IRC, d'IR terminale ou de décès de cause rénale. Le RR de la mortalité globale dans DAPA-CKD était réduit de 31%. Il est à noter que les GLP-1 RA exercent également un effet néphroprotecteur, mais essentiellement anti-protéinurique. Ces données ont été à la base de révisions successives des recommandations de prise en charge de l'IRC en néphrologie tenant compte du bénéfice majeur des SGLT2i dans les néphropathies diabétiques et non diabétiques.

Indications en Europe et remboursement en Belgique

De manière attendue, ces résultats ont abouti à un élargissement des indications de certains SGLT2i en Europe, assorti d'une extension des conditions de remboursement pour la Belgique.

- L'**empagliflozine** pour le **DT2** peut être initiée **≥30** ml/min/1.73m² de filtration glomérulaire
- La **dapagliflozine** pour le **DT2** peut être initiée **≥25** ml/min/1.73m² de filtration glomérulaire
- La **canagliflozine** pour le **DT2** peut être initiée **≥30** ou **≥45** ml/min/1.73m² de filtration glomérulaire (présence/absence d'albuminurie >300 mg/g créatinine)
- L'**ertugliflozine** pour le **DT2** peut être initiée **≥45** ml/min/1.73m² de filtration glomérulaire
- La **dapagliflozine** a obtenu l'indication pour l'**IRC** avec ou sans DT2 (données disponibles pour patients albuminuriques ≥200 mg/g créatinine)
- La **dapagliflozine** a obtenu l'indication pour l'**IC** à fraction d'éjection réduite, avec ou sans DT2
- L'**empagliflozine** a obtenu l'indication pour l'**IC** et ce pour toutes les fractions d'éjection, avec ou sans DT2

Les remboursements en Belgique suivent progressivement ces élargissements d'indications européennes, avec autorisation préalable de l'organisme assureur ou via un Trajet de Soins. Les demandes de remboursement pour l'IC en Belgique (catégorie Bf sur base annuelle) doivent être initiées par un(e) cardiologue. Le DT1 demeure une contre-indication *a priori* à l'utilisation des SGLT2i.



Revivre le WEBINAIRE du Louvain Médical du 17 mai 2023

Références

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022; 65:1925-1966.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:83.
3. Gerstein HC, Sattar N. Reduction in heart failure outcomes with SGLT2 inhibitors irrespective of glycaemic status. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:831-832.
4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.
5. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841-851.
6. Inzucchi SE, Khunti K, Fitchett DH, Wanner C, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, Zinman B. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3025-35.
7. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776-785.
8. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6:148-158.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337.
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-39.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.