

7 février 2023

FORXIGA® est désormais indiqué chez les adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

FORXIGA® premier traitement de l'insuffisance cardiaque ayant démontré des bénéfices sur la mortalité dans l'IC quelle que soit la fraction d'éjection

Premier iSGLT2 à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite chez des patients adultes présentant ou non un DT2, FORXIGA® est désormais indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, quelle que soit la FEVG (y compris l'IC à FEVG modérément réduite et préservée). Cette extension d'indication fait suite à l'avis favorable rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) le 15 décembre dernier basé sur les résultats sur l'étude de phase III DELIVER.

Avec les résultats de l'analyse combinée pré-spécifiée des études DAPA-HF et DELIVER, FORXIGA® devient le premier traitement indiqué dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique ayant démontré des bénéfices sur la mortalité, quelle que soit la fraction d'éjection.

Extension d'indication de FORXIGA® 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'IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite, chez des patients adultes présentant ou non un DT2, **FORXIGA® est désormais indiqué dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, y compris à FEVG modérément réduite et préservée** faisant 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 dernier qui s'appuie sur les résultats positifs de l'étude clinique de phase III **DELIVER**, présentés le 27 août 2022 à l'occasion du Congrès de l'European Society of Cardiology (ESC) et publiés simultanément dans *The New England Journal of Medicine*¹ et les résultats de l'**analyse combinée pré-spécifiée de DAPA-HF et DELIVER** publiés dans *Nature Medicine*².

Avec cette extension d'indication, **FORXIGA® devient le premier traitement indiqué dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique quelle que soit la fraction d'éjection avec des bénéfices démontrés sur la mortalité.**

Résultats de l'étude DELIVER : FORXIGA® réduit de 18 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (IC) chez les patients présentant une IC à FEVG modérément réduite ou préservée.

Les résultats de l'étude de phase III DELIVER publiés dans *The New England Journal of Medicine*¹ ont montré que FORXIGA® réduit de 18 % le risque de décès cardiovasculaire ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (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 était évident dès le 13^{ème} jour et s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude³. 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 limité⁴.

Résultats de l'analyse combinée pré-spécifiée des études DAPA-HF et DELIVER : FORXIGA®, premier traitement de l'insuffisance cardiaque ayant démontré des bénéfices sur la mortalité dans l'IC quelle que soit la fraction d'éjection.

Les résultats de l'analyse combinée pré-spécifiée de DAPA-HF et DELIVER publiés dans *Nature Medicine*³ ont démontré des bénéfices de FORXIGA® comparé au placebo sur la mortalité chez les patients avec une insuffisance cardiaque.

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 fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

FORXIGA® a réduit le risque de décès d'origine cardiovasculaire de 14% ($p=0.01$) sur un suivi médian de 22 mois, de décès toutes causes confondues de 10% ($p=0.03$), le nombre total d'hospitalisations pour IC de 29% ($p < 0,001$), et le critère composite de décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral de 10% ($p=0,045$) chez tous les patients avec IC quelle que soit leur fraction d'éjection ventriculaire gauche (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'insuffisance cardiaque chez les patients avec une IC quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).**

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

Le nombre de patients avec une insuffisance cardiaque atteint en moyenne **64 millions de personnes dans le monde**⁵ et plus d'**1,5 million de personnes sont concernées en France**⁶.

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**.⁷ Il s'agit de l'une des premières causes d'hospitalisation chez **les patients français âgés de plus de 65 ans**⁸ et chaque année 200 000 hospitalisations sont liées à l'insuffisance cardiaque en France.⁶

Il existe différents types d'IC selon la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). L'ESC (European Society of Cardiology) a publié des recommandations sur le diagnostic et le traitement de l'IC en 2021 et classe l'IC en trois groupes⁴ :

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^{9,10}.

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**¹¹. La prévalence de l'IC à FE 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 FE préservée¹² mais aussi très probablement d'une modification du comportement diagnostique de la part des médecins¹³.

L'insuffisance cardiaque à FE préservée est une entité initialement non reconnue ou négligée par la communauté médicale¹³. Le diagnostic de cette pathologie reste difficile et largement sous-estimé. Ces dernières années, le diagnostic de l'IC à FE préservée a bénéficié de l'apport du dosage plasmatique des peptides natriurétiques et du développement des méthodes d'échocardiographie-Doppler¹⁴. 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 fonctionnelles⁵.

« Le diagnostic dans l'insuffisance cardiaque à fraction éjection préservée est souvent complexe : les sujets, plus âgés, ont des taux de peptides natriurétiques qui sont augmentés, et on peut plus facilement passer à côté du diagnostic au moment de l'échographie puisque le cœur se contracte correctement. Il y a de vrais progrès à faire dans le cheminement de ce diagnostic et c'est précisément ce à quoi s'attèlent les sociétés savantes. Nous disposons aujourd'hui de bons outils pour améliorer ce diagnostic. Les autorités de santé ont bien pris en compte la qualité de l'affection et ont commencé à entreprendre de grandes campagnes de pédagogie auprès des médecins généralistes et des patients. Cela montre qu'on a compris le fléau que représentait la pathologie, et qu'il était intéressant de dépister pour traiter précocement et éviter les ré-hospitalisations coûteuses. Aujourd'hui, la différence entre les formes de fraction d'éjection a un impact dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque : la fraction d'éjection préservée concerne des patients plus âgés, qui répondent moins bien aux polythérapies et pour lesquels on va davantage s'intéresser à la qualité de vie et aux hospitalisations qu'au pronostic. Pourtant, il faut arrêter de penser de cette façon l'insuffisance cardiaque. »

Pr Alain Cohen-Solal, cardiologue - Hôpital universitaire Lariboisière APHP, Paris

Un fardeau clinique et économique important

L'IC à FE préservée présente un fardeau clinique aussi important que l'IC à FE réduite, avec la moitié des patients hospitalisés pour décompensation cardiaque aigue ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée. 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 aigue¹².

La mortalité associée à l'IC à FE préservée reste élevée, une étude française a montré que près d'**un patient sur 2 avec une IC à FE préservée décède dans les 5 ans suivant la première hospitalisation pour IC**¹⁵. Par ailleurs, les patients avec une IC à FE 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 altérée¹⁶.

En termes de fardeau économique, on estime à près de 3,1 milliards d'euros par an¹⁷ 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 maladie¹⁸.

Par ailleurs, la moitié des hospitalisations pour IC survenant chez les patients avec une IC à FE préservée, le taux élevé de réhospitalisations 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 FE > 40%⁴. 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 décennies¹⁹. Les dernières recommandations de l'ESC 2021 pour la prise en charge de l'IC à FE préservée préconisent le dépistage et le traitement des étiologies et des comorbidités cardiovasculaires et non-cardiovasculaires associées à l'IC et recommandent l'utilisation des diurétiques en cas de congestion pour soulager les symptômes⁵.

« Tandis que l'espérance de vie ne cesse de croître en France, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les personnes âgées, avec l'insuffisance cardiaque comme principal motif d'hospitalisation pour les plus de 75 ans. Or, il n'existait jusqu'à présent pas de véritable solution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, qui constitue pourtant la principale forme d'insuffisance cardiaque chez les patients les plus âgés. Face à ce constat, il y a donc beaucoup d'attente de la part des gériatres pour améliorer le parcours de soins et au-delà, la qualité de vie de ces patients chez qui la pathologie est aussi grave que fréquente. »

Pr Olivier Hanon, cardiogériatre - Hôpital universitaire Broca APHP, Paris

Notes

À propos de DELIVER

Il s'agit d'un essai clinique international de phase III mené en double-aveugle, de façon aléatoire, 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 au niveau régional 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])²⁰. 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^{20,21}.

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 cause²⁰.

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^{ème} mois, du score total des symptômes du Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)²².

Rappel sur le libellé des indications de FORXIGA®²³

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 thérapeutique²⁴ :

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^{ère} intention ou en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémisants.

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^{ère} intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

- En trithérapie

FORXIGA® peut être prescrit en 3^{ème} 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.

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 à fraction d'éjection réduite²⁵ :

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 ≤ 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. 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.

Maladie rénale chronique

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

Place dans la stratégie thérapeutique²⁶ :

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/1,73m², 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 m², le recours à la dapagliflozine, en particulier chez les personnes âgées polymédicamentées avec une évolution lente de l'insuffisance rénale, doit être pesé au regard des risques encourus par l'ajout de ce médicament.

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

Contact presse

Agence Red Havas

Eva Paquiry
eva.paquiry@redhavas.com
06 79 19 25 82

AstraZeneca

Flore Houlet
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): 1121-1131.
- 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 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.
- ²¹ 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>
- ²² McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21):1995–2008.
- ²³ Résumé des Caractéristiques du Produit FORXIGA®
- ²⁴ Haute Autorité de Santé (HAS) – Avis de la Commission de la Transparence du produit FORXIGA® du 18 novembre 2020.
- ²⁵ Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission de la Transparence du produit FORXIGA® du 24 mars 2021.
- ²⁶ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA®. 27 Octobre 2021.