



## vouloir trop bien faire...

Le mieux est, dit-on, l'ennemi du bien. La Commission de la Transparence aurait certainement dû méditer cet adage avant de rendre son avis sur l'empagliflozine, pour laquelle elle a jugé le service médical rendu "insuffisant" (en d'autres termes, ce médicament qui a reçu, entre autres, une AMM européenne, est considéré comme potentiellement toxique et n'offrant aucun bénéfice démontré). L'argumentaire est multiple : il est reproché à l'étude pivot EMPA-REG d'avoir été conçue en premier comme une étude de non-infériorité et non comme une étude de supériorité (rappelons que c'est à la demande de la FDA que les nouveaux anti-diabétiques doivent d'abord faire la preuve de leur innocuité cardiovasculaire) ; la Commission a aussi sélectionné des études provenant de bases de données administratives scandinaves (en oubliant toutes les autres) pour décrire un "signal" d'amputation des membres inférieurs plus élevé et un risque d'acido-cétose plus grand qu'avec les agonistes de GLP1 ; enfin, cerise sur le gâteau, la Commission considère, pour les diabétiques, "le besoin médical actuellement couvert par de nombreuses alternatives médicamenteuses". Dans la foulée, la Commission souhaiterait réévaluer le service médical rendu de la dapagliflozine et de la canagliflozine.

### Rappelons simplement quelques faits :

- ✓ toutes les études récentes continuent de montrer la valeur pronostique défavorable indépendante du diabète chez les coronariens, tels que traités actuellement, en France comme ailleurs. Comment, dès lors, affirmer que le besoin médical est couvert ?
- ✓ dans EMPA-REG, la recherche d'une supériorité statistique des bras empagliflozine groupés en comparaison du placebo était prévue a priori, à la condition que la non-infériorité soit d'abord démontrée sur le critère principal et le premier critère secondaire (ce qui a été le cas).
- ✓ le critère principal (décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC) est réduit de façon significative (-14 %) ; la mortalité toutes causes est diminuée de 32 % (HR 0.68, IC 95 % 0.49-0.77) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 35 % (HR 0.65, 0.50-0.85) ; les acido-cétoses sont numériquement plus fréquentes (1/2333 sous placebo, 4/4687 sous empagliflozine !...).
- ✓ dans EMPA-REG, DECLARE (dapagliflozine) et CREDENCE (canagliflozine) les amputations ne diffèrent pas par rapport au placebo. Elles sont plus élevées avec la canagliflozine dans CANVAS (6/1000 versus 3/1000), mais pas dans OBSERVE-4D, une très large base de données nord-américaine.
- ✓ dans l'ensemble des études, les acido-cétoses sont effectivement plus fréquentes sous gliflozines, mais il s'agit d'événements rares (environ 2 pour 1000 sous traitement versus 1 pour 1000 sous placebo).
- ✓ l'insuffisance cardiaque est réduite d'environ 30 % dans toutes les études, la fonction rénale est améliorée dans CANVAS, CREDENCE (canagliflozine) et DECLARE (dapagliflozine).
- ✓ enfin, une simple méta-analyse des grandes études randomisées (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE) montre une **diminution très significative, de 15 %, de la mortalité globale** (OR 0.85, IC 95 % 0.78-0.92). *Vous trouverez davantage d'information sur le site [www.e-cordiam.fr](http://www.e-cordiam.fr)*

Ainsi, on ne peut qu'être interloqué de voir la Commission de la Transparence préférer ne pas rembourser un médicament d'une classe thérapeutique qui réduit la mortalité globale, pour "éviter" un surrisque supputé d'amputation relevé dans une étude d'observation, dont les auteurs reconnaissent eux-mêmes les limites méthodologiques... En la matière, le mieux est certainement l'ennemi du bien. Comme on vient de s'en apercevoir de façon dramatique : les rénovations entreprises dans la cathédrale Notre-Dame ont finalement abouti à la catastrophe que l'on sait...

**Nicolas Danchin**  
Rédacteur en chef

Liens d'intérêt de l'auteur : Subventions de recherche : Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, MSD, Pfizer, Sanofi

Honoraires pour conférences/consultance : Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier

**Rédacteur en chef**  
Nicolas Danchin

**Rédacteurs en chef adjoints**  
Michel Farnier  
Paul Valensi

### Comité éditorial

Nadia Aissaoui  
Eric Bonnefoy Cudraz  
Serge Boveda  
Bertrand Cariou  
François Carré  
Bernard Charbonnel  
Caroline Chong-Nguyen  
Yves Cottin  
Sébastien Czernichow  
Erwan Donal  
Laurent Fauchier  
Bruno Guerci  
Pascal Gueret  
Yves Juillièrre  
Jean-François Leclercq  
Pascal Leprince  
Eloi Marijon  
Nicolas Meneveau  
Jean-Luc Monin  
Alfred Penfron  
Ludivine Perdrix  
Etienne Puymirat  
Philippe Romejko

### Coordination médicale

Paule Guimbail

### Contact commercial

Suzanne Ricard  
Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20

### Direction artistique

Françoise Genton

### Impression

JPA Imprimeurs  
61 Rue Jean-Pierre Timbaud,  
95190 Goussainville  
Tél. : 01 39 94 65 00  
Origine du papier : Europe  
Taux de fibres recyclées : 30%  
Ptot : 0,01 KG / tonne



Cordiam est une publication d'Impact Médicom  
N° ISSN 2425-7249  
Abonnement : 1 an : 55€  
[www.e-cordiam.fr](http://www.e-cordiam.fr)  
N° de CPPAP : 1121 T 92545  
Dépôt Légal : à parution  
[cordiam@impact-medicom.com](mailto:cordiam@impact-medicom.com)  
13-15, rue des Sablons  
75116 Paris  
Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20  
Fax : +33 (0)1 46 41 05 21  
SARL au capital de 30 000€

**Directeur de la publication et représentant légal**  
Patricia Lhote

**Associé**  
Patrick Wahby

AVRIL 2019