

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**27 février 2019**

*Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 décembre 2018 a fait l'objet d'une audition le 20 février 2019 et d'observations écrites examinées le 27 février 2019.*

***empagliflozine***

**JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 278 928 5 1)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 586 781 5 8)

**JARDIANCE 25 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 278 929 1 2)

Boîte de 90 comprimés (CIP : 34009 586 782 1 9)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM

Code ATC	<b>A10BK03 (Inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2))</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation des comparateurs cliniquement pertinents et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	« <b>JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique</b> - <b>en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.</b> <b>Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. »<sup>1</sup></b>

***Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée.***

<sup>1</sup> Le laboratoire sollicite la réévaluation dans un périmètre d'indication restreint de l'AMM à savoir les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec antécédents cardiovasculaires.

<b>SMR</b>	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.
<b>ASMR</b>	Sans objet.
<b>ISP</b>	JARDIANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'efficacité de JARDIANCE démontrée versus sulfamide hypoglycémiant ou placebo sur la réduction de l'HbA1c, critère de jugement intermédiaire, avec une quantité d'effet jugée modeste<sup>66</sup>,</li> <li>- de l'absence de nouvelle donnée d'efficacité robuste avec JARDIANCE par rapport aux alternatives disponibles,</li> <li>- des résultats connus et rassurants de l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME qui a démontré que l'empagliflozine, dont les résultats sur les 2 dosages 10 mg et 25 mg ont été regroupés, n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, dans un contexte où d'autres études ayant le même objectif de tolérance cardiovasculaire ont été réalisées avec d'autres antidiabétiques<sup>67</sup>. A noter que les résultats de chaque groupe empagliflozine 10 mg et empagliflozine 25 mg n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative par rapport au placebo sur le critère 3P MACE (selon des analyses secondaires prévues au protocole),</li> <li>- du fait que l'étude EMPA-REG OUTCOME n'ait pas été conçue avec une démarche hypothético-déductive permettant de démontrer un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine par rapport aux alternatives,</li> <li>- des nouvelles données de tolérance issues d'une analyse des registres nationaux, suédois et danois, à savoir un signal d'amputation des membres inférieurs plus élevé chez des patients exposés aux gliflozines, principalement la dapagliflozine et l'empagliflozine, que chez ceux traités par analogues du GLP-1, dans un contexte où ce signal n'avait pas été mis en évidence dans les essais cliniques versus placebo ou sulfamide hypoglycémiant,</li> <li>- du surrisque d'acidocétose observé versus analogues du GLP-1 dans l'étude sur registres, effet indésirable déjà mentionné dans le RCP de JARDIANCE,</li> <li>- des cas documentés de gangrènes de Fournier avec les gliflozines (effet classe),</li> <li>- dans un contexte de besoin médical actuellement couvert par de nombreuses alternatives médicamenteuses disponibles en France, dont certaines depuis plusieurs années (cf paragraphe 06.1 Médicaments),</li> </ul> <p>la CT considère qu'il y a une perte de chance potentielle pour les patients de recevoir l'empagliflozine en lieu et place des alternatives disponibles. En conséquence, la Commission de la Transparence estime que JARDIANCE n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.</p>
<b>Recommandations de la Commission</b>	<p>► <b>Autres demandes</b></p> <p>La Commission souhaiterait réévaluer le service médical rendu des 2 autres gliflozines, à savoir la dapagliflozine seule ou associée (FORXIGA et XIGDUO) et la canagliflozine seule ou associée (INVOKANA et VOKANAMET).</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 22 mai 2014 (procédure centralisée) Rectificatif : 19/01/2017 (mise à jour des rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1) et 31/05/2018 (mise à jour des rubriques 4.8 et 5.1 suite à l'étude EMPA-REG OUTCOME) (cf. tableau comparatif des RCP en annexe) Plan de gestion des risques Médicament sous surveillance renforcée.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BK Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) A10BK03 Empagliflozine

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite une réévaluation des comparateurs cliniquement pertinents et du libellé de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de JARDIANCE à base d'empagliflozine (inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)) indiqué dans le diabète de type 2 (DT2). En bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline, le laboratoire revendique, **en plus de l'ASMR V existante, une ASMR V par rapport à la spécialité VICTOZA pour la sous-population d'intérêt particulier des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec antécédents cardiovasculaires**. Cette revendication concerne uniquement une sous-indication de l'AMM de JARDIANCE. Le laboratoire estime que le seul comparateur cliniquement pertinent de JARDIANCE pour la sous-population des patients DT2 avec antécédents cardio-vasculaires est VICTOZA, à base de liraglutide, un analogue du GLP-1.

Dans son avis d'inscription du 17/12/2014, la Commission avait considéré que le service médical rendu (SMR) par JARDIANCE, était :

- **insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie, en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline,
- **modéré** en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant ou en association à la metformine et l'insuline, avec une ASMR inexistante (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un DT2 insuffisamment contrôlé.

Dans son avis du 19/10/2016, la Commission avait réévalué JARDIANCE, suite aux résultats de l'étude de tolérance cardio-vasculaire EMPA-REG OUTCOME<sup>2,3</sup> et avait considéré que le SMR de JARDIANCE était **important** en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline et **restait insuffisant** en monothérapie et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline, **sans modification du niveau d'ASMR (V)**, compte tenu :

<sup>2</sup> Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM 2015; 373: 2117-28.

<sup>3</sup> Zinman B, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME CV). Cardiovasc Diabetol 2014; 13:102.

- des nouvelles données de tolérance disponibles, à savoir une étude avec l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour réalisée versus placebo, en association avec des antidiabétiques selon divers schémas thérapeutiques, ayant mis en évidence l'absence de surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo dans une population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire,
- mais de l'absence de démonstration avec un haut niveau de preuve de la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité avec l'empagliflozine.

Les spécialités JARDIANCE ne sont, à ce jour, pas prises en charge par l'Assurance Maladie et pas commercialisées en France.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance<sup>4</sup>

- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP<sup>5</sup>».

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg [...]. Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie [...].»

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus fréquente du diabète. Son évolution est marquée par la survenue de complications microvasculaires (système oculaire, système nerveux, fonction rénale, etc.) mais également macrovasculaires (cardiovasculaires et cérébrovasculaires), première cause de décès chez les patients ayant un DT2. L'objectif du traitement dans le DT2 est de réduire la morbi-mortalité, notamment par l'intermédiaire d'un contrôle glycémique correct.

L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

---

<sup>4</sup> SMR insuffisant (Avis du 17/12/2014 et 19/10/2016).

<sup>5</sup> Cette mention a été ajoutée à l'indication de JARDIANCE en date du 19/01/2017.

D'après les recommandations de la HAS<sup>6</sup>, l'objectif glycémique des patients ayant un DT2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie. La cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif  $\leq 6,5\%$  est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels l'objectif glycémique est moins exigeant notamment en cas d'antécédent de complication macrovasculaire ; d'insuffisance rénale chronique ; de comorbidité grave avérée ; d'espérance de vie limitée ( $< 5$  ans) ; de longue durée d'évolution du diabète ( $> 10$  ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme :

- non évoluée, un objectif  $\leq 7\%$  est recommandé,
- évoluée<sup>7</sup>, un objectif  $\leq 8\%$  est recommandé.

Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable indispensable au traitement médicamenteux du contrôle glycémique. 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<sup>ère</sup> intention ou, en cas de contre-indications, un sulfamide hypoglycémiant. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamide hypoglycémiant en 1<sup>ère</sup> intention. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint sous bithérapie, une trithérapie sera recommandée en privilégiant une association d'antidiabétiques oraux (ajout par exemple d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase ou d'un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4). En cas d'écart à l'objectif supérieur à 1% d'HbA1c, une bithérapie associant metformine + insuline ou une trithérapie associant metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline peut être envisagée.

Les inhibiteurs du SGLT-2 (canagliflozine<sup>8</sup>, dapagliflozine<sup>9</sup>, empagliflozine<sup>10</sup>), sont un moyen thérapeutique supplémentaire parmi les antidiabétiques oraux disponibles dans le DT2 insuffisamment contrôlé :

- en bithérapie en association avec la metformine,
- en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

Par ailleurs, la dapagliflozine peut être utilisée en bithérapie avec un sulfamide. En trithérapie en association à la metformine et à la sitagliptine, la dapagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2, en l'absence de données cliniques pertinentes.

L'évaluation de l'ertugliflozine seule (STEGLATRO) ou en association (STEGLUJAN, SEGLUROMET) est en cours.

A ce jour, aucun inhibiteur du SGLT-2 n'est commercialisé en France.

Selon les recommandations de la HAS<sup>6</sup>, chez les patients avec un antécédent cardio-vasculaire connu, le schéma général peut être suivi en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie. La metformine peut être maintenue ou introduite sous réserve du respect des

<sup>6</sup> HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

<sup>7</sup> Antécédent de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieure [IVA] proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, accident vasculaire cérébral récent ( $< 6$  mois).

<sup>8</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence INVOKANA. 05/11/2014.

<sup>9</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence FORXIGA. 23/04/2014 et 07/10/2015.

<sup>10</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence JARDIANCE. 19/10/2016.

contre-indications. Jusqu'à ce jour, aucune étude clinique n'a apporté, avec un haut niveau de preuve, la démonstration d'une protection cardiovasculaire avec un antidiabétique. Les études de morbi-mortalité évaluées par la Commission ont été menées en conformité aux recommandations de 2008 de la FDA<sup>11</sup> et de 2012 de l'EMA<sup>12</sup> qui demandent aux laboratoires de fournir des données de tolérance montrant que leur médicament n'entraîne pas d'augmentation du risque cardiovasculaire. Il s'agit notamment de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine<sup>13</sup>, l'étude ELIXA avec le lixisénatide<sup>14</sup>, l'étude EXSCEL avec l'exénatide<sup>15</sup>, l'étude LEADER avec le liraglutide<sup>16,17</sup>, l'étude SUSTAIN6 avec le sémaglutide<sup>18</sup>, l'étude SAVOR avec la saxagliptine<sup>19</sup>, l'étude EXAMINE avec l'alogliptine<sup>20</sup>. L'étude TECOS avec la sitagliptine<sup>21</sup> est en cours d'évaluation par la commission. L'étude DECLARE-TIMI 58<sup>22</sup> avec la dapagliflozine et l'étude CANVAS<sup>23</sup> avec la canagliflozine n'ont, à ce jour, pas été évaluées par la Commission.

Le besoin médical dans le diabète de type 2 est actuellement couvert par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère intermédiaire, l'HbA1c. Il existe un besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire.

---

<sup>11</sup> US Department of Health and Human Services. Guidance for industry. Diabetes mellitus - Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. December, 2008.

<sup>12</sup> EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extraits : "Any specific claim regarding improvement of cardiovascular risk factors will require evidence of efficacy over and above the effect of improved glucose control and should be of documented clinical relevance". "An integrated safety analysis with specific focus on cardiovascular safety (i.e. with adjudicated pre-determined MACEs) should be submitted at the time of MAA for any drug."

<sup>13</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence. JARDIANCE. 19/10/2016.

<sup>14</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence. LYXUMIA. 08/06/2016.

<sup>15</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence. BYDUREON. 19/10/2018.

<sup>16</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence XULTOPHY. 05/4/2017.

<sup>17</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence VICTOZA. 02/12/2018.

<sup>18</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence OZEMPIC. 20/02/2019.

<sup>19</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence ONGLYZA. 01/07/2015.

<sup>20</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence VIPIDIA. 01/10/2014.

<sup>21</sup> Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8.

<sup>22</sup> Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

<sup>23</sup> Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

**En bithérapie avec la metformine** chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine, en association avec des mesures hygiéno-diététiques : sulfamide hypoglycémiant, glinide, inhibiteur des alphaglycosidases intestinales, gliptine, analogue du GLP1 (voie injectable) ou autre inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (dapagliflozine ou canagliflozine),

**En trithérapie avec la metformine + sulfamide hypoglycémiant** chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine + sulfamide hypoglycémiant, en association avec des mesures hygiéno-diététiques : inhibiteur des alphaglycosidases intestinales, gliptine, analogue du GLP1 ou autre inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (dapagliflozine ou canagliflozine),

**En trithérapie avec l'insuline + metformine** chez les patients DT2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'insuline + metformine, en association avec des mesures hygiéno-diététiques : gliptine, analogue du GLP1, autre inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (dapagliflozine ou canagliflozine).

Les comparateurs de la classe des inhibiteurs du SGLT-2 figurent dans le tableau 1 et les autres comparateurs sont présentés en tableau 2.

**Tableau 1 : Comparateurs de la classe des inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FORXIGA 10 mg, comprimé et son association fixe <sup>24</sup> (dapagliflozine) <i>AstraZeneca</i>	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en : <u>Monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <u>Association thérapeutique</u> En association avec d'autres médicaments hypoglycémiant incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	23/04/2014	<b>Modéré :</b> <b>Bithérapie : + metformine ou + sulfamide</b> <b>Bithérapie : + metformine</b> <b>Trithérapie : + insuline + metformine</b> <b>Trithérapie : + metformine + sulfamide</b>	ASMR V dans la prise en charge	Non
		07/10/2015	Insuffisant : Monothérapie Bithérapie : + insuline		

<sup>24</sup> XIGDUO 5mg/1000mg, comprimé pelliculé (dapagliflozine/metformine)

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
			Trithérapie : + metformine + sitagliptine		
INVOKANA 100 mg, 300 mg, comprimé et son association fixe <sup>25</sup>  (canagliflozine)  Janssen-Cilag	Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique : <u>En monothérapie</u> Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. <u>En association</u> En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.	05/11/2014	<b>Important :</b> <b>Bithérapie : + metformine</b> <b>Trithérapie : + metformine + sulfamide</b>  <b>Modéré :</b> <b>Trithérapie : + metformine + insuline</b>  Insuffisant : Monothérapie Bithérapie : + sulfamide ou + insuline	ASMR V dans la prise en charge	Non
STEGLATRO 5 mg, 15 mg, comprimé et ses associations fixes <sup>26</sup>  (ertugliflozine)  MSD France	Chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : <u>en monothérapie</u> chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. <u>en association</u> à d'autres médicaments pour le traitement du diabète.	En cours d'examen	En cours	En cours	Non

<sup>25</sup> VOKANAMET 50 mg/1000 mg, 150mg/1000 mg, comprimé pelliculé (canagliflozine/metformine)

<sup>26</sup> STEGLUJAN 5 mg/100 mg, 15 mg/100 mg, comprimé pelliculé (ertugliflozine + sitagliptine), SEGLUROMET 2,5 mg/1000 mg et 7,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé (ertugliflozine + metformine)

**Tableau 2 : Autres comparateurs cliniquement pertinents**

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Insulinosécréteurs (voie orale)</b>					
sulfamides hypoglycémiant (glibenclamide, gliclazide, glipizide et glimépiride)			Important		Oui
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIATABOL (Sanofi-Aventis)	05/09/2012 (RI)	Important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21/07/2010 (RI)	Important		Oui
<b>Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (injectable)</b>					
albiglutide	EPERZAN (Glaxosmithkline)	Dossier retiré			
dulaglutide	TRULICITY (Lilly)	29/04/2015	Important en bithérapie : + metformine Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : monothérapie et bithérapie : + insuline	V V V -	Oui
exénatide	BYETTA (AstraZeneca)	20/05/2015 (RI)	Important en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant, Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en bithérapie : + insuline	IV V IV -	Oui
exénatide	BYDUREON 2 mg (AstraZeneca)	22/10/2014 19/09/2018	Important en bithérapie : + metformine et + sulfamide hypoglycémiant, Important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : +insuline ±metformine	V V -	Oui
liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	15/04/2015 18/03/2015 15/04/2015	Important en bithérapie : + metformine ou + sulfamide hypoglycémiant Important en trithérapie : + metformine + insuline et + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant : + insuline	IV V IV -	Oui
sémaglutide	OZEMPIC (Novo Nordisk)	20/02/2019	Important en bithérapie : + metformine Important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant Insuffisant en monothérapie Insuffisant en bithérapie : + sulfamide hypoglycémiant et + insuline basale Insuffisant en trithérapie : + metformine + insuline basale	V V - - -	Non
<b>Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (voie orale)</b>					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre Médicament)	17/06/2015	Important en bithérapie : + metformine	IV	Oui
			Important en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma)	20/05/2015	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V	Oui
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA 5 mg (AstraZeneca)	01/07/2015	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	V	Oui
			Faible en trithérapie : + insuline + metformine	V	
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA 5 mg (Boehringer Ingelheim)	20/06/2012	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine et + insuline + metformine	V	Non
		20/06/2012			
		20/03/2013			
alogliptine et son association fixe avec la metformine	VIPIDIA 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (Takeda)	01/10/2014	Important en bithérapie : + metformine et en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant	V	Non
			Insuffisant en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine	-	
			Modéré en trithérapie : + insuline + metformine	V	

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

Dans le diabète de type 2 incluant la sous-population des patients DT2 avec antécédents cardiovasculaires, en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec l'insuline et la metformine, les comparateurs cités dans le tableau sont cliniquement pertinents (excepté LYXUMIA (SMR insuffisant - avis du 08/10/2016), EPERZAN (dossier retiré – cf. projet d'avis du 02/12/2015) et les spécialités à base d'ertugliflozine qui sont en cours d'examen par la Commission).

## 07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Suisse	Oui	Diabète de Type 2 (Empagliflozine 10 mg uniquement) Remboursé à 100% en monothérapie ou en association à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline.
Belgique	Oui	En bithérapie en association à la metformine, ou en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou répaglinide en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine. En trithérapie en association à la metformine + pioglitazone ou metformine + sulfamide hypoglycémiant ou en association à l'insuline basale + antidiabétique oral
Pays Bas	Oui	En bithérapie en association à la metformine ou en trithérapie en association à metformine + sulfamide hypoglycémiant
Royaume-Uni	Oui Angleterre et Pays de Galles	Guide NICE TA336: ( <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta336">https://www.nice.org.uk/guidance/ta336</a> ) L'empagliflozine en bithérapie en association à la metformine est recommandée comme option pour le traitement du diabète de type 2, uniquement si: - un sulfamide hypoglycémiant est contre-indiqué ou non toléré, ou - le patient est exposé à un risque important d'hypoglycémie ou à ses conséquences. L'empagliflozine en trithérapie est recommandée comme traitement du diabète de type 2 en association avec: - metformine et sulfamide hypoglycémiant ou - metformine et une thiazolidinedione. L'empagliflozine en association avec l'insuline avec ou sans autres antidiabétiques est recommandée comme traitement du diabète de type 2.
Allemagne	Oui	Indications de l'AMM. Avis de l'IQWIG du 1/06/2016 : absence de valeur ajoutée de l'empagliflozine <sup>27</sup> . Avis du G-BA du 1/09/2016 : après évaluation de l'étude EMPA-REG OUTCOME, JARDIANCE apporte un "bénéfice additionnel majeur" <sup>28</sup> pour les patients avec maladie cardiovasculaire.
Espagne	Oui	Indications de l'AMM
Italie	Oui	Prescriptions limitées aux spécialistes à l'hôpital (internistes, endocrinologues et gériatres). Le remboursement de l'empagliflozine et de tous les autres SGLT2i est actuellement limité par le Plan Thérapeutique AIFA (TP) aux lignes de traitement suivantes: - Monothérapie chez les patients intolérants à la metformine et pour qui l'utilisation d'autres hypoglycémiantes n'est pas appropriée ou est contre-indiqué. - En bithérapie en association à la metformine lorsque l'utilisation d'autres hypoglycémiantes n'est pas appropriée ou est contre-indiqué. - En association à l'insuline (avec ou sans metformine).
Canada	Oui	Recommandations positives du programme commun d'évaluation des médicaments (CDR) : En association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiantes pour les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant en bithérapie avec la metformine et SU et pour lesquels l'insuline n'est pas envisageable. En association aux traitements du diabète pour réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire (CV) chez les patients diabétique de type 2

<sup>27</sup> IQWIG. Empagliflozin – Benefit Assessment in accordance with Section 35a Social Security Code Ordinance. 30/05/2016.

<sup>28</sup> G-BA. Resolution of the Federal Joint Committee concerning an amendment to the Medicines Guideline (AM-RL): Appendix XII - Resolutions concerning the benefit assessment of drugs with new active substances pursuant to German Social Code, Book Five (SGB V), Section 35a – empagliflozin. 01/09/2016.

		présentant des antécédents CV établis ayant un contrôle glycémique insuffisant malgré un traitement adéquat de la metformine. Par la suite, neuf provinces sur dix ont accordé l'accès à Jardiance conformément aux critères de remboursement recommandés par le CDR («troisième ligne»). Le deuxième critère recommandé («indication de CV») fait actuellement l'objet de négociations actives par l'intermédiaire de l'Alliance pharmaceutique pancanadienne.
Japon	Oui	Diabète de type 2 (sans restriction)

Aux USA, depuis décembre 2016, le libellé de l'indication de JARDIANCE met en évidence à la fois les effets sur le contrôle glycémique et sur les événements cardiovasculaires.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Inscription)
<b>Indications</b>	« JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association En association à d'autres médicaments hypoglycémiant, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »
<b>SMR</b> (libellé)	Monothérapie : insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale Bithérapie : - avec la metformine : Modéré - avec un sulfamide : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale - avec l'insuline : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale Trithérapie : - avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant : Modéré - avec l'insuline et la metformine : Modéré
<b>ASMR</b> (libellé)	<b>Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline :</b> Compte tenu des données cliniques disponibles, à savoir des études avec l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour réalisées versus placebo, alors que des comparateurs actifs sont disponibles, des résultats modestes d'une étude de non infériorité puis de supériorité de l'empagliflozine utilisée à son dosage maximal de 25 mg par jour versus un comparateur actif, un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride utilisé à la posologie de 1 à 4 mg/jour (alors que sa posologie maximale est de 6 mg/jour), la Commission considère que les spécialités JARDIANCE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline. <b>Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline :</b> Sans objet.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	19 octobre 2016 (Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale)
<b>Indications</b>	« JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association En association à d'autres médicaments hypoglycémiant, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. »
<b>SMR</b> (libellé)	Important : - en bithérapie avec la metformine, - en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie avec l'insuline et la metformine. Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale : - en monothérapie, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, - en bithérapie avec l'insuline.
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu : - des nouvelles données de tolérance disponibles, à savoir une étude avec l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour réalisée versus placebo, en association avec des antidiabétiques de type 2 selon divers schémas thérapeutiques, ayant mis en évidence l'absence de surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo dans une population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, - mais de l'absence de démonstration avec un haut niveau de preuve de la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité avec l'empagliflozine, la Commission considère que les spécialités JARDIANCE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande de réévaluation du libellé de l'ASMR avec revendication d'une ASMR V par rapport à VICTOZA (liraglutide), le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique comparative versus VICTOZA. Le laboratoire a procédé à une recherche bibliographique sur la période mars 2016 – mars 2018, sur l'efficacité et la tolérance de JARDIANCE chez les patients diabétiques de type 2 avec des antécédents cardiovasculaires (CV).

Le laboratoire a identifié six références qui sont des analyses complémentaires de l'étude EMPA-REG OUTCOME dont les résultats principaux ont déjà été évalués dans le dernier avis de la Commission sur JARDIANCE<sup>10</sup> :

- une analyse en sous-groupes et une analyse de sensibilité chez les patients ayant un accident vasculaire cérébral (AVC) qui étaient prévues au protocole et figuraient dans le rapport d'étude initial d'EMPA-REG OUTCOME<sup>2,3</sup>;

- une analyse *post hoc* dans le sous-groupe de patients atteints d'artériopathie périphérique à l'inclusion<sup>29</sup>;
- une analyse *post hoc* dans le sous-groupe de patients atteints d'insuffisance cardiaque à l'inclusion<sup>30</sup>;
- une analyse *post hoc* en sous-groupes sur la réduction de la mortalité CV en fonction du type de maladie cardiovasculaire à l'inclusion<sup>31</sup> ;
- une analyse sur l'insuffisance rénale<sup>32</sup> chez les patients DT2 avec un risque cardiovasculaire élevé (cette analyse a suggéré que par rapport au placebo, l'empagliflozine était associée à une progression plus lente des maladies rénales et à un taux plus faible d'événements rénaux).

**Ces données sont issues d'analyses complémentaires prévues au protocole et figurant dans le rapport d'étude clinique initial ou d'analyses *post hoc* sur des sous-groupes de l'étude EMPA-REG OUTCOME dont le caractère exploratoire ne permet aucune conclusion robuste. Les résultats de ces analyses sur les effets cardiovasculaires figurent en annexe.**

D'autre part, le laboratoire a également fourni :

- une méta-analyse<sup>33</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine sur le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

Cette revue systématique a inclus l'étude EMPA-REG OUTCOME et 7 études publiées<sup>34,35,36,37,38,39,40</sup> de phase III, randomisées, contrôlées versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire, d'une durée d'au moins de 12 semaines. Seuls les essais versus placebo ont été retenus avec un nombre limité d'événements chez des patients avec un risque faible ou modéré cardiovasculaire (seule l'étude EMPA-REG OUTCOME a inclus des patients avec un haut risque cardiovasculaire), et une hétérogénéité des durées de traitements entre les différentes études (relativement courtes). Compte tenu de ces limites méthodologiques, cette méta-analyse ne sera pas détaillée dans ce présent avis ;

- une comparaison indirecte<sup>41</sup> non publiée réalisée selon la méthode de la méta-analyse en réseau comparant la sécurité cardiovasculaire de l'empagliflozine par rapport aux autres traitements antidiabétiques, y compris le liraglutide (cf. paragraphe 9.3.2) ;

<sup>29</sup> Verma S et al. Cardiovascular Outcomes and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2017;136:00-00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031.

<sup>30</sup> Fitchett D et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37(19):1526–34.

<sup>31</sup> Fitchett D et al. Cardiovascular Mortality Reduction With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *JACC* 2018; 71: 363 – 9.

<sup>32</sup> Wanner C et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34.

<sup>33</sup> Salsali A, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016;18:1034-40.

<sup>34</sup> Roden M et al. Empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomised, 24-week, double-blind, placebo-controlled, parallel group, trial with sitagliptin as active comparator. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:208–219.

<sup>35</sup> Haering et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650–1659

<sup>36</sup> Haering H-U et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Diabetes Care* 2013;36:3396–3404

<sup>37</sup> Kovacs CS et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:147–158.

<sup>38</sup> Rosenstock J et al. Impact of empagliflozin added-on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:936–948.

<sup>39</sup> Rosenstock J et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses and no increased hypoglycemia with empagliflozin added-on to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815–1823.

<sup>40</sup> Barnett AH et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing anti diabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369–384.

<sup>41</sup> Cardiovascular Safety of Empagliflozin vs others antidiabetic drugs: Systematic literature review and indirect comparisons. Non publié.

- une analyse *post hoc* portant sur le taux d'amputation des membres inférieurs dans l'étude EMPA-REG OUTCOME<sup>42</sup> (cf. paragraphe 9.3.3),
- une analyse groupée des données de tolérance de l'empagliflozine versus placebo issues d'études cliniques de phase I, II, III<sup>43</sup> (cf. paragraphe 9.3.4) ;
- une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique (CVD-REAL) a analysé des données cardiovasculaires (en termes d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes), de patients atteints de diabète de type II débutant un traitement par un inhibiteur de la SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) ou par un autre antidiabétique. Cette étude ne portait pas spécifiquement sur l'empagliflozine (qui représentait environ 10% des effectifs de chaque groupe apparié)<sup>44</sup> (cf. paragraphe 9.3.8.1).

De plus, il a été identifié par la commission de la Transparence une étude de cohorte<sup>45</sup> basée sur les registres nationaux suédois et danois, réalisée entre juillet 2013 et décembre 2016 dont l'objectif était d'évaluer certains événements indésirables graves des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 versus les analogues du GLP-1 (cf. paragraphe 9.3.8.2).

Le laboratoire a également fourni des recommandations américaines<sup>46</sup>, des recommandations canadiennes<sup>47</sup>, des recommandations américaines et européennes<sup>48</sup> ainsi que la prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD)<sup>49</sup> (cf. paragraphe 010).

## 09.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité, notamment en termes de variation d'HbA1c.

### ► Rappel des conclusions de l'avis d'inscription du 17/12/2014<sup>50</sup>

La demande d'inscription de JARDIANCE reposait sur les données de 5 études de phase III, randomisées, contrôlées, en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un traitement antidiabétique.

Les résultats sur le critère de jugement principal étaient communs à toutes ces études, à savoir la variation d'HbA1c, sur des périodes prédéfinies (cf. tableau ci-après).

<sup>42</sup> Inzucchi SE et al. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes care web site : <https://doi.org/10.2337/dc17-1551>.

<sup>43</sup> Kohler S et al. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. Adv Ther. 2017 Jul;34:1707-26. doi: 10.1007/s12325-017-0573-0.

<sup>44</sup> Kosiborod M, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation 2017;136:249-59.

<sup>45</sup> Ueda P et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. BMJ 2018;363:k4365. 10.1136/bmj.k4365.

<sup>46</sup> American Diabetes Association (ADA). 8. Pharmacological approaches to glycemic treatment. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl.1):S64-S74.

<sup>47</sup> Association Canadienne du Diabète (ACD). Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Traitement pharmacologique du diabète de type 2 : mise à jour intérimaire 2016. Guidelines, Chapitre 13 [Online]. [http://guidelines.diabetes.ca/cdaccpg\\_resources/Ch13\\_Traitement-pharmacologique-udiabete-de-type-2-2016.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/cdaccpg_resources/Ch13_Traitement-pharmacologique-udiabete-de-type-2-2016.pdf).

<sup>48</sup> Davies MJ et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. déc 2018;41(12):2669-701.

<sup>49</sup> Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Version longue. [http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/prise\\_position\\_dt2\\_version\\_longue.pdf](http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/ressources/prise_position_dt2_version_longue.pdf).

<sup>50</sup> SMR insuffisant en monothérapie, en bithérapie avec un sulfamide ou avec l'insuline. SMR modéré : en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline et la metformine.

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
<b>Monothérapie (Etude 1245.20)</b>	Patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques. HbA1c $\geq$ 7,0% et $\leq$ 10%.	Placebo (n=228)  Empagliflozine 10 mg (n=224)  Empagliflozine 25 mg (n=224)  Sitagliptine (n=223)	<u>A 24 semaines :</u> Différence moyenne ajustée : entre empagliflozine 10 mg et placebo <b>-0,74%</b> (IC97,5% : [-0,90 ; -0,57], p<0,0001). entre empagliflozine 25 mg et placebo <b>-0,85%</b> (IC97,5% : [-1,01 ; -0,69], p<0,0001).
<b>Bithérapie avec metformine (Etude 1245.28)</b>	HbA1c $\geq$ 7,0% et $\leq$ 10% malgré une posologie quotidienne de metformine à la dose maximale tolérée $\geq$ 1500 mg/jour stable depuis au moins 12 semaines avant la randomisation	Glimépiride: dose initiale de 1 mg puis titration jusqu'à un maximum de 4 mg/jour, per os (n=780)  Empagliflozine : 25 mg par jour, per os, associé à la metformine à la dose stable d'inclusion (n=765)	<u>A 104 semaines :</u> Différence moyenne ajustée <b>-0,11%</b> (IC97,5% : [-0,20 ; -0,01]; p<0,0001). Borne supérieure de l'IC97,5% entre les groupes < au seuil prédéfini de 0,3 : <b>non-infériorité de la bithérapie empagliflozine+MET</b> par rapport à la bithérapie glimépiride+MET (p<0,0001). (p supériorité = 0,0153)
<b>Bithérapie avec metformine (Etude 1245.23a)</b>	HbA1c $\geq$ 7,0% et $\leq$ 10% malgré une posologie de metformine à dose maximale tolérée $\geq$ 1500 mg/jour stable depuis au moins 12 semaines, $\pm$ sulfamide hypoglycémiant  Les patients sélectionnés et qui avaient une HbA1c $\geq$ 7,0% et $\leq$ 10% étaient scindés en 2 cohortes distinctes selon le traitement d'inclusion reçu, soit metformine seule (étude 1245.23a), soit metformine et sulfamide hypoglycémiant (étude 1245.23b).	Placebo (n=207)  Empagliflozine 10 mg (n=217)  Empagliflozine 25 mg (n=213)  Associé à la metformine	<u>A 24 semaines :</u> Différence moyenne ajustée versus placebo: <b>-0,57%</b> ( $\pm$ 0,07%) ; IC97,5% : [-0,72 ; -0,42] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg  <b>-0,64%</b> ( $\pm$ 0,07%) ; IC97,5% : [-0,79 ; -0,48] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.
<b>Trithérapie avec metformine+sulfamide hypoglycémiant (Etude 1245.23b)</b>		Placebo (n=225)  Empagliflozine 10 mg (n=225)  Empagliflozine 25 mg (n=216) Associé à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	<u>A 24 semaines :</u> Différence moyenne ajustée versus placebo: <b>-0,64%</b> ( $\pm$ 0,07%) ; IC97,5% [-0,79 ; -0,49] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; <b>-0,59%</b> ( $\pm$ 0,07%) ; IC97,5% [-0,74 ; -0,44] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.
<b>Association avec l'insuline (bi- ou trithérapie) (Etude 1245.33)</b>	HbA1c >7,0% et $\leq$ 10% malgré une posologie stable d'insuline basale (glargine ou detemir $\geq$ 20 UI/jour, ou NPH $\geq$ 14 UI/jour) $\pm$ antidiabétiques (metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant).	Placebo (n=170)  Empagliflozine 10 mg (n=169)  Empagliflozine 25 mg (n=155)	<u>A 18 semaines :</u> Différence moyenne ajustée versus placebo était de : <b>-0,56%</b> ; IC97,5% : [-0,78 ; -0,33] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; <b>-0,70%</b> ; IC97,5% : [-0,93 ; -0,47] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.
<b>Association avec l'insuline (bi- ou trithérapie) (Etude 1245.49)</b>	HbA1c $\geq$ 7,5% et $\leq$ 10% malgré une posologie stable d'insuline basale/bolus associée ou non à la metformine (dose totale d'insuline >60 UI/jour).	Placebo (n=188)  Empagliflozine 10 mg (n=186)  Empagliflozine 25 mg (n=189)	<u>A 18 semaines :</u> Différence moyenne ajustée versus placebo de : <b>-0,44%</b> ; IC97,5% : [-0,61 ; -0,27] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; <b>-0,52%</b> ; IC97,5% : [-0,69 ; -0,35] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.

## 09.2 Qualité de vie

Aucune donnée relative à l'impact de JARDIANCE sur la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, notamment ceux avec antécédent cardiovasculaire, n'a été fournie.

## 09.3 Tolérance

### 9.3.1 Rappel des conclusions sur l'étude EMPA-REG OUTCOME (avis de la Commission du 19/10/2016)

Dans sa réévaluation d'octobre 2016, la Commission avait pris en compte les résultats l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME de morbi-mortalité cardiovasculaire versus placebo et avait conclu :

« A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une étude, EMPA-REG OUTCOME, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire et, secondairement l'efficacité, à long terme de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) versus placebo, en association aux traitements standards, chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire. Cette étude a été menée en conformité avec les recommandations de 2008 de la FDA<sup>11</sup> qui demande aux laboratoires de fournir une étude de tolérance montrant que leur médicament n'entraîne pas d'augmentation du risque cardiovasculaire. Elle est randomisée, en double-aveugle, contrôlée et en groupes parallèles et porte sur 7 020 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Le critère principal d'évaluation était le délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P-MACE (3 points Major Adverse Cardiac Events) : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (71,5%). L'âge moyen était de 63,1 ans ( $\pm$  8,6 ans). La quasi-totalité (99%) des patients étaient à haut risque cardiovasculaire avec preuve de maladie coronarienne artérielle pour 75,6% des patients, un antécédent d'AVC pour 23,3%, une atteinte artérielle périphérique pour 20,8%. Des antécédents d'hypertension artérielle étaient rapportés chez 91,4% des patients ainsi qu'une neuropathie diabétique (31,3%), une rétinopathie diabétique (22,0%) et une néphropathie diabétique (19,5%). Quatre-vingt-quinze pour cent (95,0%) des patients recevaient des médicaments antihypertenseurs, 81,0% un traitement hypolipémiant, 89,1% des antiagrégants.

Seuls 1,8% des patients étaient naïfs de traitement pour leur DT2. Environ un tiers des patients étaient traités en monothérapie, près de la moitié en bithérapie (metformine et insuline, le plus souvent), moins de 20% étaient traités par une trithérapie. Le taux d'HbA1c à la randomisation était de 8,07% ( $\pm$  0,85%).

Une proportion plus importante de patients du groupe placebo (31,5%) par rapport aux groupes empagliflozine tous dosages (19,5%) a nécessité l'introduction d'au moins un antidiabétique après les 12 premières semaines suivant la randomisation.

Cette étude a mis en évidence que l'association de l'empagliflozine à un traitement antidiabétique standard était non inférieure au placebo, en association à un traitement antidiabétique standard concernant le risque de survenue d'événements cardiaques majeurs (critère composite de morbi-mortalité 3P-MACE ; critère principal) avec un HR de 0,86 (IC95% : [0,74 ; 0,99] ;  $p < 0,0001$  unilatéral pour la non infériorité, borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,02% < à la marge de non infériorité de 1,3) (critère principal – non infériorité).

Une des difficultés d'interprétation de cet essai est la non infériorité appliquée à un critère de jugement composite. L'utilisation de limites différentes de non infériorité en fonction du poids clinique de chaque sous-critère ou disposer d'une puissance suffisante pour chacun des sous-critères ayant le plus de poids au plan clinique aurait dû être discutée.

Les analyses hiérarchisées prévues au protocole ont mis en évidence :

- la non infériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère 4P-MACE avec un HR de 0,89 (IC95% : [0,78 ; 1,01] ;  $p < 0,0001$  unilatéral pour la non infériorité, borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,02% < à la marge de non infériorité de 1,3) (critère secondaire dit « majeur » - non infériorité),
- la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère 3P-MACE (borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,02% < 1,  $p$  bilatéral = 0,0382) (critère principal – supériorité). Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo sur le critère 4P-MACE (NS) (critère secondaire dit « majeur » - supériorité).

Parmi les autres critères secondaires, des résultats en faveur du groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo ont été mis en évidence en termes de nombre de décès cardiovasculaires avec un HR de 0,62 (IC95% [0,49 ; 0,77]  $p < 0,0001$ ), de risque de mortalité toutes causes avec un HR de 0,68 (IC95% : [0,57 ; 0,82] ;  $p < 0,0001$ ), de risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec un HR de 0,65 (IC95% : [0,50 ; 0,85] ;  $p = 0,0017$ ). Par contre, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes en termes d'infarctus du myocarde non mortels, d'AVC non mortels, d'hospitalisation pour angor instable ou de procédures pour revascularisation coronaire.

Comme observé précédemment dans les études cliniques avec l'empagliflozine, les infections génitales ont été plus fréquentes chez les patients traités par l'empagliflozine par rapport au placebo.

Cette étude n'a pas été conçue pour démontrer un bénéfice sur les événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine, mais pour démontrer que l'empagliflozine n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires. Ses résultats, portant sur une population importante de patients DT2 à haut risque vasculaire, rassurent sur le fait que l'empagliflozine n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, mais ne permet pas de conclure, avec un niveau de preuve suffisant, que l'empagliflozine diminue les événements cardiovasculaires et/ou la mortalité totale des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Les résultats d'efficacité observés sur la variation du taux d'HbA1c (critère secondaire) restent modestes, avec une différence ajustée par rapport au placebo de -0,54% (IC95% [-0,58 ; -0,49]) pour empagliflozine 10 mg ( $p < 0,0001$ ) et -0,60% (IC95% [-0,64 ; -0,55]) pour empagliflozine 25 mg ( $p < 0,0001$ ) après 12 semaines de traitement. Mais l'étude n'était pas conçue pour démontrer une efficacité de l'empagliflozine sur la variation du taux d'HbA1C. Les conditions de l'étude qui permettaient l'adaptation des traitements antidiabétiques après la 12<sup>ème</sup> semaine (davantage prescrits dans le groupe placebo que dans les groupes empagliflozine) des traitements antihypertenseurs et hypolipémiants sont caractéristiques d'une étude pragmatique.

Au vu des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME chez les patients à haut risque cardiovasculaire, il est attendu un impact de l'empagliflozine en termes de tolérance sur la morbimortalité de ces patients. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été documenté. Il n'est pas attendu d'impact de JARDIANCE sur l'organisation des soins. Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas complètement garantie, en raison de l'utilisation possible dans l'étude EMPA-REG OUTCOME de schémas thérapeutiques ne correspondant pas nécessairement à la stratégie thérapeutique préconisée.

Après le signal sur le risque d'acidocétose, pour lequel les autorités européennes ont conclu au maintien du rapport bénéfice/risque favorable des médicaments de la classe des inhibiteurs SGLT2, une évaluation européenne sur le risque d'amputation du membre inférieur (orteils) a récemment débuté suite à des signaux observés au cours d'études cliniques avec un autre inhibiteur SGLT2, la canagliflozine. La Commission restera attentive aux conclusions de cette évaluation qui concerne aussi les autres molécules de cette nouvelle classe<sup>51</sup>, ainsi qu'aux résultats à venir des études du même type qu'EMPA-REG OUTCOME demandées par la FDA, en cours avec les autres molécules de cette classe. »

### 9.3.2 Comparaison indirecte selon la méthode d'une méta-analyse en réseau<sup>52</sup>

Le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte selon la méthode d'une méta-analyse en réseau<sup>53</sup> dont l'objectif était de comparer de façon indirecte les données cardiovasculaires avec

<sup>51</sup> EMA. EMA/267042/2016 Rev.1. EMA reviews diabetes medicine canagliflozin. Review follows data on toe amputations in ongoing study. 8 July 2016

<sup>52</sup> Comparaison indirecte réalisée par le laboratoire, non publiée à ce jour. Seul le rapport a été soumis par la firme.

<sup>53</sup> Etant donné qu'un seul essai par traitement a été identifié dans les bases de données, il n'était pas possible de réaliser une méta-analyse conventionnelle.

**l'empagliflozine par rapport aux autres antidiabétiques (incluant le liraglutide)** ayant fait l'objet d'études randomisées sur les événements cardiovasculaires à long terme.

Une revue systématique a été menée dans MEDLINE, EMBASE et la Cochrane Library jusqu'en novembre 2016 ainsi qu'une recherche manuelle des études dans clinicaltrials.gov et les comptes-rendus de congrès. Deux examinateurs indépendants ont recueilli et extrait les données.

Au total, sur 15 732 articles, ont été inclus 156 publications avec des données intermédiaires et 8 études avec des données cardiovasculaires. Il s'agissait d'études de phase III et IV contrôlées randomisées en double aveugle évaluant les iDPP-4 (alogliptine, saxagliptine et sitagliptine), les analogues du GLP-1 (liraglutide, lixisénatide et sémaglutide) ; les thiazolidinediones (pioglitazone)<sup>54</sup> et les iSGLT-2 (empagliflozine).

Les critères de jugement étaient les suivants pour toutes les études :

- Mortalité cardiovasculaire (sauf l'étude PROACTIVE)
- Mortalité toutes causes
- Critère composite comprenant la mortalité CV, IDM non mortel<sup>55</sup>, et AVC non mortel (sauf l'étude PROACTIVE)
- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (sauf l'étude PROACTIVE)
- AVC non mortel (sauf l'étude TECOS)
- IDM non mortel (sauf l'étude TECOS)

**Tableau 3 : Etudes incluses dans l'analyse**

Essais cliniques	Publications	Traitements comparés
EMPA-REG OUTCOME	Zinman et al, 2015	Empagliflozine versus placebo
EXAMINE	White et al, 2013	Alogliptine versus placebo
SAVOR-TIMI	Scirica et al, 2013	Saxagliptine versus placebo
TECOS	Green et al, 2015	Sitagliptine versus placebo
LEADER	Marso et al, 2016	Liraglutide versus placebo
ELIXA	Pfeffer et al, 2015	Lixisénatide versus placebo
SUSTAIN-6	Marso et al, 2016	Sémaglutide versus placebo
PROACTIVE	Dormandy et al, 2005	Pioglitazone versus placebo

Le laboratoire a fourni une analyse systématique des biais différentiels des études incluses dans la comparaison indirecte tels que les biais de sélection, biais d'attrition, biais de performance, biais de détection et biais de reporting. Il a été conclu que les études avaient un risque faible de biais.

L'analyse primaire a été réalisée par méta-analyse bayésienne en réseau avec un modèle à effet fixe à partir des études randomisées de phase III/IV ayant chacune le placebo comme groupe contrôle. Néanmoins, les différences structurelles entre les essais restent non ajustées.

### ► Caractéristiques des patients

Selon les critères d'inclusion et d'exclusion des différentes études retenues, la population était hétérogène notamment en termes d'âge, de taux d'HbA1c et d'indice d'IMC. Concernant le risque cardiovasculaire, les patients inclus étaient en prévention primaire ou en prévention secondaire. Selon les études, les facteurs de risque cardiovasculaire n'étaient pas tous rapportés et les comorbidités étaient hétérogènes.

### ► Résultats

Les données reportées des études ont été le délai de survenue de l'événement et les analyses de risque ont été exprimées en hazard ratio. Les comparaisons de risque de mortalité cardiovasculaire entre les différents traitements ont été statistiquement significatives d'environ 40% en faveur de l'empagliflozine, excepté par rapport à l'alogliptine, au sémaglutide et au liraglutide pour lesquels les comparaisons n'étaient pas statistiquement significatives.

Concernant le risque de mortalité toutes causes, l'empagliflozine était statistiquement supérieure aux autres traitements, excepté l'alogliptine et le liraglutide (la valeur 1 étant dans l'intervalle de

<sup>54</sup> La pioglitazone n'a pas l'AMM en France, ses résultats ne sont pas présentés.

<sup>55</sup> Le critère composite de l'étude ELIXA comprenait les hospitalisations pour angor instable et non des IDM non mortels.

confiance, aucune conclusion n'est possible). Les résultats de l'empagliflozine par rapport aux autres traitements sur le critère de jugement composite n'étaient pas statistiquement significatifs. Concernant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, ce risque était significativement diminué avec l'empagliflozine par rapport aux autres traitements, à l'exception du liraglutide. Le risque d'AVC non mortel a diminué seulement par rapport au sémaglutide. Aucun des résultats sur les IDM non mortels n'a été statistiquement significatif.

**Tableau 4 : Résultats de la comparaison indirecte**

Comparaison	Mortalité cardiovasculaire	Mortalité toutes causes	Critère composite	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	AVC non mortel	IDM non mortel
Empagliflozine vs	--	--	--	--	--	--
Placebo	<b>0,62</b> (0,49 ; 0,78)	<b>0,68</b> (0,57 ; 0,81)	<b>0,86</b> (0,75, 0,99)	<b>0,65</b> (0,49, 0,84)	1,24 (0,92, 1,66) NS	0,87 (0,70, 1,09) NS
Alogliptine	0,73 (0,52 ; 1,03) NS	0,77 (0,59 ; 1,02) NS	0,90 (0,68, 1,17) NS	<b>0,61</b> (0,40, 0,92)	1,35 (0,76, 2,42) NS	0,81 (0,60, 1,09) NS
Saxagliptine	<b>0,60</b> (0,46, 0,80)	<b>0,61</b> (0,49, 0,76)	0,86 (0,72, 1,03) NS	<b>0,51</b> (0,37, 0,70)	1,12 (0,76, 1,63) NS	0,92 (0,69, 1,20) NS
Sitagliptine	<b>0,60</b> (0,46, 0,79)	<b>0,67</b> (0,54, 0,83)	0,87 (0,73, 1,04) NS	<b>0,65</b> (0,47, 0,90)	--	--
Liraglutide	0,80 (0,60, 1,06) NS	0,80 (0,64, 1,00) NS	0,99 (0,82, 1,18) NS	0,75 (0,54, 1,03) NS	1,39 (0,97, 2,01) NS	0,99 (0,76, 1,30) NS
Lixisénatide	<b>0,63</b> (0,46, 0,86)	<b>0,72</b> (0,56, 0,93)	0,84 (0,69, 1,03) NS	<b>0,67</b> (0,47, 0,98)	1,10 (0,70, 1,75) NS	0,85 (0,64, 1,12) NS
Sémaglutide	0,64 (0,40, 1,01) NS	<b>0,65</b> (0,44, 0,97)	1,16 (0,87, 1,54) NS	<b>0,59</b> (0,37, 0,92)	<b>2,03</b> (1,14, 3,57)	1,17 (0,76, 1,83) NS

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'empagliflozine par rapport au liraglutide sur l'ensemble des critères CV étudiés. Aucune conclusion d'équivalence ne peut être retenue.

### 9.3.3 Analyse *post hoc* de l'étude EMPA-REG OUTCOME sur le risque d'amputation des membres inférieurs<sup>42</sup>

Le risque d'amputation ne faisait pas partie des risques potentiels liés à l'empagliflozine avant la mise en place ou pendant le déroulement de l'étude EMPA-REG OUTCOME. Cet événement ne faisait pas partie des événements indésirables listés dans le formulaire de recueil de données. Une analyse *post hoc* a été réalisée. Selon cette analyse, l'incidence de l'amputation des membres inférieurs était similaire entre le groupe empagliflozine et le groupe placebo, avec un total de 131 patients concernés : 88 patients (1,9%) du groupe empagliflozine versus 43 patients (1,8%) du groupe placebo : HR = 1,00 (IC95% [0,70 ; 1,44]). Les résultats étaient cohérents entre le groupe empagliflozine 10 mg avec un HR de 0,96 IC95% [0,63 ; 1,47] et le groupe empagliflozine 25 mg avec un HR de 1,04 IC95% [0,69 ; 1,58]. Les auteurs soulignent les limites de cette analyse *post hoc* ainsi que les limites de l'identification manuelle des amputations. Selon cette analyse, l'empagliflozine n'a pas été associée à un risque accru d'amputation du membre inférieur par rapport au placebo dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

### 9.3.4 Analyse sur la tolérance de l'empagliflozine versus placebo dans les études cliniques<sup>43</sup>

Une analyse de tolérance, descriptive a été réalisée à partir des données groupées issues des **études ayant évalué l'empagliflozine** versus placebo chez les patients DT2. Au total, 15 études randomisées de phase I, II et III ont été prises en compte dont l'étude EMPA-REG OUTCOME soit un total d'environ 15 000 patients-année. La durée des études cliniques allait de 8 jours à 78 semaines, ou de 52 semaines pour les phases d'extension des études de phase III, ou de durée médiane de 2,6 ans pour l'étude EMPA-REG OUTCOME. Les événements indésirables (EI) ont été évalués de façon descriptive chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement soit le placebo (n=4203), soit l'empagliflozine 10 mg (n=4221), soit l'empagliflozine 25 mg (n=4196).

L'exposition totale était de :

- 7369 patients-années chez les patients sous empagliflozine 10 mg,
- 7782 patients-années chez les patients sous empagliflozine 25 mg,
- 7754 patients-années chez les patients sous placebo.

Selon cette analyse, les incidences des EI, EI sévères, graves ou ayant conduit à l'arrêt du traitement n'ont pas été plus élevées chez les patients sous empagliflozine que sous placebo. L'empagliflozine n'a pas été associée à une augmentation du risque d'hypoglycémie par rapport au placebo, excepté chez les patients traités par un sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion. L'incidence des cas d'infection urinaire a été décrite comme similaire entre les différents groupes. Les cas d'infection génitale ont été plus fréquents chez les patients sous empagliflozine que sous placebo. L'incidence de la déplétion volémique était similaire dans les différents sous-groupes d'âge, excepté chez les patients âgés de plus de 75 ans où celle-ci était plus élevée dans les groupes empagliflozine par rapport au placebo.

Les incidences des autres EI comme les fractures osseuses, les cancers (notamment cancer de la vessie), les atteintes rénales, les événements thromboemboliques veineux, les atteintes hépatiques, les pancréatites aiguës, et l'acidocétose diabétique ont été décrites comme étant similaires dans les différents groupes de traitements.

La fréquence des amputations des membres inférieurs a été similaire entre les groupes de traitement, avec 1,1% dans tous les groupes (placebo : 46/4203, empagliflozine 10 mg : 46/4221, empagliflozine 25 mg : 48/4196). La plupart des cas sont survenus dans l'étude EMPA-REG OUTCOME (131 sur 140). Les auteurs concluent que cette analyse regroupant les données de plusieurs études de durées variables, portant sur un effectif important de patients, une exposition prolongée au traitement, ne met pas en évidence de lien entre l'empagliflozine et la survenue d'amputation du membre inférieur ou de pancréatite aiguë.

### 9.3.5 Données issues du RCP

Selon le RCP de JARDIANCE<sup>56</sup>, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline. Les effets indésirables décrits depuis sa mise sur le marché sont indiqués dans le tableau ci-après :

Classe de système organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis)			

<sup>56</sup> RCP modifié le 31/05/2018

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)	Soif		Acidocétose diabétique	
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit (généralisé) Rash	Urticaire		Angioœdème
Affections vasculaires			Hypovolémie		
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions	Dysurie		
Investigations		Augmentation des lipides sériques	Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire Augmentation de l'hématocrite		

Par ailleurs, le paragraphe 4.4 du RCP « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » précise :

« Amputations des membres inférieurs

Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement d'un orteil) a été observée au cours d'études cliniques à long terme actuellement menées avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds. »

« Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas pouvant engager le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été décrits chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique, avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ignore si une acidocétose diabétique est plus probable de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie. [...] »

### 9.3.6 Données issues du PGR

JARDIANCE fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) actualisé en décembre 2017 définissant les risques liés à l'utilisation de l'empagliflozine :

- **risques identifiés importants** : infections urinaires, infections génitales, déplétion volémique, hypoglycémie (lors de l'association à l'insuline ou aux sulfamides hypoglycémiants), **acidocétose diabétique de présentation atypique\***
- risques potentiels importants : cancer du tractus urinaire, atteintes hépatiques, utilisation hors AMM (perte de poids), fracture osseuse, **risque d'amputation\***
- informations manquantes : patient pédiatrique, patients âgés (> 85 ans), grossesse et allaitement, patients avec insuffisance hépatique sévère

\*ces risques ont été ajoutés dans le PGR postérieurement au dernier avis de la Commission sur JARDIANCE.

Depuis l'étude EMPA-REG OUTCOME, l'atteinte rénale a été retirée des risques identifiés importants. Les informations manquantes retirées sont : la dyslipidémie, la tolérance à long terme, l'usage concomitant avec les analogues du GLP-1 et les données sur le mélanome.

### 9.3.7 Données issues du suivi de pharmacovigilance

Le dernier PBRER soumis couvre la période du 16/10/2016 au 17/04/2017. L'exposition mondiale des patients à l'empagliflozine depuis sa commercialisation est estimée à 1 313 839 patients-années. En février 2017, les autorités compétentes européennes ont demandé la mise à jour du RCP incluant une précision dans les mises en garde relative au risque potentiel d'amputation des membres inférieurs et une précision relative au risque d'acidocétose diabétique. Dans le cadre des rapports d'évaluation périodique du PRAC, les effets indésirables tels que « urticaire », « éruption cutanée » et « angio-œdème » ont été ajoutés au RCP en juillet 2017 (cf paragraphe 9.3.5 Données issues du RCP).

Aux Etats-Unis, la FDA a rajouté en décembre 2016 dans l'information du produit des mises en garde et des précautions d'emploi concernant des lésions rénales aiguës.

### 9.3.8 Source de données de tolérance sur les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (dont l'empagliflozine)

#### 9.3.8.1 Etude observationnelle sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes (CVD-REAL)<sup>44</sup>

Une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique (CVD-REAL) a permis de recueillir des données cardiovasculaires (en termes d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes), de patients atteints de diabète de type II débutant un traitement par un inhibiteur du SGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) ou par un autre antidiabétique. Elle a été réalisée, à partir des données médicales disponibles dans une base de données, dans 6 pays (USA, Allemagne, Suède, Norvège, Danemark et Royaume-Uni). Elle a débuté entre novembre 2012 (UK) et juillet 2013 (Suède) et s'est terminée entre fin septembre 2015 (US) et novembre 2016 (Suède). Un total de 1 392 254 nouveaux patients a été identifié dont 166 033 patients sous inhibiteur du SGLT2 (soit 12% de l'effectif) et 1 226 221 patients sous un autre antidiabétique (soit 88% de l'effectif). Sur les 166 033 patients traités par inhibiteur du SGLT2, seulement 7% étaient traités par empagliflozine. Les résultats sur la survenue d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont porté sur 309 056 patients (2 groupes de 154 528 patients avec un appariement sur les scores de propension). Dans le groupe inhibiteur du SGLT2, les patients étaient traités par canagliflozine (53%), dapagliflozine (37%) et empagliflozine (10%). Ces données ont suggéré un risque plus faible chez les patients sous inhibiteur du SGLT2 par rapport aux patients sous un autre antidiabétique sur la survenue d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (critère de jugement principal), avec un HR =0,61 (IC95% : [0,51 ; 0,73] ; p <0,0001). Les résultats sur la mortalité de toutes causes, ayant porté sur 215 622 patients (107 811 patients dans chaque groupe), ont suggéré un risque plus faible chez les patients sous inhibiteur du SGLT2 par rapport aux patients sous un autre antidiabétique, avec un HR de 0,49 (IC95% : [0,41 ; 0,57] ; p <0,0001). Dans le groupe inhibiteur du SGLT2, les patients étaient traités par canagliflozine (47%), dapagliflozine (43%) et empagliflozine (11%). Il n'a pas été analysé d'autres éléments de tolérance dans cette étude observationnelle. On note cependant que des facteurs de confusion subsistent par les différences de prise en charge des patients atteints de diabète de type II en fonction des pays. De plus, cette étude ne porte pas spécifiquement sur l'empagliflozine (qui représentait environ 10% des effectifs de chaque groupe apparié).

#### 9.3.8.2 Arbitrage du PRAC sur le risque d'amputation du membre inférieur

Un arbitrage européen a été initié en avril 2016 sur la canagliflozine suite à un signal de tolérance issu des études de tolérance CANVAS. En juillet 2016, le PRAC a étendu l'arbitrage à la

dapagliflozine et à l'empagliflozine, pour lesquelles il n'y avait pas eu de signal similaire. En février 2017<sup>57</sup>, le PRAC a conclu à une augmentation du risque d'amputation du membre inférieur uniquement sous canagliflozine, sans que le mécanisme responsable en soit toutefois clairement identifié. Pour cette raison, un effet de classe n'avait pu être exclu. Sur la base des données disponibles, le PRAC a recommandé d'inclure une mise en garde sur le risque d'amputation des membres inférieurs dans le RCP des inhibiteurs du SGLT2<sup>58</sup>, en soulignant l'importance des soins préventifs systématiques des pieds (cf paragraphe 9.3.5 Données issues du RCP).

### 9.3.8.3 Résultats d'une étude de cohorte basée sur les registres nationaux suédois et danois<sup>45</sup>

Une étude de cohorte, basée sur les registres nationaux suédois et danois, a été réalisée entre juillet 2013 et décembre 2016. L'objectif était d'évaluer les événements indésirables graves des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (dont empagliflozine) en comparaison aux analogues du GLP-1. Les données de chacun des registres ont été regroupées.

Cette cohorte, basée sur l'appariement des coefficients de propension, a inclus un total de 17 213 nouveaux utilisateurs sur la période définie d'inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 dont 61% des patients sous dapagliflozine, 38% sous empagliflozine, 1% sous canagliflozine et 17 213 nouveaux utilisateurs de glucagon-like peptide-1 (GLP-1).

Les auteurs ont recherché les cas d'amputation du membre inférieur, la fracture osseuse, l'acidocétose diabétique, l'insuffisance rénale aiguë, l'infection urinaire grave, la thrombose veineuse et la pancréatite aiguë à partir des registres de patients.

Parmi les événements indésirables sévères, un risque accru d'amputation du membre inférieur (HR = 2,32 ; (95% IC [1,37-3,91])) et d'acidocétose diabétique (HR = 2,14 ; (95% IC [1,01-4,52])) ont été mis en évidence, indifféremment entre les patients avec ou sans antécédent de maladie cardiovasculaire, avec les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 par rapport aux analogues du GLP-1.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de fracture osseuse, d'insuffisance rénale aiguë, d'infection urinaire grave, de thrombose veineuse, ou de pancréatite aiguë avec les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 par rapport aux analogues du GLP-1.

L'interprétation de ces résultats doit se faire au regard des limites méthodologiques d'une étude observationnelle sur base de données.

### 9.3.8.4 Alerte de la FDA et analyse du PRAC suite à des cas de gangrène de Fournier

En date du 29/08/2018, la FDA a émis une alerte suite à la survenue de cas rares mais graves de gangrène de Fournier<sup>59</sup> avec les **inhibiteurs du SGLT-2** (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine)<sup>60</sup>. Un total de 12 cas (7 hommes et 5 femmes) soumis à la FDA ou publiés dans la littérature entre mars 2013 et mai 2018 a été recensé chez des patients traités par inhibiteurs du SGLT-2. Les patients étaient âgés entre 38 et 78 ans. Le délai moyen de survenue était de 9,2 mois [7 jours à 25 mois]. Tous les patients ont été hospitalisés et ont nécessité une chirurgie. Un patient est décédé. Tous les médicaments de cette classe étaient concernés excepté l'ertugliflozine, molécule la plus récemment mise sur le marché aux USA. Toutefois, la FDA mentionnait que le risque devrait être similaire avec cette molécule. Le nombre de patients traités par inhibiteur du SGLT-2 en 2017 était de 1,7 millions aux USA. Le diabète est un facteur de risque connu de survenue de gangrène de Fournier. La FDA a recherché si les autres

<sup>57</sup> EMA. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation. Risk may also apply to other medicines in the same class. 10/02/2017. EMA/76661/2017

<sup>58</sup> EMA. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information Diabetes patients reminded of importance of preventative foot care. 20/04/2017. EMA/118223/2017

<sup>59</sup> Ou fasciite nécrosante rapidement progressive du périnée et des organes génitaux externes, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients, nécessitant une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

<sup>60</sup> FDA. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Safety announcement. 8-29-2018.

antidiabétiques étaient aussi associés à cette maladie. Entre 1984 et 2018, seulement 6 autres cas de gangrène de Fournier (6 patients de sexe masculin) ont été recensés dans la base FAERS de la FDA (FDA's Adverse Event Reporting System).

Ce signal a été analysé par le PRAC européen qui a rendu ses conclusions en novembre 2018. Sur 52 signalements (27 avec la canagliflozine, 16 avec la dapagliflozine, 9 avec l'empagliflozine), le PRAC avait finalement retenu 16 cas de gangrène de Fournier (dont 5 cas sous canagliflozine, 8 cas sous dapagliflozine et 3 cas sous empagliflozine)<sup>61</sup>. Le PRAC a conclu à un effet de classe, a recommandé d'inclure ce risque dans le RCP des produits concernés (aux rubriques 4.4 et 4.8), de rajouter dans le PGR les gangrènes de Fournier en tant que risque important identifié ; et d'accompagner d'une mesure de réduction du risque, à savoir la diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé (Direct Healthcare Professional Communication ou DHPC)<sup>62</sup>.

## 09.4 Données d'utilisation/de prescription

Les spécialités JARDIANCE ne sont pas commercialisées en France.

## 09.5 Résumé & discussion

La réévaluation de JARDIANCE, empagliflozine, médicament non commercialisé en France, est principalement basée sur les données cliniques suivantes :

- des analyses complémentaires de l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME,
- une comparaison indirecte en réseau ayant comparé les données cardiovasculaires à long terme de l'empagliflozine par rapport à d'autres antidiabétiques,
- une analyse complémentaire des données de tolérance des études de phase I, II, III réalisées avec l'empagliflozine versus placebo.

Pour rappel, les résultats finaux de l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME versus placebo ont déjà été évalués par la Commission dans le cadre d'une précédente réévaluation de JARDIANCE (avis du 19 octobre 2016). Cette étude de tolérance a démontré la non infériorité puis, comme le prévoyait le plan d'analyse statistique, la supériorité de l'association de l'empagliflozine tous dosages confondus (les résultats du groupe empagliflozine 10 mg et du groupe empagliflozine 25 mg ayant été groupés) à un traitement antidiabétique standard par rapport au placebo associé à un traitement antidiabétique standard, sur le critère de jugement principal composite de morbi-mortalité 3P-MACE.

La commission de la Transparence rappelle que les résultats de cette étude rassurent quant à la tolérance cardiovasculaire de l'empagliflozine. Toutefois, cette étude n'a pas été conçue avec une démarche hypothético-déductive de démonstration d'un bénéfice sur la réduction des événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine par rapport aux alternatives ; elle a été conçue pour démontrer que l'empagliflozine n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo (étude de tolérance). Par ailleurs, les résultats sur chaque groupe empagliflozine n'ont pas mis en évidence de différence significative par rapport au placebo (n=2333), avec un HR de 0,85 IC95% [0,72, 1,01] (NS) pour l'empagliflozine 10 mg (n=2345) et un HR de 0,86 IC95% [0,73, 1,02] pour l'empagliflozine 25 mg (n=2342) (analyses prévues au protocole en tant qu'analyses secondaires).

Aucune étude clinique comparative versus VICTOZA (liraglutide) n'a été fournie dans un contexte où le laboratoire sollicite une modification du libellé actuel de l'ASMR des spécialités JARDIANCE avec une revendication d'ASMR V versus liraglutide, pour la sous-population d'intérêt particulier des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec antécédents cardiovasculaires.

▮ **Efficacité** : Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été déposée.

<sup>61</sup> EMA. Updated signal assessment report on Fournier's gangrene with SGLT2i: Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin - INVOKANA, FORXIGA, JARDIANCE, STEGLATRO. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 24 September 2018.

<sup>62</sup> Les gliflozines n'étant pas commercialisées en France, cette lettre n'a pas été diffusée.

## ► Tolérance

Les résultats des analyses en sous-groupe et de sensibilité de l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME, prévues au protocole sur les AVC mortels ou non mortels ont déjà été examinés par la Commission. Les résultats ne montraient pas de différence significative entre le groupe empagliflozine et le groupe placebo (HR = 1,08, IC95% : [0,81 ; 1,45], NS) ;

Les analyses *post hoc* en sous-groupes de l'étude EMPA-REG OUTCOME déposées par le laboratoire (chez les patients atteints d'artériopathie périphérique à l'inclusion, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, sur la réduction de la mortalité CV en fonction du type de maladie cardiovasculaire...) ont suggéré que l'effet de l'empagliflozine variait dans le même sens que celui constaté dans l'analyse principale de l'étude EMPA-REG OUTCOME. Leur méthodologie *post hoc* leur confère un caractère uniquement exploratoire.

Une comparaison indirecte avait pour objectif de comparer les données cardiovasculaires de l'empagliflozine par rapport aux autres antidiabétiques, y compris le liraglutide, ayant fait l'objet d'études randomisées sur les événements cardiovasculaires à long terme. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'empagliflozine par rapport au liraglutide sur l'ensemble des critères cardio-vasculaires étudiés. Aucune conclusion d'équivalence ne peut être retenue.

## Amputation et acidocétose

Depuis la dernière évaluation par la CT, suite à une évaluation par le PRAC en date du 9/02/2017, le RCP de JARDIANCE mentionne qu'une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs a été observée au cours d'études cliniques à long terme actuellement menées avec un autre inhibiteur du SGLT-2 (la canagliflozine en particulier), sans que le mécanisme responsable en soit toutefois clairement identifié. Le RCP de JARDIANCE précise qu'« on ignore s'il s'agit d'un effet de classe ». Dans une analyse *post hoc* de l'étude EMPAREG OUTCOME, il n'a pas mis en évidence de différence entre le groupe placebo et le groupe empagliflozine en termes d'incidence d'amputation des membres inférieurs, avec un total de 131 patients concernés : 88 patients (1,9%) du groupe empagliflozine versus 43 patients (1,8%) du groupe placebo : HR = 1,00 IC95% [0,70 ; 1,44]. Dans une analyse de tolérance, descriptive, de données groupées issues des études cliniques ayant évalué l'empagliflozine chez les patients DT2, la fréquence des amputations des membres inférieurs a été similaire entre les groupes de traitement, avec 1,1% dans tous les groupes (placebo : 46/4203, empagliflozine 10 mg : 46/4221, empagliflozine 25 mg : 48/4196). Aucun lien entre l'empagliflozine et la survenue d'amputation du membre inférieur n'a été mis en évidence dans cette étude.

Une étude récente post commercialisation à partir de deux registres nationaux suédois et danois portait sur un total de 17 213 nouveaux utilisateurs d'inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 dont 61% des patients sous dapagliflozine, 38% sous empagliflozine, 1% sous canagliflozine versus 17 213 nouveaux utilisateurs de glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Parmi les événements indésirables analysés dans cette étude, un taux plus élevé d'amputation (HR = 2,32 ; IC95% [1,37-3,91]) et d'acidocétose diabétique (HR = 2,14 ; IC95% [1,01-4,52]) a été mis en évidence dans le groupe inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2, avec les limites méthodologiques d'une étude observationnelle sur base de données.

## Gangrène de Fournier

Suite à l'identification de cas de gangrène de Fournier, le PRAC en novembre 2018 a conclu à un effet de classe des gliflozines, a recommandé d'inclure ce risque dans le RCP des produits concernés (rubriques 4.4 et 4.8), de rajouter dans le PGR les gangrènes de Fournier en tant que risque important identifié, et d'accompagner d'une mesure de réduction du risque par la diffusion d'une lettre information aux professionnels de santé, laquelle n'a pas été diffusée en France en raison de la non commercialisation des gliflozines.

## ► Discussion

Les nouvelles données fournies n'apportent aucun élément nouveau robuste quant à l'efficacité de l'empagliflozine par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents, y compris le liraglutide.

Depuis la dernière réévaluation de JARDIANCE par la Commission, de nouveaux signaux de tolérance sont apparus avec les inhibiteurs de SGLT-2, dont l'empagliflozine :

- des cas d'amputation du membre inférieur identifiés avec la canagliflozine, dans un contexte où l'effet classe n'est ni retenu ni écarté ; le RCP de JARDIANCE précisant qu'« on ignore s'il s'agit d'un effet de classe ».
- les analyses *post hoc* des données de tolérance de l'étude EMPAREG-OUTCOME n'avaient pas suggéré un risque accru d'amputation des membres inférieurs avec JARDIANCE par rapport au placebo. Postérieurement, des résultats d'une analyse basée sur les registres nationaux suédois et danois ont mis en évidence un risque accru d'amputation du membre inférieur et d'acidocétose avec les inhibiteurs du SGLT-2 (principalement la dapagliflozine et l'empagliflozine). Malgré les limites connues des études observationnelles sur base de données, ce résultat de tolérance est à prendre en compte.
- des cas rares mais graves de gangrène de Fournier survenus aux USA avec les inhibiteurs du SGLT-2 (excepté l'ertugliflozine, molécule récemment mise sur le marché aux USA). Après analyse, les autorités européennes ont conclu à un effet de classe et au maintien du rapport bénéfice/risque favorable des médicaments de la classe des inhibiteurs SGLT2.

Ces éléments sont de nature à remettre en cause l'impact de JARDIANCE sur la morbi-mortalité, tout particulièrement dans un contexte où il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, commercialisées, et qui ne présentent pas ces signaux.

L'impact de JARDIANCE sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'est pas démontré, en l'absence de donnée fournie.

En conséquence, JARDIANCE n'apporte ni réponse au besoin médical déjà couvert, ni réponse au besoin médical identifié chez les patients atteints de diabète de type 2 et à haut risque cardiovasculaire.

## 09.6 Programme d'études

Etude PASS	Objectifs	Date rapport
1245.96	Evaluation du risque d'atteintes rénales et hépatiques, et d'infections urinaires et génitales	Juillet 2020
1245.97	Evaluation du risque de tumeur du tractus urinaire	Juin 2021
1245.146	Evaluation du risque d'acidocétose diabétique	Q4 2021
1245.171	Méta-analyse des études 1245.110, 1245.121 et 1245.25 pour évaluer le risque d'amputation	En cours d'évaluation par l'EMA Q3 2021
1245.69 <sup>63</sup>	Etude Phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, pour évaluer l'efficacité, le profil de sécurité et la tolérance de l'administration quotidienne d'empagliflozine par voie orale durant 52 semaines en complément de l'insulinothérapie chez des patients DT1 (EASE-2)	Q4 2018
1245.72 <sup>63</sup>	Etude Phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, pour évaluer l'efficacité, le profil de sécurité et la tolérance de l'administration quotidienne d'empagliflozine par voie orale durant 26 semaines en complément de l'insulinothérapie chez des patients DT1 (EASE-3)	Q4 2018
1245.110 / 121 <sup>64</sup>	Etudes Phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, en groupes parallèles, pour évaluer la tolérance et l'efficacité de l'utilisation de l'empagliflozine en association aux traitements usuels chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (1245.110) ou avec fraction d'éjection réduite (1245.121) EMPEROR	Q3 2020

<sup>63</sup> Cette étude appuiera une demande d'extension de l'indication en association avec l'insuline, chez les patients DT1.

<sup>64</sup> Cette étude appuiera une demande d'extension de l'indication dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

1245.168	Etudes Phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, pour évaluer l'efficacité de 12 semaines de traitement par empagliflozine 10 mg, une fois par jour, sur les capacités d'exercice et les symptômes d'insuffisance cardiaque, chez les patients atteints de atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (EMPERIAL-reduced)	Q4 2019
1245.167	Etudes Phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, pour évaluer l'efficacité de 12 semaines de traitement par empagliflozine 10 mg, une fois par jour, sur les capacités d'exercice et les symptômes d'insuffisance cardiaque, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection préservée (EMPERIAL – preserved)	Q4 2019
1245.137 <sup>65</sup>	Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles pour évaluer les effets de la prise unique quotidienne d'empagliflozine sur la fonction cardio-rénale chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique	Q3 2022
1245.148	Etude Phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, étude mécanistique par résonance magnétique cardiaque pour étudier les effets du traitement par l'empagliflozine sur le métabolisme et la physiologie cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (EMPA-VISION)	Q4 2019

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

A titre d'information :

- Les recommandations américaines<sup>46</sup> et canadiennes<sup>47</sup> ont été actualisées et préconisent l'emploi de l'empagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 atteints de maladie cardiovasculaire. A noter que des recommandations américaines et européennes<sup>48</sup> publiées récemment préconisent l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 et des analogues du GLP-1, chez les patients atteints de type 2 avec des antécédents cardiovasculaires.
- En France, la prise de position de la SFD<sup>49</sup>, qui est une opinion d'experts, n'a pas pris en compte l'empagliflozine car elle n'est pas commercialisée en France.

### **Place de JARDIANCE dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2**

Compte tenu :

- de l'efficacité de JARDIANCE démontrée versus sulfamide hypoglycémiant ou placebo sur la réduction de l'HbA1c, critère de jugement intermédiaire, avec une quantité d'effet jugée modeste<sup>66</sup>,
- de l'absence de nouvelle donnée d'efficacité robuste avec JARDIANCE par rapport aux alternatives disponibles,
- des résultats connus et rassurants de l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME qui a démontré que l'empagliflozine, dont les résultats sur les 2 dosages 10 mg et 25 mg ont été regroupés, n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, dans un contexte où d'autres études ayant le même objectif de tolérance cardiovasculaire ont été réalisées avec d'autres antidiabétiques<sup>67</sup>. A noter que les résultats de chaque groupe empagliflozine 10 mg et empagliflozine 25 mg n'ont pas mis en évidence

<sup>65</sup> Cette étude appuiera une demande d'extension de l'indication dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

<sup>66</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence JARDIANCE en date du 17/12/2014 et du 19/10/2016.

<sup>67</sup> Etudes de tolérance cardiovasculaire ayant démontré une non infériorité par rapport au placebo sur le critère principal composite cardiovasculaire : étude ELIXA avec le lixisénatide, étude EXSCCEL avec l'exénatide, étude SUSTAIN6 avec le sémaglutide, étude SAVOR avec la saxagliptine, étude EXAMINE avec l'alogliptine. Etude de tolérance cardiovasculaire ayant montré une non infériorité puis une supériorité par rapport au placebo sur le critère principal composite cardiovasculaire : étude LEADER avec le liraglutide. L'étude TECOS avec la sitagliptine est en cours d'évaluation par la commission. L'étude DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine et l'étude CANVAS avec la canagliflozine n'ont, à ce jour, pas été évaluées par la Commission.

de différence statistiquement significative par rapport au placebo sur le critère 3P MACE (selon des analyses secondaires prévues au protocole),

- du fait que l'étude EMPA-REG OUTCOME n'ait pas été conçue avec une démarche hypothético-déductive permettant de démontrer un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine par rapport aux alternatives,

- des nouvelles données de tolérance issues d'une analyse des registres nationaux, suédois et danois, à savoir un signal d'amputation des membres inférieurs plus élevé chez des patients exposés aux gliflozines, principalement la dapagliflozine et l'empagliflozine, que chez ceux traités par analogues du GLP-1, dans un contexte où ce signal n'avait pas été mis en évidence dans les essais cliniques versus placebo ou sulfamide hypoglycémiant,

- du surrisque d'acidocétose observé versus analogues du GLP-1 dans l'étude sur registres, effet indésirable déjà mentionné dans le RCP de JARDIANCE,

- des cas documentés de gangrènes de Fournier avec les gliflozines (effet classe),

- dans un contexte de besoin médical actuellement couvert par de nombreuses alternatives médicamenteuses disponibles en France, dont certaines depuis plusieurs années (cf paragraphe 06.1 Médicaments),

la CT considère qu'il y a une perte de chance potentielle pour les patients de recevoir l'empagliflozine en lieu et place des alternatives disponibles.

En conséquence, la Commission de la Transparence estime que JARDIANCE n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime, dans toute les indications de l'AMM<sup>68</sup> :**

## 011.1 Service Médical Rendu

► Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

► Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement curatif et préventif des hyperglycémies.

► Compte tenu :

- des résultats connus et rassurants de l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME qui a démontré que l'empagliflozine n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, dans un contexte où cette étude n'a pas été conçue avec une démarche hypothético-déductive de démonstration d'un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine par rapport aux alternatives,
- de l'efficacité de JARDIANCE précédemment démontrée versus sulfamide hypoglycémiant ou placebo sur la réduction de l'HbA1c, critère de jugement intermédiaire, avec une quantité d'effet jugée modeste et de l'absence de nouvelles données d'efficacité robustes avec JARDIANCE,
- des nouvelles données de tolérance issues notamment des registres nationaux suédois et danois, à savoir un signal d'amputation des membres inférieurs et d'acidocétose chez des patients exposés aux gliflozines, en particulier la dapagliflozine et l'empagliflozine,
- des cas documentés de gangrènes de Fournier avec les gliflozines (effet classe),

le rapport efficacité/effets indésirables de JARDIANCE est mal établi.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 06.1).

► JARDIANCE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 (cf. paragraphe 010).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et notamment des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
  - de la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
  - du besoin médical, actuellement couvert en antidiabétiques dans le diabète de type 2 par des médicaments ayant démontré une efficacité sur un critère intermédiaire, l'HbA1c et du besoin médical de disposer de médicament antidiabétique apportant la preuve d'une protection cardiovasculaire,
  - de l'absence de démonstration d'un impact de JARDIANCE sur la mortalité et sur la qualité de vie,
  - de l'absence de réponse supplémentaire de JARDIANCE au besoin médical identifié au regard des données d'efficacité disponibles et des nouvelles données de tolérance avec un signal d'amputation des membres inférieurs et de cas de gangrène de Fournier,
  - de l'absence de démonstration d'un impact de JARDIANCE sur l'organisation des soins,
- JARDIANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par JARDIANCE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.**

<sup>68</sup> Pour rappel, la demande de réévaluation du laboratoire concernait uniquement l'indication, en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, dans la sous-population d'intérêt particulier des patients diabétiques de type 2 traités, insuffisamment contrôlés avec antécédents cardiovasculaires.

## **011.2** Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

## **011.3** Population cible

Sans objet

# **012** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne désormais un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

### **► Autres demandes**

**La Commission souhaiterait réévaluer le service médical rendu des 2 autres gliflozines, à savoir la dapagliflozine seule ou associée (FORXIGA et XIGDUO) et la canagliflozine seule ou associée (INVOKANA et VOKANAMET).**

### 013.1 Résumé des analyses complémentaires de l'étude EMPA-REG OUTCOME sur les effets cardiovasculaires

Etude publiée	Type d'étude	Effectifs N Groupe de traitement	Principaux résultats
Zinman 2017	<b>Analyse en sous-groupe pré-spécifiée dans le protocole</b> sur la survenue d'un premier AVC mortel ou non mortel indépendamment d'un autre événement survenu dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.	n = 233/7020 patients avec au moins un AVC mortel ou non mortel - empagliflozine (n=164 soit 3,5%) - placebo (n=69 soit 3%)	<u>Critère de jugement secondaire non hiérarchisé (avec un risque alpha à 5% bilatéral sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests) = délai de survenue d'un premier AVC mortel ou non mortel indépendamment d'un autre événement survenu</u> => Absence de différence significative entre le groupe empagliflozine et le groupe placebo sur le délai de survenue d'un premier AVC mortel ou non mortel indépendamment d'un autre événement survenu (HR = 1,18, IC95% [0,89 ; 1,56], NS) => Absence de différence significative entre le groupe empagliflozine et le groupe placebo concernant les risques d'AVC non mortel, d'AVC mortel ou invalidant, d'AIT ou d'AVC (mortels ou non mortels) sauf sur le critère composite (décès CV ou AVC non mortel). Étant donné l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, ces analyses secondaires sont exploratoires et ne peuvent être conclusives.
	<b>Analyse de sensibilité pré-spécifiée dans le protocole</b> sur les AVC mortels ou non mortels et les AIT d'après les événements survenus au cours de la période de traitement ou dans les 90 jours après la dernière prise du traitement dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.		<b>=&gt; Absence de différence significative</b> entre le groupe empagliflozine et le groupe placebo (HR = 1,08, IC95% [0,81 ; 1,45], NS) <u>Analyse descriptive des taux d'AVC récurrents</u> : <b>pas de différence entre le groupe empagliflozine et le groupe placebo</b> (13 patients (0,3%) dans le groupe empagliflozine versus 8 patients (0,3%) dans le groupe placebo.
Verma 2017 <sup>29</sup>	<b>Analyse en sous-groupes</b> chez les patients présentant une artériopathie périphérique à l'inclusion dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.	n = 1461/7020 patients avec une artériopathie périphérique à l'inclusion - empagliflozine (n=982 soit 21,0%) - placebo (n=479 soit 20,5%)	<u>Analyses post hoc sur le sous-groupe</u> avec artériopathie périphérique à l'inclusion => Les résultats étaient en faveur de l'empagliflozine sur certains critères comme la mortalité cardiovasculaire (HR = 0,57, IC95% [0,37 ; 0,88]) et la mortalité toutes causes (HR = 0,62, IC95% [0,44 ; 0,88]). D'autres critères comme le 3-points MACE (HR = 0,84; IC95% [0,62 ; 1,14], NS), ou le 4-points MACE (HR = 0,93; IC95% [0,70 ; 1,24], NS) étaient non statistiquement significatifs.
Fitchett 2016 <sup>30</sup>	<b>Analyse en sous-groupes post hoc</b> chez les patients avec une insuffisance cardiaque (IC) à l'inclusion dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.	N=706/7020 patients avec une insuffisance cardiaque à l'inclusion - empagliflozine (n=462) - placebo (n=244)	<u>Analyses post hoc sur différents sous-groupes avec ou sans insuffisance cardiaque à l'inclusion dans l'étude, dont les résultats sont en faveur de l'empagliflozine.</u> <b>Aucun test d'interaction n'a été réalisé.</b>

<b>Fitchett 2018</b> <sup>31</sup>	<p><b>Analyse en sous-groupes <i>post hoc</i></b> sur la diminution de la mortalité cardiovasculaire de l'étude EMPA-REG OUTCOME en fonction de la présence ou pas à l'inclusion de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladie coronaire</li> <li>- infarctus du myocarde</li> <li>- pontage aorto-coronarien</li> <li>- maladie artérielle périphérique</li> <li>- antécédent d'AVC</li> <li>- insuffisance cardiaque</li> <li>- antécédent de fibrillation atriale</li> </ul> <p><b>Analyse de sensibilité <i>post hoc</i></b> excluant les décès CV présumés de l'étude EMPA-REG OUTCOME</p>	<p>Effectifs variables selon le sous-groupe considéré</p>	<p>Des analyses ont été réalisées avec un risque alpha à 5% <b>sans hiérarchisation des critères et sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests</b></p> <p>=&gt; Les résultats ont suggéré que l'empagliflozine réduirait le risque de mortalité cardiovasculaire quelle que soit la maladie cardiovasculaire à l'inclusion excepté la présence de maladie coronaire et d'insuffisance cardiaque</p> <p>=&gt; après l'exclusion des « décès CV présumés », les résultats sur la réduction du risque de mortalité CV restaient significatifs (HR = 0,59 IC95% : [0,44 ; 0,79] p&lt;0,001)</p>
------------------------------------	---	---	--

## 013.2 Tableau comparatif des modifications du RCP de JARDIANCE

RCP en vigueur lors du précédent examen par la Commission	RCP modifié en vigueur le 31 mai 2018
<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b>            Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <p><u>En monothérapie</u>            Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.</p> <p><u>En association</u>            En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).</p>	<p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b>            Jardiance est indiqué dans chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <p><u>En monothérapie</u>            Lorsqu'un régime alimentaire et d'une activité l'exercice physique            - en monothérapie, quand seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.</p> <p><u>En association</u>            - en association à avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète            Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).</p>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>  <u>Mises en gardes générales</u>            Jardiance ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.</p> <p><u>Acidocétose diabétique</u>            De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas pouvant engager le pronostic vital, ont été décrits dans les études cliniques et après la commercialisation du médicament chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique, avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ignore si une acidocétose diabétique est plus probable de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine.</p> <p>Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie.</p> <p>Si une acidocétose diabétique est suspectée ou diagnostiquée chez un patient, le traitement par empagliflozine doit être immédiatement arrêté.</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>  <u>Mises en gardes générales</u>            Jardiance ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.            [...]</p> <p><u>Acidocétose diabétique</u>            De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas pouvant engager le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été décrits dans les études cliniques et après la commercialisation du médicament chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique, avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ignore si une acidocétose diabétique est plus probable de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine.</p> <p>Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie.</p> <p>Si une acidocétose diabétique est suspectée ou diagnostiquée chez un patient, le traitement par empagliflozine doit être immédiatement arrêté.</p>

[...]

#### Insuffisance rénale

Jardiance ne doit pas être instauré chez des patients présentant un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr <60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe est chroniquement inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr <60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une IRT ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Surveillance de la fonction rénale

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Par conséquent, une évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit :

- Avant l'instauration du traitement par empagliflozine et à intervalles réguliers pendant le traitement, c.-à-d. au moins une fois par an (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).
- Avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

#### Atteinte hépatique

Des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés avec l'empagliflozine au cours des essais cliniques. Il n'a pas été établi de lien de causalité entre l'empagliflozine et l'atteinte hépatique.

#### Patients âgés

L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état hydrique du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Un plus grand nombre de ces patients traités par empagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une hypovolémie, comparativement au placebo (voir rubrique 4.8).

L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration d'un traitement par empagliflozine dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

#### Risque d'hypovolémie

[...]

Infections urinaires

[...]

#### Insuffisance rénale

Jardiance ne doit pas être instauré chez des patients présentant un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr <60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe est chroniquement inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr <60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une IRT ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Surveillance de la fonction rénale

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine **sur la glycémie** est dépendante de la fonction rénale. Par conséquent, une évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit :

- Avant l'instauration du traitement par empagliflozine et à intervalles réguliers pendant le traitement, c.-à-d. au moins une fois par an (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).
- Avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

#### Atteinte hépatique

Des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés avec l'empagliflozine au cours des essais cliniques. Il n'a pas été établi de lien de causalité entre l'empagliflozine et l'atteinte hépatique.

#### Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée au cours du traitement avec l'empagliflozine (voir rubrique 4.8).

#### Patients âgés

L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état hydrique du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Un plus grand nombre de ces patients traités par empagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une hypovolémie, comparativement au placebo (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il faut particulièrement **veiller au volume de leurs apports hydriques dans le cas d'une administration concomitante avec des médicaments qui peuvent entraîner une hypovolémie (par exemple, diurétiques, IEC).**

L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration d'un traitement par empagliflozine dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

#### Risque d'hypovolémie

[...]

Infections urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme événement indésirable était similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et chez les patients sous placebo, et était plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (voir rubrique 4.8). Les infections des voies urinaires avec des complications (par ex. pyélonéphrite ou urosepsie) sont survenues à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et chez les patients sous placebo. Cependant, une interruption temporaire de l'empagliflozine doit être envisagée chez les patients ayant une infection des voies urinaires avec des complications.

#### Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II (classification de la New York Heart Association), et il n'y a pas d'expérience issue d'essais cliniques menés avec l'empagliflozine pour la classe NYHA III-IV.

[...]

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline.

Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »).

Dans un ensemble d'études en double insu, contrôlées contre placebo, d'une durée de 18 à 24 semaines, la fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme événement indésirable était similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et chez les patients sous placebo, et était plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (voir rubrique 4.8). Depuis la mise sur le marché, des cas d'infection des voies urinaires avec des complications incluant des pyélonéphrites et des urosepsis, ont été signalés chez les patients traités par empagliflozine. ~~Les infections des voies urinaires avec des complications (incluant des infections graves des voies urinaires, une par ex. pyélonéphrite ou une urosepsie) sont survenues à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et chez les patients sous placebo. Cependant, u~~Une interruption temporaire de l'empagliflozine doit être envisagée chez les patients ayant une infection des voies urinaires avec des complications.

#### Amputations des membres inférieurs

Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement d'un orteil) a été observée au cours d'études cliniques à long terme actuellement menées avec un autre inhibiteur du SGLT-2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.

#### Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II (classification de la New York Heart Association), et il n'y a pas d'expérience issue d'essais cliniques menés avec l'empagliflozine pour la classe NYHA III-IV. Au cours de l'étude EMPA-REG OUTCOME, 10,1 % des patients présentaient à l'inclusion une insuffisance cardiaque. La réduction des décès de causes cardiovasculaires chez ces patients était cohérente avec la population globale de l'étude.

[...]

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Un total de ~~13 076~~ 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. ~~2 856~~, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline.

Dans ~~5~~ 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, ~~2 971~~ 3 534 patients ont été inclus ; ~~995~~ 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et ~~1 976~~ 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »).

Liste des effets indésirables

[...]

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales <sup>a</sup> Infection des voies urinaires <sup>a</sup>		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) <sup>a</sup>			Acidocétose diabétique <sup>.b</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)		
Affections vasculaires			Hypovolémie <sup>a</sup>	
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions <sup>a</sup>	Dysurie	

<sup>a</sup> Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires

<sup>b</sup> Issu des données après commercialisation

\* Voir rubrique 4.4

Liste des effets indésirables

[...]

Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales <sup>a</sup> Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis) <sup>a</sup>			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) <sup>a</sup>	Soif		Acidocétose diabétique <sup>.b</sup>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé) Rash	Urticaire		Angio-cedème
Affections vasculaires			Hypovolémie <sup>a</sup>		
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions <sup>a</sup>	Dysurie		
Investigations		Augmentation des lipides sériques <sup>cb</sup>	Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire <sup>a</sup> Augmentation de l'hématocrite <sup>c</sup>		

			Augmentation des lipides sériques <sup>d</sup>		
--	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires

<sup>b</sup> Issu des données après commercialisation

<sup>eb</sup> Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 %, pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %.

<sup>dc</sup> Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont redevenues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement.

\* Voir rubrique 4.4

#### Description de certains effets indésirables

##### Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études.

##### Hypoglycémie mineure

La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %).

##### Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)

Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la

#### Description de certains effets indésirables

##### Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et.

##### Hypoglycémie mineure

La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %).

##### Hypoglycémie majeure (hypoglycémie évènements nécessitant une assistance)

Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la

fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %).

#### Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée.

#### Augmentation des mictions

Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %).

#### Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes.

#### Hypovolémie

La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été

linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %, et tout au long des 52 semaines de l'étude).

#### Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,40 %, empagliflozine 25 mg : 3,79 %) comparativement au placebo (0,9 1,0%). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée.

#### Augmentation des mictions

Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 3,5%, empagliflozine 25 mg : 3,23 %) comparativement au placebo (1,04 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %).

#### Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,60 % et 7,2%), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes.

#### Hypovolémie

La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été

<p>similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %).</p>	<p>similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,56 %, empagliflozine 25 mg : 0,34 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %).</p> <p><u>Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire</u> La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).</p> <p>Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement.</p> <p>Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale.</p>
--	--

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémifiants, à l'exclusion des insulines, Code ATC : A10BX12

#### Mécanisme d'action

[...]

L'empagliflozine améliore le contrôle glycémique chez les patients avec un diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme glycosurique est dépendante de la glycémie et du DFG. L'inhibition du SGLT-2 chez les patients avec un diabète de type 2 et une hyperglycémie conduit à l'excrétion du glucose excédentaire dans les urines.

Chez les patients avec un diabète de type 2, l'élimination urinaire du glucose a augmenté immédiatement après la première dose d'empagliflozine et a été maintenue au cours des 24h entre deux prises. L'augmentation de la glycosurie, d'environ 78 g/jour en moyenne, a été maintenue à la fin de la période de 4 semaines de traitement. L'augmentation de la glycosurie a entraîné une réduction immédiate de la concentration plasmatique de glucose chez les patients avec un diabète de type 2.

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémifiants, à l'exclusion des insulines, Code ATC : A10BX12 A10BK03

#### Mécanisme d'action

[...]

L'empagliflozine améliore le contrôle glycémique chez les patients avec un diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme glycosurique est dépendante de la glycémie et du DFG. L'inhibition du SGLT-2 chez les patients avec un diabète de type 2 et une hyperglycémie conduit à l'excrétion du glucose excédentaire dans les urines. De plus, l'instauration du traitement par empagliflozine augmente l'excrétion de sodium, entraînant une diurèse osmotique et une réduction du volume intravasculaire.

Chez les patients avec un diabète de type 2, l'élimination urinaire du glucose a augmenté immédiatement après la première dose d'empagliflozine et a été maintenue au cours des 24h entre deux prises. L'augmentation de la glycosurie, d'environ 78 g/jour en moyenne, a été maintenue à la fin de la période de 4 semaines de traitement. L'augmentation de la glycosurie a entraîné une réduction immédiate de la concentration plasmatique de glucose chez les patients avec un diabète de type 2.

L'empagliflozine améliore la glycémie à jeun et post-prandiale. Le mécanisme d'action de l'empagliflozine est indépendant de la fonction des cellules bêta et des voies d'action de l'insuline, ce qui contribue au faible risque d'hypoglycémie. Une amélioration des marqueurs de substitution de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), a été observée. De plus, la glycosurie induit une perte de calories, associée à une perte de tissu graisseux et à une réduction du poids corporel. La glycosurie observée avec l'empagliflozine est accompagnée d'une diurèse légère qui peut contribuer à une réduction modérée et durable de la pression artérielle.

### Efficacité et sécurité clinique

Un total de 11 250 patients présentant un diabète de type 2 ont été traités dans 10 études cliniques en double insu, contrôlés versus placebo ou versus comparateurs actifs ; 7 015 de ces patients ont reçu l'empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3 021 patients ; empagliflozine 25 mg : 3 994 patients). Quatre études avaient des durées de traitement de 24 semaines ; des extensions de ces études ainsi que d'autres études ont eu des patients exposés à l'empagliflozine pour une durée allant jusqu'à 102 semaines.

Le traitement par empagliflozine en monothérapie et en association avec la metformine, la pioglitazone, un sulfamide hypoglycémiant, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline, a entraîné des améliorations cliniquement significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle systolique et diastolique. L'administration d'empagliflozine 25 mg a permis qu'une proportion plus importante de patients atteigne la valeur cible d'HbA1c de moins de 7 %, et que moins de patients aient besoin de traitement de secours glycémique, comparé à l'empagliflozine 10 mg et au placebo. Une valeur initiale d'HbA1c plus élevée était associée à une réduction plus importante de l'HbA1c.

#### *Monothérapie*

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude en double insu, contrôlée versus placebo et comparateur actif, d'une durée de 24 semaines, chez des patients naïfs de traitement antidiabétique. Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 2) et une diminution cliniquement significative de la glycémie à jeun.

Dans une analyse pré-définie des patients (N=201) avec une valeur initiale d'HbA1c  $\geq 8,5$  %, le traitement a entraîné une réduction de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale de 1,44 % pour l'empagliflozine 10 mg, 1,43 % pour l'empagliflozine 25 mg, 1,04 % pour la sitagliptine et une augmentation de 0,01 % pour le placebo.

L'empagliflozine améliore la glycémie à jeun et post-prandiale. Le mécanisme d'action de l'empagliflozine est indépendant de la fonction des cellules bêta et des voies d'action de l'insuline, ce qui contribue au faible risque d'hypoglycémie. Une amélioration des marqueurs de substitution de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), a été observée. De plus, la glycosurie induit une perte de calories, associée à une perte de tissu graisseux et à une réduction du poids corporel. La glycosurie observée avec l'empagliflozine est accompagnée d'une diurèse légère qui peut contribuer à une réduction modérée et durable de la pression artérielle. La glycosurie, la natriurèse et la diurèse osmotique observées avec l'empagliflozine peuvent contribuer à l'amélioration des résultats cardiovasculaires.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire font intégralement parties du traitement du diabète de type 2.

L'efficacité sur la glycémie et les résultats cardiovasculaires ont été évalués sur un total de 41 250 14 663 patients présentant un diabète de type 2 qui ont été traités dans 40 12 études cliniques en double insu, contrôlées versus placebo ou versus comparateurs actifs ; 7 015 9 295 de ces patients ont reçu l'empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3 021 4 165 patients ; empagliflozine 25 mg : 3 994 5 130 patients). Quatre Cinq études avaient des durées de traitement de 24 semaines ; des extensions de ces études ainsi que d'autres études ont eu des patients exposés à l'empagliflozine pour une durée allant jusqu'à 102 semaines.

Le traitement par empagliflozine en monothérapie et en association avec la metformine, la pioglitazone, un sulfamide hypoglycémiant, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline, a entraîné des améliorations cliniquement significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle systolique et diastolique. L'administration d'empagliflozine 25 mg a permis qu'une proportion plus importante de patients atteigne la valeur cible d'HbA1c de moins de 7 %, et que moins de patients aient besoin de traitement de secours glycémique, comparé à l'empagliflozine 10 mg et au placebo. Une valeur initiale d'HbA1c plus élevée était associée à une réduction plus importante de l'HbA1c. De plus, l'association de l'empagliflozine au traitement de référence a réduit la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée.

#### *Monothérapie*

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude en double insu, contrôlée versus placebo et comparateur actif, d'une durée de 24 semaines, chez des patients naïfs de traitement antidiabétique. Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 2) et une diminution cliniquement significative de la glycémie à jeun.

Dans une analyse pré-définie des patients (N=201) avec une valeur initiale d'HbA1c  $\geq 8,5$  %, le traitement a entraîné une réduction de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale de 1,44 % pour l'empagliflozine 10 mg, 1,43 % pour l'empagliflozine 25 mg, 1,04 % pour la sitagliptine et une augmentation de 0,01 % pour le placebo.

Dans l'étude d'extension de cette étude, menée en double insu et contrôlée versus placebo, les réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

[...]

*Association thérapeutique*

*Empagliflozine en association à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et la pioglitazone*

L'empagliflozine, en association à la metformine, la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, ou la pioglitazone avec ou sans metformine, a entraîné des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 3). De plus, elle a entraîné une réduction cliniquement significative de la glycémie à jeun et de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Dans l'étude d'extension de ces études, menée en double insu et contrôlée versus placebo, des réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Dans l'étude d'extension de cette étude, menée en double insu et contrôlée versus placebo, les réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à la semaine 52-76.

[...]

*Association thérapeutique*

*Empagliflozine en association à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et la pioglitazone*

L'empagliflozine, en association à la metformine, la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, ou la pioglitazone avec ou sans metformine, a entraîné des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 3). De plus, elle a entraîné une réduction cliniquement significative de la glycémie à jeun et de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Dans l'étude d'extension de ces études, menée en double insu et contrôlée versus placebo, des réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à la semaine 52-76.

[...]

*En association avec la metformine chez des patients naïfs du traitement*

Une étude d'une durée de 24 semaines à plan factoriel a été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine chez des patients naïfs du traitement. Le traitement avec l'empagliflozine associée à la metformine (respectivement, 5 mg et 500 mg, 5 mg et 1000 mg, 12,5 mg et 500 mg, 12,5 mg et 1000 mg, administrés deux fois par jour) a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c (Tableau 4) et des réductions plus importantes de la glycémie à jeun (comparativement à ces médicaments pris individuellement) et du poids corporel (comparativement à la metformine).

Tableau 4 : Résultats de l'efficacité à 24 semaines comparant l'empagliflozine en association avec la metformine aux médicaments pris individuellement<sup>a</sup>

	Empagliflozine 10 mg <sup>b</sup>			Empagliflozine 25 mg <sup>b</sup>			Metformine	
	+Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Pas de Met	+Met 1 000 mg <sup>c</sup>	+ Met 2 000 mg <sup>c</sup>	Pas de Met	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
<b>HbA1c (%)</b>								
Valeur initiale (moyenne)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparaison avec empa (IC à 95 %) <sup>1</sup>	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			

Comparaison avec met (IC à 95 %) <sup>1</sup>	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			
---	-----------------------	-----------------------	--	-----------------------	-----------------------	--	--	--

Met = metformine; empa = empagliflozine

<sup>1</sup> Moyenne ajustée pour la valeur initiale

<sup>a</sup> Les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la population d'analyse (FAS pour Full Analysis Set) en utilisant une approche de cas observés

<sup>b</sup> Administrée en deux doses quotidiennes égales, lorsqu'administré avec la metformine

<sup>c</sup> Administrée en deux doses quotidiennes égales

\*p ≤ 0,0062 pour l'HbA1c

*Empagliflozine chez les patients insuffisamment contrôlés avec la metformine et la linagliptine*

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et la linagliptine 5 mg, un traitement avec l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg a entraîné des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 5). De plus, ce traitement a réduit de façon cliniquement significative la glycémie à jeun, et de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité d'une étude sur 24 semaines contrôlée contre placebo chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et la linagliptine 5 mg

	Traitement additionnel à la metformine et à la linagliptine 5 mg		
	Placebo <sup>5</sup>	Empagliflozine <sup>6</sup>	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,96	7,97	7,97
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
<b>Patients (%) atteignant une HbA1c &lt; 7 % avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %<sup>2</sup></b>			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Poids corporel (kg)<sup>3</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	82,3	88,4	84,4
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)

[...]

Patients insuffisants rénaux, données contrôlées versus placebo sur 52 semaines

[...]

Tableau 7 : Résultats de l'empagliflozine chez les patients insuffisants rénaux atteints de diabète de type 2, à 24 semaines dans une étude contrôlée versus placebo<sup>(a)</sup>

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Placebo	Empagliflozine 25 mg
	60 ≤ DFGe < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			45 ≤ DFGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89	91
<b>HbA1c (%)</b>					
Valeur initiale (moyenne)	8,09	8,02	7,96	8,08	91
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	8,12
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-0,52* (-0,72 ; -0,32)	-0,68* (-0,88 ; -0,49)		-0,46* (-0,66 ; -0,270)
N	95	98	97	89	86
<b>Patients (%) atteignant une</b>	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1

N	106	109	110
<b>PA systolique (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Valeur initiale (moyenne)	130,1	130,4	131,0
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée pour la valeur initiale

<sup>2</sup> Non évalué pour la signification statistique ; ne fait pas partie de la procédure de test séquentiel pour les critères d'évaluation secondaires

<sup>3</sup> Le modèle MMRM sur FAS (OC) incluait la valeur initiale de l'HbA1c, la valeur initiale du DFG estimé (MDRD), la région géographique, la visite, le traitement, et le traitement par interaction avec les visites. La valeur initiale a été incluse pour ce qui concernait le poids

<sup>4</sup> Le modèle MMRM incluait la PAS initiale et l'HbA1c initiale comme covariables linéaires, ainsi que la valeur initiale du DFG estimé, la région géographique, le traitement, la visite et la visite par interaction thérapeutique comme effets fixes

<sup>5</sup> Les patients randomisés dans le groupe placebo recevaient le placebo plus la linagliptine 5 mg et de la metformine en traitement de fond

<sup>6</sup> Les patients randomisés dans le groupe empagliflozine 10 mg ou 25 mg recevaient de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg, plus de la linagliptine 5 mg et de la metformine en traitement de fond

\* p < 0,0001

Dans un sous-groupe prédéfini de patients ayant une HbA1c initiale supérieure ou égale à 8,5 %, la réduction de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été -1,3 % avec l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg à 24 semaines (p < 0,0001) comparativement au placebo.

[...]

Patients insuffisants rénaux, données contrôlées versus placebo sur 52 semaines

[...]

Tableau 7-9: Résultats de l'empagliflozine chez les patients insuffisants rénaux atteints de diabète de type 2, à 24 semaines dans une étude contrôlée versus placebo<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Placebo	Empagliflozine 25 mg
	60 ≤ DFGe < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			45 30 ≤ DFGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89 187	94 187
<b>HbA1c (%)</b>					
Valeur initiale (moyenne)	8,09	8,02	7,96	8,08 8,04	91 187
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,08 0,05	8,12 8,03
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-0,52* (-0,72 ; -0,32)	-0,68* (-0,88 ; -0,49)		-0,46* (-0,66 ; -0,270) -0,42* (-0,56 ; -0,28)

<b>valeur d'HbA1c &lt;7%, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>					
N	95	98	97	89	91
<b>Poids corporel (kg)<sup>2</sup></b>					
Valeur initiale (moyenne)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95%)		-1,43 (-2,09 ; -0,77)	-2,00 (-2,66 ; -1,34)		-0,74 (-1,50 ; -0,03)
N	95	98	97	89	91
<b>PAS (mmHG)<sup>2</sup></b>					
Valeur initiale (moyenne)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95%)		-3,57 (-6,86 ; -0,29)	-5,12 (-8,41 ; -1,82)		-6,07 (-9,79 ; -2,34)

(a) Full Analysis Set (FAS) en utilisant la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) avant le recours à un traitement de secours glycémique

(1) Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

(2) Non évalué en terme de signification statistique du fait de la procédure d'analyse de confirmation séquentielle

\* p<0,0001

#### Tolérance cardiovasculaire

Dans une méta-analyse prospective pré-définie des événements cardiovasculaires confirmés de manière indépendante, provenant de 12 essais cliniques de phases 2 et 3 incluant 10 036 patients avec un diabète de type 2, l'empagliflozine n'a pas augmenté le risque cardiovasculaire.

[...]

N	95	98	97	89 178	86-175
<b>Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c &lt;7%, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	10,7 7,9	15,1 12,0
N	95	98	97	89 187	94 187
<b>Poids corporel (kg)<sup>2</sup></b>					
Valeur initiale (moyenne)	86,00	92,05	88,06	83,20 82,49	84,90 83,22
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25 -0,08	-0,98
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95%)		-1,43 (-2,09 ; -0,77)	-2,00 (-2,66 ; -1,34)		-0,74 (-1,50 ; -0,03) -0,91 (-1,41 ; -0,41)
N	95	98	97	89 187	94 187
<b>PAS (mmHG)<sup>2</sup></b>					
Valeur initiale (moyenne)	134,69	137,37	133,68	137,29 136,38	135,04 136,64
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,37 0,40	-5,69 -3,88
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95%)		-3,57 (-6,86 ; -0,29)	-5,12 (-8,41 ; -1,82)		-6,07 (-9,79 ; -2,34) -4,28 (-6,88 ; -1,68)

(a) Full Analysis Set (FAS) en utilisant la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) avant le recours à un traitement de secours glycémique

(1) Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

(2) Non évalué en terme de signification statistique du fait de la procédure d'analyse de confirmation séquentielle

\* p<0,0001

#### Tolérance Résultats cardiovasculaires

Dans une méta-analyse prospective pré-définie des événements cardiovasculaires confirmés de manière indépendante, provenant de 12 essais cliniques de phases 2 et 3 incluant 10 036 patients avec un diabète de type 2, l'empagliflozine n'a pas augmenté le risque cardiovasculaire.

L'étude en double insu, contrôlée contre placebo, EMPA-REG OUTCOME a comparé des doses combinées d'empagliflozine 10 mg et 25 mg au placebo administrés en association au traitement de référence chez des patients présentant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée. Un total de 7 020 patients ont été traité (empagliflozine 10 mg : 2345, empagliflozine 25 mg : 2 342, placebo : 2 333) ; ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,1 ans. Leur âge moyen était de 63 ans, la valeur moyenne de l'HbA1c était 8,1 % ; 71,5 % des patients étaient des hommes. À l'inclusion,

74 % des patients étaient traités avec de la metformine, 48 % recevaient de l'insuline et 43 % un sulfamide hypoglycémiant. Le DFG<sub>e</sub> était compris entre 60 et 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez environ la moitié des patients (52,2 %), entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 17,8 % des patients et entre 30 et 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 7,7 % des patients.

A la 12<sup>e</sup> semaine on a observé une amélioration moyenne ajustée (ÉT) de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale de 0,11 % (0,02) dans le groupe placebo, et respectivement de 0,65 % (0,02) et 0,71 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg. Après les 12 premières semaines, le contrôle glycémique a été optimisé indépendamment du traitement expérimental. Par conséquent l'effet était atténué à la 94<sup>e</sup> semaine avec une amélioration moyenne ajustée (ÉT) de l'HbA1c de 0,08 % (0,02) dans le groupe placebo, de 0,50 % (0,02) et 0,55 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg.

L'empagliflozine était supérieure au placebo en ce qui concerne la prévention du critère d'évaluation composite principal associant les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux non fatals. L'effet thérapeutique a été entraîné par une baisse significative des décès de cause cardiovasculaire sans modification significative des infarctus et accidents vasculaires cérébraux non fatals. La réduction des décès cardiovasculaires a été comparable pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg (Figure 1) et confirmée par une amélioration globale de la survie (Tableau 10).

L'efficacité sur la prévention de la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établie de manière définitive chez les patients qui prennent de l'empagliflozine en association à des inhibiteurs de la DPP-4 ou chez les patients de race noire en raison de la représentation limitée de ces groupes dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

Tableau 10 : Effet du traitement sur le critère d'évaluation composite principal, ses composants et la mortalité<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozine <sup>b</sup>
N	2333	4687
<b>Délai de survenue du premier événement (décès de cause CV, IM non fatal ou AVC non fatal) n (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95,02 %)		0,86 (0,74, 0,99)
Valeur de p pour la supériorité		0,0382
<b>Décès de cause CV, n (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,62 (0,49, 0,77)
Valeur de p		<0,0001
<b>IM non fatal, n (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,87 (0,70, 1,09)
Valeur de p		0,2189
<b>AVC non fatal, n (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		1,24 (0,92, 1,67)
Valeur de p		0,1638
<b>Mortalité toutes causes, n (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)

Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,68 (0,57, 0,82)
Valeur de p		<0,0001
<b>Mortalité non CV, n (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)		0,84 (0,60, 1,16)

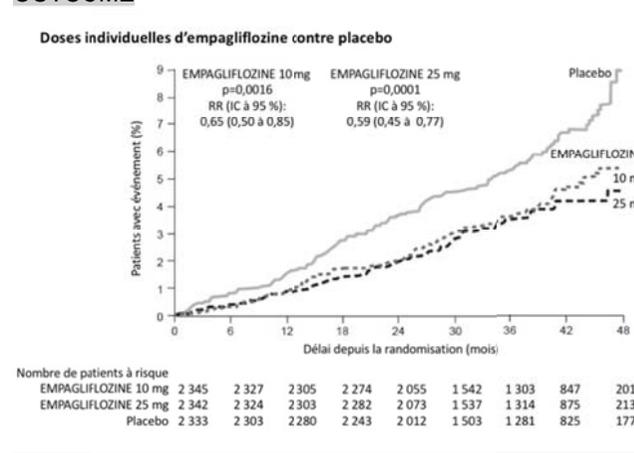
CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde

<sup>a</sup> Ensemble traité, c'est-à-dire les patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

<sup>b</sup> Regroupement des doses d'empagliflozine 10 mg et 25 mg.

\* Depuis que les données ont été incluses dans une analyse intérimaire, un intervalle de confiance bilatéral à 95,02 % appliqué qui correspond à une valeur de  $p$  inférieure à 0,0498 pour la significativité.

Figure 1 - Délai de survenue des décès cardiovasculaires dans l'étude EMPA-REG OUTCOME



#### *Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation*

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine a réduit le risque d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation par rapport au placebo (empagliflozine 2,7 % ; placebo 4,1 % ; HR 0,65, IC à 95 % 0,50, 0,85).

#### *Néphropathie*

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, en ce qui concerne le délai de survenue du premier événement de type néphropathie, le HR était de 0,61 (IC à 95 % 0,53, 0,70) pour l'empagliflozine (12,7 %) par rapport au placebo (18,8 %).

En outre, l'empagliflozine a été associée à une survenue plus importante (HR 1,82, IC à 95 % 1,40, 2,37) de normo- ou micro-albuminurie durable (49,7 %) chez les patients qui présentaient au départ une macro-albuminurie par rapport au placebo (28,8 %).

[...]