

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JARDIANCE (empagliflozine), antidiabétique oral

Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en raison de nouvelles données de tolérance.

L'essentiel

- ▶ JARDIANCE a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie et 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.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus sulfamide hypoglycémiant ou placebo sur la réduction de l'HbA1c, critère de jugement intermédiaire, avec une quantité d'effet jugée modeste.
- ▶ JARDIANCE n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, sans conclusion possible avec un niveau de preuve suffisant sur la diminution éventuelle des événements cardiovasculaires et/ou la mortalité totale.
- ▶ Son profil de tolérance comprend un risque d'acidocétose diabétique, un risque potentiel d'amputation des membres inférieurs, et un risque potentiel de cas rares mais graves de gangrènes de Fournier. De nouvelles données 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.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie généralement recommandée est d'abord une monothérapie par metformine. En l'absence d'atteinte de l'objectif glycémique et de contre-indications à l'une des molécules, le passage à une bithérapie associant metformine et sulfamide hypoglycémiant, puis une trithérapie associant notamment metformine, sulfamide hypoglycémiant et gliptine, ou bien un inhibiteur des alphaglucosidases, est recommandé.
- Les traitements antidiabétiques oraux recommandés en association avec l'insulinothérapie sont généralement la metformine et les sulfamides hypoglycémisants.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
JARDIANCE n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Données cliniques

- Les nouvelles données portent uniquement sur la tolérance de JARDIANCE. L'étude de tolérance EMPAREG OUTCOME avait démontré la non infériorité puis, comme le prévoyait le plan d'analyse statistique, la supériorité de l'association de l'empagliflozine tous dosages confondus 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. Dans une analyse post hoc, il n'a pas été 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 portant 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) a mis en évidence 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]) dans le groupe inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2, avec les limites d'une étude observationnelle.
- De cas rares mais graves de gangrène de Fournier ont été identifiés avec les gliflozines qui sont commercialisées à l'étranger, dont l'empagliflozine. Il est observé une 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. Ce risque est intégré dans le résumé des caractéristiques du produit des médicaments concernés.
- L'intérêt clinique sera réévalué pour les 2 autres gliflozines, à savoir la dapagliflozine seule ou associée (FORXIGA et XIGDUO) et la canagliflozine seule ou associée (INVOKANA et VOKANAMET).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JARDIANCE est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans ses indications.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 27 février 2019 (CT-14177)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.