Décision n° 2022.0310/DP/SEM du 3 juin 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité JARDIANCE

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité JARDIANCE ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE pour la spécialité JARDIANCE, reçue le 24 février 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 4 mars 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 4 mars 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 mars 2022 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n° 2022.0169/DC/SEM du 25 mai 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 1er juin 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1er

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament JARDIANCE, dans l'indication « chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40% » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante. L'évolution de l'insuffisance cardiaque est marquée notamment par des phases de décompensation aiguë représentant une cause fréquente d'hospitalisation et de mortalité.

- Compte-tenu de l'efficacité limitée des traitements médicamenteux disponibles et du faible niveau de preuve des recommandations actuelles, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

- Dès lors que la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG > 40% apportant un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté par ailleurs et comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg, comprimé pelliculé

Boite de 30 (CIP : 34009 278 928 5 1)

Boite de 90 (CIP : 34009 586 781 5 8)

du laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

dans l'indication « chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40% ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 3 juin 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

AVIS SUR LES MEDICAMENTS

empagliflozine

JARDIANCE 10 mg,

Comprimé pelliculé

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 1er juin 2022

- **Insuffisance cardiaque**
- **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de modifier ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg dans l'indication suivante : **« chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40% ».**

Sommaire

1. Contexte 3

2. Indication 3

3. Posologie et mode d'administration 4

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique 5

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter 5

4.2 Existence de traitements appropriés 6

4.3 Mise en œuvre du traitement 9

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité 9

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent 9

5. Conclusions de la Commission 14

6. Recommandation de la Commission 15

7. Informations administratives et réglementaires 15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg, comprimé pelliculé dans l'indication suivante : « JARDIANCE (empagliflozine) est indiqué chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40% », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament JARDIANCE (empagliflozine) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans une indication plus large que celle faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce le 03 mars 2022, à savoir : « JARDIANCE (empagliflozine) est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. ».

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence, dans la même indication que celle faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce, à savoir « chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (NYHA II à IV) avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40% ».

Le médicament JARDIANCE (empagliflozine) ne fait pas l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel, ni d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

JARDIANCE (empagliflozine) est indiqué chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%.

Le périmètre de l'indication sollicitée est plus restreint que celui de l'indication validée par l'AMM, à savoir : « JARDIANCE (empagliflozine) est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique ».

➔ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

Diabète de type 2

« JARDIANCE (empagliflozine) 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,
- 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. »

Insuffisance cardiaque

« JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. ».

Le présent avis porte sur l'indication du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%.

3. Posologie et mode d'administration

« **Posologie**

[…]

Insuffisance cardiaque

La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour.

Toutes les indications

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 (voir rubriques 4.5 et 4.8 du RCP).

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, cependant, il ne doit pas prendre une double dose le même jour.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. En cas d'utilisation pour la réduction du risque cardiovasculaire, la dose de 10 mg d'empagliflozine, en association au traitement standard, devra être utilisée chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire (DFGe) inférieur à 60 mL/min/1,73 m2 (voir tableau 1). Sachant que l'efficacité de l'empagliflozine sur la réduction glycémique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, voire probablement absente en cas d'insuffisance rénale sévère, l'association à d'autres traitements anti-hyperglycémiants devrait être envisagée en cas d'optimisation du contrôle glycémique. Les recommandations pour l'ajustement des doses en fonction du DFGe ou de la clairance de la créatinine (ClCr) sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations pour l'ajustement des doses[a]

Indication	DFGe [ml/min/1,73 m²] ou ClCr [ml/min]	Dose journalière totale
[…]		
Insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète de type 2)	≥ 20	La dose journalière recommandée est de 10 mg d'empagliflozine.
	< 20	L'empagliflozine n'est pas recommandée.

[a] Voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP.

Pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients avec ou sans diabète de type 2, l'empagliflozine 10 mg peut être instaurée ou poursuivie jusqu'à un DFGe de 20 ml/min/1,73 m2 ou une ClCr de 20 ml/min.

L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse. Les données sont insuffisantes pour soutenir une utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. ».

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de JARDIANCE (empagliflozine) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'insuffisance cardiaque consiste en une incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en oxygène, d'abord en cas d'effort puis même au repos.

Elle touche environ 1 à 2% de la population adulte, et plus de 10% des personnes âgés de 70 ans et plus. La fréquence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes (dyspnée, gonflement de la cheville, fatigue, etc.) et/ou des signes typiques (turgescence jugulaire, râles crépitants pulmonaires, œdème périphérique, hépatomégalie, tachycardie, polypnée, épanchement pleural, etc.), causés par une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle. Le diagnostic, suspecté par examen clinique, examen biologique (peptide natriurétique) et/ou électrocardiogramme, doit être confirmé par une preuve objective de dysfonction cardiaque au repos par échocardiographie.

La définition actuelle de l'insuffisance cardiaque se limite aux stades auxquels les symptômes cliniques sont apparents.

L'insuffisance cardiaque est catégorisée en 3 types selon la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), mesurée par échocardiographie transthoracique : FEVG préservée (≥ 50%), FEVG légèrement réduite (comprise entre 41% et 49%) et FEVG réduite (≤ 40%). L'identification de l'état de la fonction contractile du cœur est cruciale car elle guide la prise en charge du patient.

La sévérité de l'insuffisance cardiaque est appréciée par le stade fonctionnel de la classification de la *New York Heart Association* (NYHA) :

- Stade I : pas de symptôme ni de limitation de l'activité physique ordinaire,
- Stade II : limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations, une dyspnée,
- Stade III : réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité physique moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes et des signes objectifs de dysfonction cardiaque,
- Stade IV : limitation sévère : symptômes présents même au repos ou avec un effort minimal.

L'évolution de l'insuffisance cardiaque est marquée notamment par des phases de décompensation aiguë représentant une cause fréquente d'hospitalisation et de mortalité.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque, quel que soit le FEVG, a pour objectifs de :

- soulager les symptômes,
- améliorer la qualité de vie des patients (capacité fonctionnelle),
- prévenir les épisodes de décompensation cardiaque et réduire les hospitalisations,
- réduire la mortalité.

4.2.1.1 FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

D'après les recommandations européennes[1] actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG légèrement réduite repose sur un diurétique de l'anse en cas de symptômes et de signes de congestion.

Les traitements pharmacologiques suivants sont à considérer (grade IIb), selon les comorbidités :

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, en particulier dans le post-infarctus) ou hypertendus,
- ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), chez les patients ayant des indications cardiovasculaires autres,
- ou un bêtabloquant, chez les patients ayant des indications cardiovasculaires autres, telles que la fibrillation atriale ou l'angine de poitrine,
- ou un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (spironolactone),
- ou l'association fixe sacubitril/valsartan.

Cependant, il est à noter qu'aucun essai clinique spécifique de l'insuffisance cardiaque à FEVG légèrement réduite n'a été réalisé à ce jour. Les recommandations européennes sont basées sur des données d'analyses en sous-groupes issues d'essais cliniques réalisés dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, dont aucun n'a eu son critère de jugement principal significatif.

[1] McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

Les données concernant d'autres traitements pharmacologiques, comme l'ivabradine, ou non pharmacologiques, comme la resynchronisation cardiaque ou l'implantation d'un défibrillateur cardiaque, sont insuffisantes pour permettre d'inclure ces traitements dans la stratégie de prise en charge actuelle des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG légèrement réduite.

4.2.1.2 FEVG préservée (≥ 50%)

A ce jour, aucun traitement n'a démontré de réduction de la mortalité et de la morbidité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Aucune recommandation n'est formulée quant à un traitement standard dans cette pathologie.

D'après les recommandations européennes[2] actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique avec une FEVG préservée repose sur l'identification et la prise en charge des comorbidités cardio-vasculaires (en particulier l'hypertension artérielle et la fibrillation atriale) et non cardio-vasculaires, et les diurétiques en cas de symptômes et de signes de congestion.

Des mesures hygiéno-diététiques complémentaires sont à envisager chez les patients obèses avec une FEVG préservée.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de JARDIANCE (empagliflozine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique pouvant être proposés, à la date de l'évaluation, au même niveau de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population que celle visée par l'indication concernée pour l'autorisation d'accès précoce, à savoir chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%.

4.2.2.1 Médicaments

FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

D'après les recommandations européennes de 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG légèrement réduite repose sur :

– Un diurétique de l'anse : furosémide : LASILIX (SANOFI-AVENTIS) et génériques, et bumétanide : BURINEX (KARO PHARMA AB),

– Un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) :
  - captopril : génériques de LOPRIL (AMM abrogée en octobre 2020), NOYADA (ETHYPHARM),
  - énalapril : RENITEC (MSD) et génériques,
  - fosinopril : génériques de FOZITEC (AMM abrogée en mars 2019),
  - lisinopril : ZESTRIL (ASTRAZENECA) et génériques,
  - périndopril : COVERSYL (SERVIER) et génériques,
  - quinalapril : ACUITEL (PFIZER) et génériques,
  - ramipril : TRIATEC (SANOFI-AVENTIS) et génériques,
  - trandolapril : ODRIK (MYLAN) et génériques.

[2] McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

– Un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :
  - candésartan : ATACAND (ASTRAZENECA), KENZEN (TAKEDA) et génériques,
  - losartan : COZAAR (MSD) et génériques,
  - valsartan : TAREG (NOVARTIS PHARMA), NISIS (NOVARTIS PHARMA) et génériques.

– Un bétabloquant :
  - bisoprolol : CARDENSIEL (MERCK) et génériques,
  - carvédilol : KREDEX (CHEPLAPHARM) et génériques,
  - métoprolol : SELOZOK (BOUCHARA RECORDATI) et génériques,
  - nébivolol : NEBILOX (MENARINI), TEMERIT (MENARINI) et génériques.

La Commission a considéré que tous ces médicaments avaient un SMR important dans l'insuffisance cardiaque.

– Un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes : spironolactone : ALDACTONE (PFIZER) et génériques, et éplérénone : INSPRA (PFIZER) et génériques.

La Commission a considéré que ces médicaments avaient un SMR important dans l'insuffisance cardiaque.

Ces produits ainsi que leurs associations fixes sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à FEVG légèrement réduite.

FEVG préservée (≥ 50%)

D'après les recommandations européennes actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque avec une FEVG préservée repose sur : un diurétique de l'anse (furosémide : LASILIX (SANOFI-AVENTIS) et génériques, et bumétanide : BURINEX (KARO PHARMA AB)), ou un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide : ESIDREX (LABORATOIRES JUVISE) et génériques).

La Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important.

Ces produits sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans le cadre de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

Les données concernant les traitements non pharmacologiques, telles que la resynchronisation cardiaque ou l'implantation d'un défibrillateur cardiaque, sont insuffisantes pour les inclure dans la stratégie de prise en charge actuelle des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique avec une FEVG légèrement réduite.

FEVG préservée (≥ 50%)

Aucune recommandation n'est faite concernant le recours à des traitements non pharmacologiques en cas d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

➔ **Conclusion**

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à JARDIANCE (empagliflozine), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

Compte tenu :

- de l'efficacité limitée des traitements médicamenteux disponibles dans la stratégie thérapeutique,
- de l'apport prévisible de JARDIANCE (empagliflozine) démontré dans une étude de phase III versus placebo (résultats décrits ci-après) chez ces patients en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé,

FEVG préservée (≥ 50%)

Compte tenu :

- de l'absence de traitement ayant démontré une réduction de la mortalité et de la morbidité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.
- de l'absence de recommandation dans les guidelines de l'*European Society of Cardiology* (ESC) 2021 quant à un traitement standard dans cette pathologie.

➔ **Conclusion**

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

JARDIANCE (empagliflozine) a obtenu le 03/03/2022 une AMM, dans l'indication considérée, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%, JARDIANCE (empagliflozine) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité et de parcours de soins au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles[3]

4.5.2.1 Efficacité

La demande d'accès précoce post-AMM de JARDIANCE (empagliflozine) repose sur une étude clinique de phase III (étude EMPEROR-preserved) contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle réalisée chez patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique de classe NYHA II à IV avec une FEVG > 40%.

Au total, 5988 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 2997 patients dans le groupe empagliflozine et 2991 patients dans le groupe placebo. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 71,9 ± 9,4 ans, 43,0% des patients (2575/5988) étaient âgés de 75 ans ou plus. La majorité des patients était des hommes (55,3%). L'IMC moyen était de 29,84 ± 5,87 kg/m2. Près de la moitié des patients (49,1%) avaient un diagnostic de diabète de type 2 à l'inclusion. Le DFG moyen (ET) était de 60,6 (19,8) ml/min/1,73 m2 et près de 19% des patients avaient une insuffisance rénale modérée (DFG < 45 ml/min/1,73 m²).

La quasi-totalité (99,9%) des patients avaient une insuffisance cardiaque symptomatique : 81,5% avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, 18,1% de classe III et seulement 0,3% de classe IV.

La FEVG moyenne à l'inclusion était de 54,3 ± 8,8% (min-max : 40 - 88% ; médiane : 54%). Un total de 33,1% patients (1983/5988) avait une FEVG < 50% et un total de 66,9% patients (4005/5988) avaient une FEVG ≥ 50%, dont 34,4% une FEVG compris entre 50 et 60% et 32,5% ≥ 60%.

➔ Critère de jugement principal (évalué par un comité d'évaluation indépendant - population ITT)

Le critère de jugement principal de l'étude (critère de jugement composite) était le délai de survenue du premier évènement du critère composite combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, évalué par un comité d'évaluation indépendant (analyse ITT).

Le délai de survenue était défini comme le délai entre la date de l'évènement (décès ou hospitalisation) et la date de la randomisation (calculé selon (date de l'événement – date de la randomisation) + 1 jour).

Une réduction significative du premier événement du critère de jugement combiné a été observée dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo : 13,8% (415/2997) versus 17,1% (511/2991), soit une différence absolue de 3,3% (HR=0,79 ; IC95% [0,69 ; 0,90], p=0,0003).

Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les groupes de stratification selon :

– la présence d'un diabète de type 2 à l'inclusion,
– la valeur du DFG à l'inclusion,
– la valeur du FEVG à l'inclusion,

➔ Critères de jugement secondaires prévus dans la procédure hiérarchique (évalué par un comité d'évaluation indépendant - population ITT)

La supériorité de l'empagliflozine a été démontrée par rapport au placebo sur les 2 critères secondaires hiérarchisés : fréquence des hospitalisations documentées pour IC (première et récurrence) (population ITT) et variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion (cas observés sous traitement), pente (/année)

[3] Anker S.D, ButlerJ., Filippatos G., et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 202114;385(16):1451-1461.

➔ Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude randomisée, en double aveugle, EMPEROR-preserved réalisée chez des patients insuffisants cardiaques symptomatiques à fraction d'éjection > 40%, à l'aide du questionnaire *Kansas City Cardiomyopathy* (KCCQ)[4]. La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

4.5.2.2 Tolérance

La tolérance a été évaluée dans la population ITT, soit 5988 patients : 2989 dans le groupe placebo et 2996 dans le groupe empagliflozine. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 1,91 ans dans le groupe empagliflozine et de 1,92 ans dans le groupe placebo.

➔ Arrêt de traitement

Les fréquences des événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 19,1% dans le groupe empagliflozine et de 18,4% dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents (≥ 0,2% des patients) ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'insuffisance cardiaque (soit 1,5% dans le groupe empagliflozine et 2,1% dans le groupe placebo), le décès (1,8% versus 1,0%) et les troubles rénaux (0,7% dans chaque groupe de traitement).

➔ Ensemble des EI

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 85,9% dans le groupe empagliflozine et de 86,5% dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant rapporté un EI sévère a été de 26,2% et de 28,5%, respectivement.

Les EI les plus fréquents ont été les infections, les troubles cardiaques et vasculaires, les troubles du métabolisme et les troubles rénaux.

➔ EI liés au traitement

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 16,5% dans le groupe empagliflozine et de 13,8% dans le groupe placebo. Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été les infections du tractus urinaire (soit 3,1% dans le groupe empagliflozine et 2,4% dans le groupe placebo), les troubles rénaux (1,3% versus 1,2%), l'hypotension (1,6% versus 1,1%) et l'hypoglycémie (1,0% dans chacun des groupes de traitement).

Un cas de gangrène de Fournier (< 0,1%) chez un patient diabétique considéré comme grave, lié au traitement et ayant entrainé l'arrêt du traitement a été rapporté dans le groupe empagliflozine. Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo.

➔ EI graves

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 47,9% dans le groupe empagliflozine et de 51,6% dans le groupe placebo.

[4] Le questionnaire KCCQ est un auto-questionnaire spécifique de l'insuffisance cardiaque. Le score global résumé (KCCQ-OS) mesure les symptômes, les restrictions physiques et sociales, et la qualité de vie au cours des deux semaines précédentes. L'échelle des scores va de 0 à 100 : un haut score représente un meilleur état de santé. Pour le questionnaire KCCQ, une amélioration est considérée comme cliniquement pertinente lorsque celle-ci est ≥ 5 points. Une amélioration ≥ 5 points est considérée comme légère et une amélioration ≥15 points comme modérée ou importante.

➔ EI d'intérêt particulier

– Insuffisance rénale

Des insuffisances rénales aigues ont été rapportées chez 363 patients dans le groupe empagliflozine (12,1%) versus 384 patients (12,8%) dans le groupe placebo. L'insuffisance rénale aigüe a entrainé l'arrêt du traitement chez 39 patients (1,3%) versus 44 (1,5%) patients, respectivement. Au total, 123 (4,1%) insuffisances rénales aigües dans le groupe empagliflozine et 161 (5,4%) dans le groupe placebo ont été considérées comme graves. Parmi les patients ayant une insuffisance rénale aigue, 230 patients (15,7%) dans le groupe empagliflozine et 222 (15,1%) dans le groupe placebo étaient diabétiques.

– Acidocétose

Un total de 4 patients (0,1%) dans le groupe empagliflozine et 5 patients (0,2%) patients dans le groupe placebo ont eu une acidocétose. L'ensemble des patients avaient un diabète de type 2. Cet EI a été grave pour 1 patient (< 0,1%) dans le groupe empagliflozine et 3 patients (0,1%) dans le groupe placebo et a entrainé l'arrêt du traitement pour 1 patient (< 0,1%) du groupe empagliflozine et 2 patients (0,1%) du groupe placebo.

– Amputation des membres inférieurs

Un total de 16 patients (0,5%) a rapporté une amputation des membres inférieurs dans le groupe empagliflozine et de 23 patients (0,8%) dans le groupe placebo pour infection nécrotique et troubles ischémiques. L'amputation des membres inférieurs a entrainé l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,1%) dans le groupe empagliflozine et chez 2 patients (0,1%) dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 15 (1,0%) étaient diabétiques dans le groupe empagliflozine et 21 (1,4%) dans le groupe placebo.

– Atteinte hépatique

Un total de 115 patients (3,8%) a rapporté une atteinte hépatique dans le groupe empagliflozine et de 155 patients (5,2%) dans le groupe placebo au cours de l'étude. Cet EI a été grave pour 32 patients (1,1%) dans le groupe empagliflozine et pour 41 patients (1,4%) dans le groupe placebo et a entrainé l'arrêt du traitement pour 8 patients (0,3%) contre 7 patients (0,2%), respectivement. Parmi les patients ayant eu des troubles hépatiques, 4,2% dans le groupe empagliflozine et 5,6% dans le groupe placebo étaient diabétiques de type 2. Les troubles les plus fréquemment retrouvés ont été une augmentation des GGT et une stéatose hépatique.

– Déplétion volémique et hypotension

Un total de 356 patients (11,9%) a rapporté une déplétion volémique dans le groupe empagliflozine et de 286 patients (9,6%) dans le groupe placebo. Cet EI a été grave pour 67 patients (2,2%) dans du groupe empagliflozine et pour 56 patients (1,9%) du groupe placebo. Le traitement a été arrêté pour 16 patients (0,5%) du groupe empagliflozine et 11 patients (0,4%) du groupe placebo.

Un total de 311 patients (10,4%) a rapporté une hypotension dans le groupe empagliflozine et de 257 patients (8,6%) dans le groupe placebo. L'hypotension a entrainé l'arrêt du traitement pour 15 patients (0,5%) du groupe empagliflozine et 9 patients (0,3%) du groupe placebo. Parmi les patients ayant une hypotension, 9,4% dans le groupe empagliflozine et 8,3% dans le groupe placebo étaient diabétiques.

– Hypoglycémie

La fréquence de survenue d'une hypoglycémie a été de 2,8% pour le groupe empagliflozine et 3,2% dans le groupe placebo. Parmi les patients du groupe empagliflozine, 76 étaient diabétiques de type 1 (2 patients) ou de type 2 (70 patients) ou prédiabétiques (4 patients). Parmi les patients du groupe placebo, 83 étaient diabétiques de type 1 (1 patient) ou de type 2 (82 patients) ou pré-diabétiques (7 patients).

- Infections génitales

La fréquence des infections génitales a été plus élevé dans le groupe empagliflozine (2,2%) que dans le groupe placebo (0,7%). Cet EI a été compliqué pour 8 patients (0,3%) de chaque groupe de traitement. Parmi les patients ayant eu une infection génitale, 2,5% étaient diabétiques dans le groupe empagliflozine et 1,0% dans le groupe placebo.

Les infections les plus retrouvées ont été la vulvo-vaginite mycosique et la balanite fongique.

- Infections du tractus urinaire

La fréquence des infections du tractus urinaire a été plus élevée dans le groupe empagliflozine (9,9%) que dans le groupe placebo (8,1%). Cet EI a été compliqué pour 57 patients (1,9%) du groupe empagliflozine et 45 patients du groupe placebo (1,5%). Parmi les patients ayant eu une infection urinaire, 10,1% étaient diabétiques dans le groupe empagliflozine et 8,9% dans le groupe placebo.

- Fractures osseuses

La fréquence des fractures osseuses a été similaire entre les 2 groupes de traitement : 4,4% dans le groupe empagliflozine versus 4,2% dans le groupe placebo. Parmi elles, 3,9% et 3,8% ont été traumatiques, respectivement.

➔ Décès

Au total, 437 (14,6%) décès ont été rapportés dans le groupe empagliflozine et 445 (14,9%) dans le groupe placebo. Les décès ont été majoritairement d'origine cardiovasculaire : 219 patients (7,3%) dans le groupe empagliflozine versus 244 patients (8,2%) dans le groupe placebo. Dans le groupe empagliflozine, la mort subite représentait 3,4% des décès d'origine cardiovasculaire et l'insuffisance cardiaque 1,3%. Dans le groupe placebo, la mort subite représentait 3,9% des décès d'origine cardiovasculaire et l'insuffisance cardiaque 1,8%.

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement de JARDIANCE (empagliflozine) faisant l'objet de la demande d'accès précoce repose déjà sur une étude de phase III comparative. Aucune autre étude de phase III n'est prévue dans cette même indication.

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans une indication validée par l'AMM (en post-AMM) et en prenant en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge constituée par JARDIANCE (empagliflozine) dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%, premier médicament à avoir démontré une efficacité clinique dans cette indication,
- la démonstration de la supériorité de JARDIANCE (empagliflozine) par rapport au placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critère de jugement principal composite de morbi-mortalité),
- le profil de tolérance conforme à celui attendu pour les gliflozines dans l'insuffisance cardiaque,
- un plan de développement adapté,
- et le besoin médical insuffisamment couvert,

Critères présumant le caractère innovant	☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité et de parcours de soins ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, JARDIANCE (empagliflozine) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante. L'évolution de l'insuffisance cardiaque est marquée notamment par des phases de décompensation aiguë représentant une cause fréquente d'hospitalisation et de mortalité.

- Compte-tenu de l'efficacité limitée des traitements médicamenteux disponibles et du faible niveau de preuve des recommandations actuelles (ESC 2021), il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

- Dès lors que la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

- JARDIANCE (empagliflozine) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40% apportant un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité et de parcours de soins. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté par ailleurs et comble un besoin médical insuffisamment couvert.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de JARDIANCE (empagliflozine) dans l'indication « chez les patients adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40% ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au Collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 14/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 01/06/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Société Française de Cardiologie (SFC)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	**JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé** Boite de 30 (CIP : 34009 278 928 5 1) Boite de 90 (CIP : 34009 586 781 5 8)
Demandeur	BOEHRINGER INGELHEIM
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 03/03/2022 Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	A10BK03

© Haute Autorité de santé – juin 2022