



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 1ER JUIN 2022

empagliflozine
JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis **favorable** au remboursement de JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg pour le traitement de **l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%**.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

D'après les recommandations européennes 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 composite significatif. Aucun bénéfice clinique n'a été formellement démontré par ces traitements sur le critère de jugement composite associant mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

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.

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 européennes¹ 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'HTA et l 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.

Place de JARDIANCE (empagliflozine) dans la stratégie thérapeutique

JARDIANCE (empagliflozine) est une option thérapeutique à privilégier en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG légèrement réduite (41% à 49%) et un traitement de première intention en cas d'insuffisance cardiaque chronique à FEVG préservée (≥ 50%).

► **Recommandations particulières**

Concernant les signaux de tolérance de type acidocétose, infections génitales, amputation des membres inférieurs, gangrène de Fournier, qui ont été observés avec les gliflozines (dont l'empagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, il a été mentionné, dans l'étude *EMPEROR-preserved* réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé :

- des événements d'acidocétose confirmés rapportés chez 1 patient diabétique dans chacun des groupes de traitement,
- des infections génitales rapportées chez 67 patients dans le groupe empagliflozine, dont 37 chez des patients diabétiques, contre 22 patients dans le groupe placebo, dont 14 patients diabétiques. Les formes graves ont été retrouvées chez 8 patients dans les deux groupes de traitement,

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.

- 16 cas d'amputation des membres inférieurs dans le groupe empagliflozine et 23 cas dans le groupe placebo, dont 15 chez des patients diabétiques du groupe empagliflozine et 21 patients du groupe placebo,
- un cas de gangrène de Fournier dans le bras empagliflozine rapporté chez un patient diabétique, contre aucun cas dans le groupe placebo.

Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation des membres inférieurs, d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT-2 de survenue de gangrène de Fournier, la Commission rappelle que l'instauration d'un traitement par JARDIANCE (empagliflozine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2. Dans l'étude *EMPEROR-preserved*, réalisée chez des patients insuffisants cardiaques, 49,1% des patients avaient un diabète de type 2 associé. Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020. Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE (empagliflozine) puis, à intervalles réguliers pendant le traitement (au moins une fois par an), et avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr