

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**19 octobre 2016**

*Date d'examen par la Commission : 8 juin 2016*

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 22 juin 2016  
a fait l'objet d'une audition le 5 octobre 2016.  
L'avis ci-après a été adopté le 19 octobre 2016.*

**empagliflozine****JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé**

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

**JARDIANCE 25 mg, comprimé pelliculé**

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

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM

|                        |   |
|------------------------|---|
| Code ATC               | <b>A10BX12 (antidiabétiques oraux)</b>  |
| Motif de l'examen      | <b>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>  |
| Listes concernées      | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br/>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>   |
| Indications concernées | <p>« <b>JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</b></p> <p><b><u>En monothérapie</u></b><br/>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><b><u>En association</u></b><br/>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. »</p> |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| SMR                                   | <p><b>Important :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>en bithérapie avec la metformine,</b></li> <li>- <b>en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant,</b></li> <li>- <b>en trithérapie avec l'insuline et la metformine.</b></li> </ul> <p><b>Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>en monothérapie,</b></li> <li>- <b>en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant,</b></li> <li>- <b>en bithérapie avec l'insuline.</b></li> </ul>   |
| ASMR                                  | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- 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,</li> </ul> <p>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.</p>  |
| ISP                                   | <p><b>JARDIANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b></p>  |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p><b>En monothérapie :</b> En l'absence de données chez des patients ayant des contre-indications ou une intolérance à la metformine et de données versus les comparateurs actifs recommandés, l'empagliflozine en monothérapie n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques dans cette population.</p> <p><b>En bithérapie :</b> l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants. En l'absence de données cliniques disponibles, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiants.</p> <p><b>En trithérapie,</b> l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.</p> <p><b>En association avec l'insulinothérapie,</b> les spécialités JARDIANCE ne peuvent être recommandées en bithérapie avec l'insuline.</p> <p>Les spécialités JARDIANCE constituent en revanche un moyen supplémentaire en trithérapie, associées à l'insuline et la metformine.</p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |   |
|--|---|
| AMM  | Date initiale : 22 mai 2014 (procédure centralisée) <sup>1</sup><br>Plan de gestion des risques   |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne.<br>Renouvellement non restreint.<br>Médicament sous surveillance renforcée. |
| Classification ATC   | 2016<br>A Voies digestives et métabolisme<br>A10 Médicaments du diabète<br>A10B Antidiabétiques, hors insuline<br>A10BX Autres antidiabétiques, insulines exclues<br>A10BX12 Empagliflozine   |

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite une réévaluation du service médical rendu (SMR) et 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)) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, sur la base des résultats d'une étude de morbidité cardiovasculaire.

Dans son avis du 17 décembre 2014, la Commission a 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 hypoglycémisants ou à l'insuline,
- modéré en bithérapie en association à la metformine, en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide, en trithérapie en association à la metformine et l'insuline, avec une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant un diabète de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlé.

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

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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.

<sup>1</sup> Une variation de type II est en cours d'évaluation à l'EMA pour l'inclusion des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME CV présentée dans le présent avis, avec une modification du libellé d'AMM portant sur l'extension de l'indication dans la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire (dossier soumis en novembre 2015).

En association

En association à d'autres médicaments hypoglycémiants, 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. »

## 04 POSOLOGIE

---

### « Monothérapie et en association

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 hypoglycémiants, y compris l'insuline. 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.

### Populations particulières

#### Patients insuffisants rénaux

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CICr (clairance estimée de la créatinine)  $\geq 60$  ml/min.

L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une CICr  $< 60$  ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la CICr en dessous de 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 CICr chroniquement inférieure à 45 ml/min.

L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients.

#### Patients 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.

#### 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. Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée.

#### 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. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 (DT2) est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment 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.

D'après les recommandations de la HAS de 2013<sup>2</sup>, l'objectif glycémique des patients 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. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

**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>3</sup>, un objectif  $\leq 8\%$  est recommandé.

### **Stratégie médicamenteuse :**

Selon les recommandations de la HAS, 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 (CI), les sulfamides hypoglycémisants. En cas de contre-indications à ces deux molécules, le répaglinide ou les inhibiteurs des alphasglucosidases sont recommandés.

En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10%, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamides hypoglycémisants en 1<sup>ère</sup> intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de CI aux sulfamides hypoglycémisants, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, la metformine peut être associée aux inhibiteurs des alphasglucosidases ou aux inhibiteurs de la DPP-4/gliptines ou au répaglinide.

En cas d'intolérance ou de CI à la metformine, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, une bithérapie par sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphasglucosidases ou sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4 peut être proposée.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie, si l'IMC est  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

---

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

<sup>3</sup> Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont : infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritonculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, accident vasculaire cérébral récent ( $< 6$  mois).

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, une trithérapie telle que l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucohydrolases ou l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4/gliptine peut être proposée.

Lors de l'instauration d'une insulinothérapie, l'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évaluée en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules. Ainsi, le cas échéant, la metformine ou les sulfamides (après adaptation posologique) pourront être poursuivis.

L'empagliflozine, comme les autres inhibiteurs de SGLT-2 (dapagliflozine et canagliflozine), est un moyen thérapeutique supplémentaire en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline<sup>4</sup>.

Selon les recommandations de la HAS<sup>2</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 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.

---

<sup>4</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence JARDIANCE. 17 décembre 2014.

## 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, puis en cas d'échec, glinide, inhibiteur des alphaglucohydrolases intestinales, gliptine, analogue du GLP1 (voie injectable) ou 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 alphaglucohydrolases intestinales, gliptine, analogue du GLP1 ou un 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 : sulfamide hypoglycémiant, inhibiteur des alphaglucohydrolases intestinales, gliptine, analogue du GLP1 ou inhibiteur du transporteur sodium/glucose de type 2 (dapagliflozine ou canagliflozine)).

Les comparateurs sont présentés en annexe de ce document, les autres inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2 figurent dans le tableau 1.

**Tableau 1 : SMR et ASMR des comparateurs de la classe des inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2**

| NOM (DCI)<br><i>Laboratoire</i>  | CPT*<br>identique<br>oui / non | Indication   | Date de l'avis | SMR   | ASMR<br>(Libellé)              | Prise en charge<br>Oui/non |
|--|--------------------------------|--|----------------|---|--------------------------------|----------------------------|
| INVOKANA<br>100 mg,<br>300 mg,<br>comprimé<br><br>(canagliflozine)<br><br><i>Janssen-Cilag</i> | Oui                            | Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :<br><u>En monothérapie</u><br>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.<br><u>En association</u><br>En association à d'autres médicaments hypoglycémiantes incluant l'insuline, lorsque ces | 05/11/2014     | Monothérapie : insuffisant<br>Bithérapie + metformine : important<br>Bithérapie +sulfamide hypoglycémiant ou +insuline : insuffisant<br>Trithérapie +metformine +sulfamide hypoglycémiant : important<br>Trithérapie +metformine +insuline : modéré | ASMR V dans la prise en charge | Non                        |

| NOM (DCI)<br>Laboratoire   | CPT*<br>identique<br>oui / non | Indication  | Date de l'avis   | SMR  | ASMR (Libellé)                 | Prise en charge<br>Oui/non |
|--|--------------------------------|---|--|--|--------------------------------|----------------------------|
|  |                                | derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.  |  |  |                                |                            |
| FORXIGA 10 mg, comprimé<br><br>(dapagliflozine)<br><br>AstraZeneca | Oui                            | Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en :<br><u>Monothérapie</u><br>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.<br><u>Association thérapeutique</u><br>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<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>07/10/2015 | Monothérapie : insuffisant<br>Bithérapie + insuline : insuffisant.<br>Bithérapie +metformine ou +sulfamide hypoglycémiant: modéré<br>Trithérapie +insuline +metformine : modéré<br>Bithérapie + metformine : modéré<br>Trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant : modéré<br>Trithérapie + metformine + sitagliptine : insuffisant | ASMR V dans la prise en charge | Non                        |

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau figurant en annexe sont cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays        | Prise en charge                                 |  |
|-------------|---|--|
|             | Oui /Non/Evaluation en cours ou changement acté | Périmètres (indications) et condition(s) particulières   |
| Allemagne   | Oui <sup>5</sup>                                |  |
| Belgique    | Oui   | En bithérapie en association à la metformine ou en association à un sulfamide ou au répaglinide en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine.<br>En trithérapie en association à la metformine + pioglitazone ou metformine + sulfamide ou à l'insuline + antidiabétique oral.   |
| Espagne     | Oui   | En monothérapie, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine et aux sulfamides.<br>En bithérapie en association à la metformine en cas de contre-indication ou d'intolérance aux sulfamides.<br>En trithérapie en association à metformine + sulfamide lorsqu'un traitement par insuline est insuffisant.<br>En association à l'insuline (avec ou sans metformine).   |
| Italie      | Oui   | Prescription limitée aux spécialistes à l'hôpital.<br>En monothérapie chez les patients intolérants à la metformine et pour lesquels l'utilisation d'autres hypoglycémifiants n'est pas appropriée ou est contre-indiquée.<br>En bithérapie en association à la metformine lorsque l'utilisation d'autres hypoglycémifiants n'est pas appropriée ou est contre-indiquée.<br>En association à l'insuline (avec ou sans metformine). |
| Pays Bas    | Oui   | En bithérapie en association à la metformine<br>En trithérapie en association à metformine + sulfamide.  |
| Royaume-Uni | Oui   | Non remboursé en monothérapie.   |
| Suisse      | Oui   | Empagliflozine 10 mg uniquement.<br>Remboursé à 100% en monothérapie ou en association à la metformine, à un sulfamide ou à l'insuline.  |
| Canada      | Oui   | En trithérapie en association à la metformine + sulfamide, lorsque ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez des patients pour lesquels l'insuline n'est pas envisageable   |
| Japon       | Oui   | -  |

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

|  |  |
|--|--|
| <b>Date de l'avis</b><br>(motif de la demande) | 17 décembre 2014<br>(inscription)  |
| <b>Indication</b>                              | JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : |

<sup>5</sup> Le GBA a conclu à un bénéfice additionnel majeur pour la population de l'étude EMPA-REG OUTCOME (patients DT2 à haut risque cardiovasculaire) et n'a attribué aucun bénéfice additionnel dans la population des DT2 non à haut risque cardiovasculaire.

|                          |   |
|--------------------------|---|
|                          | <p>En monothérapie<br/>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>En association<br/>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.</p>  |
| <b>SMR</b><br>(libellé)  | <p><b>Monothérapie</b> : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale</p> <p><b>Bithérapie</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>avec la metformine</b> : Modéré</li> <li>- <b>avec un sulfamide</b> : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale</li> <li>- <b>avec l'insuline</b> : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale</li> </ul> <p><b>Trithérapie</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant</b> : Modéré</li> <li>- <b>avec l'insuline et la metformine</b> : Modéré</li> </ul>   |
| <b>ASMR</b><br>(libellé) | <p><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></p> <p>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.</p> <p><b>Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline :</b></p> <p>Sans objet.</p> |
| <b>Etudes demandées</b>  | -   |

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 09.1 Efficacité

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<sup>6,7</sup> (cf chapitre 9.2.1).

<sup>6</sup> Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. NEJM 2015; 373: 2117-28.

<sup>7</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.

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Données issues des études cliniques

#### 9.2.1.1 Etude de morbi-mortalité cardiovasculaire versus placebo

|                                 | Etude EMPA-REG OUTCOME <sup>6,7</sup>  |
|---------------------------------|--|
| Type de l'étude                 | Etude de Phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée et en groupes parallèles.   |
| Objectifs de l'étude            | L'objectif principal était d'évaluer, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) non contrôlés et à haut risque cardiovasculaire, la non infériorité (au seuil de 1,3) de l'empagliflozine (tous dosages) versus placebo - en association à un traitement antidiabétique standard - sur la survenue à long terme d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P-MACE <sup>8</sup> : décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel), infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux), AVC non mortel. Si la non infériorité de l'empagliflozine était établie sur le critère principal et pour le critère secondaire majeur (4P-MACE), la supériorité était testée sur le critère principal et le critère secondaire majeur.  |
| Méthode                         |  |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"><li>- Diagnostic de diabète de type 2,</li><li>- Hommes et femmes âgés <math>\geq 18</math> ans (<math>\geq 20</math> ans au Japon; <math>\geq 18</math> et <math>\leq 65</math> ans en Inde),</li><li>- Indice de masse corporelle (IMC) <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup>,</li><li>- Suivant un régime alimentaire adapté et pratiquant une activité physique, recevant ou non un traitement antidiabétique quel qu'il soit (sans pioglitazone au Japon). Le traitement antidiabétique devait rester inchangé 12 semaines avant la randomisation. Si le patient était traité par insuline, la dose totale quotidienne d'insuline ne devait pas avoir été modifiée de plus de 10% dans les 12 semaines avant la randomisation, exceptée en cas de nécessité médicale.</li><li>- <math>7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,0\%</math> à la sélection pour les patients traités par un (des) antidiabétique(s) <u>ou</u> <math>7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9,0\%</math> à la sélection pour les patients naïfs de tout traitement antidiabétique,</li><li>- Débit de filtration glomérulaire (DFGe) <math>\geq 30</math> ml/mn/1,73m<sup>2</sup></li><li>- Les patients devaient être à « haut risque cardiovasculaire » défini selon la présence d'au moins un des événements suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>- antécédent confirmé d'infarctus du myocarde (IM) <math>&gt;2</math> mois avant le consentement éclairé,</li><li>- preuve documentée de maladie coronarienne au niveau de 2 artères coronaires majeures ou plus, telle que :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ la présence d'une sténose significative correspondant à un rétrécissement luminal <math>\geq 50\%</math> au cours de l'angiographie (coronaire ou tomодensitométrie),</li><li>▪ la revascularisation antérieure (angioplastie coronaire percutanée transluminale <math>\pm</math> stent ou pontage) <math>&gt; 2</math> mois avant le consentement éclairé,</li><li>▪ Association d'un antécédent de revascularisation dans une artère coronaire majeure et une sténose significative (rétrécissement luminal <math>\geq 50\%</math>) dans une autre artère coronaire majeure.</li></ul></li><li>- preuve de maladie coronarienne au niveau d'une seule artère avec sténose significative (<math>&gt;50\%</math>), et soit :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ un test d'effort positif,</li><li>▪ ou une précédente hospitalisation pour angor instable dans les 12 mois</li></ul></li></ul></li></ul> |

<sup>8</sup> 3 points Major Adverse Cardiac Events

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>précédents la sélection,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dernier épisode d'angor instable &gt; 2 mois avant le consentement éclairé avec une preuve confirmée de maladie coronarienne quel que soit le nombre d'artère(s) atteinte(s),</li> <li>- antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique &gt; 2 mois avant le consentement éclairé,</li> <li>- présence documentée d'une atteinte artérielle périphérique (symptomatique ou non) telle que : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ une précédente angioplastie des membres, une pose de stent ou un pontage</li> <li>▪ ou une amputation d'un membre ou d'un pied en raison d'une insuffisance circulatoire,</li> <li>▪ ou une image angiographique montrant une sténose artérielle périphérique significative (&gt;50%) dans au moins un membre ; ou preuve non mesurée de manière invasive de sténose artérielle périphérique significative (&gt;50% ou hémodynamiquement significative) dans au moins un membre, ou un indice brachial de la cheville &lt; 0,9.</li> </ul> </li> </ul>  |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperglycémie avec taux de glucose &gt; 2,40 g/l (&gt; 13,3 mmol/L) après une nuit de jeûne, durant la phase de run-in avec placebo et confirmée par une seconde mesure (non réalisée le même jour),</li> <li>- Syndrome coronarien aigu, AVC, ou accident ischémique transitoire (AIT) survenu dans les 2 mois avant le consentement éclairé,</li> <li>- Indication de chirurgie cardiaque, ou une angioplastie, programmée dans les 3 mois à venir,</li> <li>- Débit de filtration glomérulaire estimé (&lt;30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (insuffisance rénale sévère),</li> <li>- Antécédent de cancer (hormis carcinome basocellulaire) et/ou traitement anticancéreux dans les 5 dernières années,</li> <li>- Contre-indication au traitement des comorbidités associées selon le RCP des médicaments.</li> </ul>   |
| Déroulement de l'étude               | <p>Une visite de sélection suivie d'une période de run-in avec placebo de 2 semaines permettait de sélectionner les patients avant la randomisation. Les patients sélectionnés étaient randomisés<sup>9</sup> selon un ratio 1 :1 :1 dans l'un des 3 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement standard (placebo) ;</li> <li>• empagliflozine 10 mg per os 1 fois/jour + traitement standard ;</li> <li>• empagliflozine 25 mg per os 1 fois/jour + traitement standard.</li> </ul> <p>Le placebo et l'empagliflozine étaient administrés en association aux traitements antidiabétiques standards (pour les patients déjà sous traitement antidiabétique), et aux traitements bien conduits de l'hypertension et/ou de l'hypercholestérolémie :</p> <p>Après randomisation, le traitement antidiabétique standard ne pouvait pas être modifié pendant les 12 premières semaines de traitement, sauf pour raison médicale. A partir de la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, le traitement antidiabétique concomitant pouvait être modifié selon la décision de l'investigateur pour atteindre les objectifs requis par les recommandations en vigueur dans chaque pays. Les traitements des comorbidités (antihypertenseurs et hypolipémiants) pouvaient être modifiés si besoin pendant toute la durée de l'étude.</p> <p>Une période de suivi de 30 jours post-traitement était prévue.</p> |
| Critère de jugement principal        | <p>Délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P-MACE :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel),</li> </ul>   |

<sup>9</sup> Les critères de stratification étaient le taux d'HbA1c (<8,5% ou ≥8,5% à la sélection), l'IMC (<30 ou ≥30 kg/m<sup>2</sup> à la randomisation), la région géographique (Amérique du Nord, Amérique latine, Europe, Afrique, Asie), la fonction rénale à la sélection : fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min) ou insuffisance rénale légère (60 mL/min ≤ DFGe ≤ 89 mL/min) ou insuffisance rénale modérée (30 mL/min ≤ DFGe ≤ 59 mL/min).

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux),</li> <li>- AVC non mortel.</li> </ul> <p>Confirmation centralisée et en aveugle par un comité externe indépendant. Les patients sans événement étaient censurés à la date de fin d'observation individuelle.</p>  |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <p>Critère secondaire majeur : délai jusqu'à survenue d'un des 4 événements cardiaques majeurs (confirmés par le comité externe indépendant) composant le critère composite 4P-MACE (4 points Major Adverse Cardiac Events) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel),</li> <li>- infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux),</li> <li>- AVC non mortel,</li> <li>- hospitalisation pour angor instable.</li> </ul> <p>Les patients sans événement étaient censurés à la date de fin d'observation individuelle.</p> <p>D'autres critères cardiovasculaires étaient prévus au protocole incluant la survenue et le délai jusqu'à survenue des événements relatifs à la mortalité cardiovasculaire, à la mortalité toutes causes, aux infarctus du myocarde, aux événements cérébrovasculaires ou relatifs à une insuffisance cardiaque.</p>  |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires     | <p>Environ 14 000 patients ont été sélectionnés afin d'assurer la randomisation de 7 000 patients dans l'un des 3 groupes de l'étude.</p> <p>Un minimum de 691 événements confirmés pour le critère principal 3P-MACE était requis pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- déterminer la non-infériorité de l'empagliflozine (doses groupées) en association aux traitements antidiabétiques standards en comparaison aux traitements antidiabétiques sans empagliflozine (+ placebo) avec une puissance de 90%, un risque alpha de 0,025 (test unilatéral) et une marge de non infériorité de 1,3 pour le HR,</li> <li>- détecter la supériorité de l'empagliflozine (doses groupées) en association aux traitements antidiabétiques standards par rapport aux traitements antidiabétiques (+ placebo), avec une puissance de 80% et un HR de 0,785, correspondant à une réduction du risque de 3P-MACE de 21,5% en faveur de l'empagliflozine.</li> </ul> <p>L'étude devait durer jusqu'à ce que les 691 événements pour le critère principal soient survenus. Sur cette base, la durée de l'essai avait été estimée entre 6 et 8 ans, avec une durée moyenne de traitement par patient comprise entre 2 et 5 ans.</p>   |
| Analyse statistique                        | <p>L'objectif principal était de déterminer la non-infériorité sur le critère principal des 2 doses groupées d'empagliflozine en association aux traitements antidiabétiques standards en comparaison aux traitements antidiabétiques standards (placebo).</p> <p>Une approche hiérarchique en 4 étapes était prévue pour le critère principal et le critère secondaire majeur :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Non-infériorité du critère principal : la non-infériorité des 2 doses groupées d'empagliflozine versus placebo était testée sur le critère principal (3P-MACE) sur la base d'un test unilatéral. Si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95,02% (IC 95,02%) du Hasard Ratio [HR] entre les bras était &lt;1,3, alors la non-infériorité était établie.</li> <li>2. Non-infériorité du critère secondaire majeur : si la non-infériorité était établie pour le critère principal, la non-infériorité des 2 doses groupées versus placebo était testée sur le critère secondaire majeur (4P-MACE) selon la même procédure que pour le critère principal (marge de non infériorité : &lt;1,3).</li> <li>3. Supériorité du critère principal : si la non-infériorité du critère secondaire majeur était atteinte, alors la séquence hiérarchique se poursuivait pour évaluer la supériorité des 2 doses groupées d'empagliflozine versus placebo sur le critère principal 3P-MACE : la supériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance du HR entre les bras était &lt;1.</li> <li>4. Supériorité du critère secondaire majeur : si la supériorité était atteinte pour le critère principal, la supériorité du critère secondaire majeur (4P-MACE) des 2 doses groupées d'empagliflozine versus placebo était testée selon la même procédure que pour le critère principal (supériorité si borne supérieure &lt;1).</li> </ol> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Un modèle de Cox à risques proportionnels a été utilisé pour le critère principal (3P-MACE), ainsi que pour le critère secondaire majeur (4P-MACE). Les courbes de Kaplan-Meier ont également été reportées.</p> <p>L'analyse principale de l'ensemble des critères de jugement (à l'exception des critères efficacité), a été réalisée sur la population traitée (treated set « TS ») correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>Une analyse de sensibilité du critère principal était prévue sur la population OS (On treatment set), correspondant aux patients ayant reçu le traitement pendant au moins 30 jours (en cumulatif), et sur la population per protocole (PPS ; per protocol set) correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ne présentant aucune déviation majeure au protocole.</p> |
|--|---|

### Résultats :

Un total de 11 531 patients a été sélectionné et 7 028 patients ont été randomisés, dont 7 020 ont été traités (Population TS) :

- 2 333 patients dans le groupe placebo,
- 2 345 patients dans le groupe Empagliflozine 10 mg,
- 2 342 patients dans le groupe Empagliflozine 25 mg.

**Tableau 2 : Populations d'analyses**

| Population                 | Placebo       | EMPA 10 mg    | EMPA 25 mg    | EMPA tous dosages |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| Randomisés                 | 2 337         | 2 347         | 2 344         | 4 691             |
| TS, n (%*)                 | 2 333 (99,8)  | 2 345 (99,9)  | 2 342 (99,9)  | 4 687 (99,9)      |
| FAS <sup>a</sup> , n (%**) | 2 333 (100,0) | 2 344 (100,0) | 2 341 (100,0) | 4 685 (100,0)     |
| PPS <sup>a</sup> , n (%**) | 2 316 (99,3)  | 2 332 (99,4)  | 2 322 (99,1)  | 4 654 (99,3)      |
| OS <sup>b</sup> , n (%**)  | 2 308 (98,9)  | 2 306 (98,3)  | 2 301 (98,2)  | 4 607 (98,3)      |

TS : treated set ; FAS : full analysis set ; PPS : per protocol set ; OS : on treatment set

\*% des patients randomisés ; \*\* % des patients traités (Population TS)

<sup>a</sup> pour les analyses de sensibilité du critère principal ; <sup>b</sup> pour l'analyse des autres critères d'efficacité (variation HbA1c, poids...)

Parmi les 7 020 patients traités, 97% (n=6809 ; 2266+2264+2279) ont terminé l'étude et 211 patients (3% ; 67+81+63) sont sortis de l'étude prématurément. Pour ces patients l'évaluation du critère 3P-MACE n'est pas disponible sur toute la durée de l'étude. Toutefois le statut vital des patients était connu à la fin de l'étude pour tous les patients, excepté pour 53 d'entre eux (0,8%).

La durée médiane d'exposition au traitement (incluant les périodes d'arrêt temporaire) était de 2,57 ans dans le groupe placebo versus 2,61 ans dans les deux groupes empagliflozine.

La proportion de patients ayant prématurément arrêté le traitement était supérieure dans le groupe placebo en comparaison aux groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg, motivé le plus fréquemment par la survenue d'un événement indésirable (cf tableau 3).

**Tableau 3 : Raisons d'arrêt prématuré de traitement (Population TS)**

| N patients (%)                             | Placebo       | EMPA 10 mg    | EMPA 25 mg    | EMPA tous dosages |
|--|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| Traités                                    | 2 333 (100,0) | 2 345 (100,0) | 2 342 (100,0) | 4 687 (100,0)     |
| Arrêt prématuré de traitement              | 683 (29,3)    | 555 (23,7)    | 542 (23,1)    | 1 097 (23,4)      |
| EI   | 303 (13,0)    | 267 (11,4)    | 273 (11,7)    | 540 (11,5)        |
| Refus de continuer le traitement ; hors EI | 172 (7,4)     | 118 (5,0)     | 122 (5,2)     | 240 (5,1)         |
| Non observant                              | 15 (0,6)      | 15 (0,6)      | 12 (0,5)      | 27 (0,6)          |

| N patients (%)        | Placebo   | EMPA 10 mg | EMPA 25 mg | EMPA tous dosages |
|-----------------------|-----------|------------|------------|-------------------|
| Perdu de vue          | 15 (0,6)  | 9 (0,4)    | 6 (0,3)    | 15 (0,3)          |
| Absence d'efficacité* | 11 (0,5)  | 1 (<0,1)   | 0          | 1 (<0,1)          |
| Autre                 | 162 (6,9) | 142 (6,1)  | 125 (5,3)  | 267 (5,7)         |
| Raisons manquantes    | 5 (0,2)   | 3 (0,1)    | 4 (0,2)    | 7 (0,1)           |

\*Hyperglycémie au-dessus du niveau défini au protocole malgré une intensification du traitement hypoglycémiant.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes de traitement.

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients à la randomisation (Population TS)**

|  | Placebo<br>(n=2333) | EMPA<br>10 mg<br>(n=2345) | EMPA<br>25 mg<br>(n=2342) | EMPA tous<br>dosages<br>(n=4687) |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| <b>Caractéristiques démographiques, n (%)</b>    |                     |                           |                           |                                  |
| Age, ans   | 63,2 (8,8)          | 63,0 (8,6)                | 63,2 (8,6)                | 63,1 (8,6)                       |
| Hommes   | 1680 (72,0)         | 1653 (70,5)               | 1683 (71,9)               | 3336 (71,2)                      |
| <b>Caractéristiques cardiovasculaires, n (%)</b> |                     |                           |                           |                                  |
| Risque CV quel qu'il soit                        | 2307 (98,9)         | 2333 (99,5)               | 2324 (99,2)               | 4657 (99,4)                      |
| Maladie coronarienne artérielle                  | 1763 (75,6)         | 1782 (76,0)               | 1763 (75,3)               | 3545 (75,6)                      |
| AVC ischémique ou hémorragique                   | 553 (23,7)          | 535 (22,8)                | 549 (23,4)                | 1084 (23,1)                      |
| Atteinte artérielle périphérique                 | 479 (20,5)          | 465 (19,8)                | 517 (22,1)                | 982 (21,0)                       |
| <b>Antécédents médicaux, n (%)</b>               |                     |                           |                           |                                  |
| Hypertension                                     | 2153 (92,3)         | 2134 (91,0)               | 2132 (91,0)               | 4266 (91,0)                      |
| Neuropathie diabétique                           | 727 (31,2)          | 735 (31,3)                | 735 (31,4)                | 1470 (31,4)                      |
| Rétinopathie diabétique                          | 523 (22,4)          | 521 (22,2)                | 502 (21,4)                | 1023 (21,8)                      |
| Néphropathie diabétique                          | 467 (20,0)          | 444 (18,9)                | 460 (19,6)                | 904 (19,3)                       |
| Infection du tractus urinaire                    | 130 (5,6)           | 161 (6,9)                 | 155 (6,6)                 | 316 (6,7)                        |
| Pied diabétique                                  | 145 (6,2)           | 127 (5,4)                 | 136 (5,8)                 | 263 (5,6)                        |
| Infection génitale                               | 43 (1,8)            | 36 (1,5)                  | 34 (1,5)                  | 70 (1,5)                         |
| <b>Principales comorbidités, n (%)</b>           |                     |                           |                           |                                  |
| Dyslipidémie                                     | 694 (29,7)          | 702 (29,9)                | 675 (28,8)                | 1377 (29,4)                      |
| Hyperlipidémie                                   | 647 (27,7)          | 623 (26,6)                | 684 (29,2)                | 1307 (27,9)                      |
| Obésité  | 399 (17,1)          | 349 (14,9)                | 359 (15,3)                | 708 (15,1)                       |
| Hypercholestérolémie                             | 359 (15,4)          | 377 (16,1)                | 341 (14,6)                | 718 (15,3)                       |
| <b>Autres caractéristiques, n (%)</b>            |                     |                           |                           |                                  |
| HbA1c, %   | 8,08 (0,84)         | 8,07 (0,86)               | 8,06 (0,84)               | 8,07 (0,85)                      |
| IMC, kg/m <sup>2</sup>                           | 30,7 (5,2)          | 30,6 (5,2)                | 30,6 (5,3)                | 30,60 (5,27)                     |
| Poids, kg  | 86,6 (19,1)         | 85,9 (18,8)               | 86,5 (19,0)               | 86,20 (18,88)                    |
| DFGe, mL/min/1,73m <sup>2</sup> (DS)             | 73,8 (21,1)         | 74,3 (21,8)               | 74,0 (21,4)               | 74,2 (21,6)                      |
| ≥90  | 488 (20,9)          | 519 (22,1)                | 531 (22,7)                | 1050 (22,4)                      |
| 60 à <90   | 1238 (53,1)         | 1221 (52,1)               | 1202 (51,3)               | 2423 (51,7)                      |
| < 60   | 607 (26,0)          | 605 (25,8)                | 607 (25,9)                | 1212 (25,9)                      |

|  | Placebo<br>(n=2333) | EMPA<br>10 mg<br>(n=2345) | EMPA<br>25 mg<br>(n=2342) | EMPA tous<br>dosages<br>(n=4687) |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| PAS, mmHg (DS)                                     | 135,8 (17,2)        | 134,9 (16,8)              | 135,6 (17,0)              | 135,3 (16,9)                     |
| PAD, mmHg (DS)                                     | 76,8 (10,1)         | 76,6 (9,8)                | 76,6 (9,7)                | 76,6 (9,7)                       |
| <b>Traitements antidiabétiques associés, n (%)</b> |                     |                           |                           |                                  |
| Traitement antidiabétique concomitant              |                     |                           |                           |                                  |
| Metformine (MET)                                   | 1734 (74,3)         | 1729 (73,7)               | 1730 (73,9)               | 3459 (73,8)                      |
| Sulphonylurée (SU)                                 | 992 (42,5)          | 985 (42,0)                | 1029 (43,9)               | 2014 (43,0)                      |
| Thiazolidinedione                                  | 101 (4,3)           | 96 (4,1)                  | 102 (4,4)                 | 198 (4,2)                        |
| Insuline   | 1135 (48,6)         | 1132 (48,3)               | 1120 (47,8)               | 2252 (48,0)                      |
| Monothérapie                                       | 691 (29,6)          | 704 (30,0)                | 676 (28,9)                | 1380 (29,4)                      |
| Insuline seule                                     | 326 (14,0)          | 317 (13,5)                | 309 (13,2)                | 626 (13,4)                       |
| MET seule  | 234 (10,0)          | 264 (11,3)                | 242 (10,3)                | 506 (10,8)                       |
| Bithérapie   | 1148 (49,2)         | 1110 (47,3)               | 1149 (49,1)               | 2259 (48,2)                      |
| MET + insuline                                     | 506 (21,7)          | 448 (19,1)                | 464 (19,8)                | 912 (19,5)                       |
| MET + SU   | 461 (19,8)          | 443 (18,9)                | 480 (20,5)                | 923 (19,7)                       |
| Trithérapie  | 387 (16,6)          | 419 (17,9)                | 411 (17,5)                | 830 (17,7)                       |
| MET + SU + insuline                                | 123 (5,3)           | 149 (6,4)                 | 146 (6,2)                 | 295 (6,3)                        |
| > 4 antidiabétiques                                | 71 (3,0)            | 66 (2,8)                  | 59 (2,5)                  | 125 (2,7)                        |
| <b>Autres traitements associés, n (%)</b>          |                     |                           |                           |                                  |
| Antihypertenseurs, n (%)                           | 2221 (95,2)         | 2227 (95,0)               | 2219 (94,7)               | 4446 (94,9)                      |
| Antiagrégants, n (%)                               | 2090 (89,6)         | 2098 (89,5)               | 2064 (88,1)               | 4162 (88,8)                      |
| Hypolipémiants, n (%)                              | 1864 (79,9)         | 1926 (82,1)               | 1894 (80,9)               | 3820 (81,5)                      |

DS : déviation standard, PAS: pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, MET : metformine, SU : sulphonylurée.

Davantage de patients du groupe placebo (31,5%) par rapport au groupe Empagliflozine tous dosages (19,5%) ont nécessité l'introduction d'au moins un antidiabétique après la randomisation. Il s'agissait le plus souvent de l'insuline (placebo 11,5%, empagliflozine 5,8%), puis inhibiteurs de DDP4 (8,3% versus 5,6%), sulphonylurée (7,0% versus 3,8%) et metformine (4,8% versus 3,7%).

La présentation des résultats ci-après suit l'approche hiérarchique en 4 étapes prévue au protocole, à savoir :

- 1) Non-infériorité du critère principal,
- 2) Non-infériorité du critère secondaire majeur,
- 3) Supériorité du critère principal,
- 4) Supériorité du critère secondaire majeur.

### **Critère de jugement principal 3P-MACE (non infériorité)**

Un total de 772 patients a présenté un événement cardiovasculaire relatif au critère principal composite 3P-MACE<sup>10</sup> dont 490 (10,5%) dans le groupe empagliflozine tous dosages versus 282 (12,1%) dans le groupe placebo.

<sup>10</sup> Décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel, infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux), AVC non mortel.

**Tableau 5 : Critère principal 3P-MACE (Population TS)**

|   | Placebo       | EMPA tous dosages |
|---|---------------|-------------------|
| N (100%)                                  | 2 333         | 4 687             |
| Patients avec événement, N (%)            | 282 (12,1)    | 490 (10,5)        |
| Taux d'incidence pour 1000 patients-année | 43,9          | 37,4              |
| HR versus placebo                         | 0,86          |                   |
| IC 95,02%                                 | [0,74 ; 0,99] |                   |
| IC 95%                                    | [0,74 ; 0,99] |                   |
| p pour HR $\geq$ 1,3 (unilatéral)         | <0,0001       |                   |
| p pour HR $\geq$ 1,0 (unilatéral)         | 0,0191        |                   |
| p pour HR =1,0 (bilatéral)                | 0,0382        |                   |

La borne supérieure de l'IC 95,02% <1,3 établissait la non-infériorité.

Les résultats observés sur l'analyse de la population PP étaient concordants avec ceux de l'analyse principale sur la population TS avec un HR de 0,86 ; IC 95,02% [0,75 ; 1,00] ; p<0,0001 pour la non infériorité.

#### **Critère de jugement secondaire majeur 4P-MACE (non infériorité)**

Un total de 932 patients a présenté un événement cardiovasculaire relatif au critère composite 4P-MACE<sup>11</sup>, dont 599 (12,8%) dans le groupe empagliflozine tous dosages versus 333 (14,3%) dans le groupe placebo. La borne supérieure de l'IC 95,02% <1,3 établissait la non-infériorité.

**Tableau 6 : Critère de jugement secondaire 4P-MACE (Population TS)**

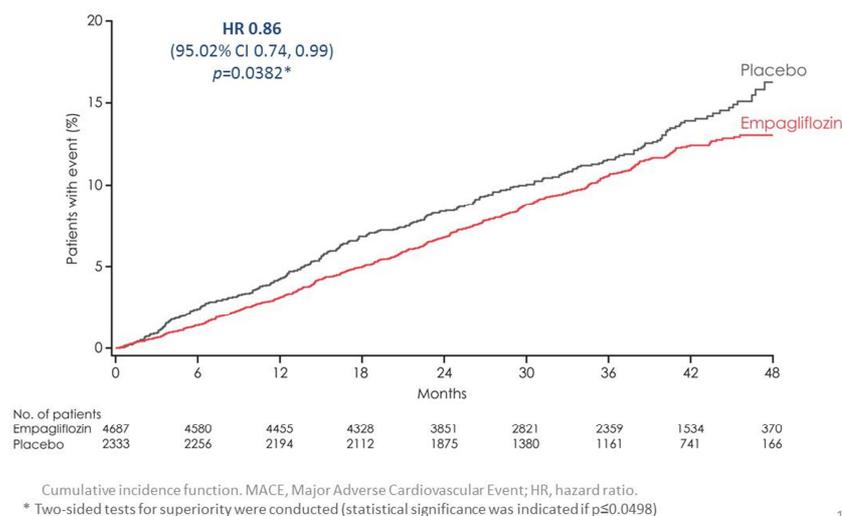
|   | Placebo       | EMPA tous dosages |
|---|---------------|-------------------|
| N (100%)                                  | 2 333         | 4 687             |
| Patients avec événement, N (%)            | 333 (14,3)    | 599 (12,8)        |
| Taux d'incidence pour 1000 patients-année | 52,5          | 46,4              |
| HR vs. placebo                            | 0,89          |                   |
| IC 95,02%                                 | [0,78 ; 1,01] |                   |
| IC 95%                                    | [0,78 ; 1,01] |                   |
| p pour HR $\geq$ 1,3 (unilatéral)         | <0,0001       |                   |
| p pour HR $\geq$ 1,0 (unilatéral)         | 0,0397        |                   |
| p pour HR =1,0 (bilatéral)                | 0,0795        |                   |

#### **Critère de jugement principal 3P-MACE (supériorité)**

La borne supérieure de l'IC 95,02% du HR entre le groupe empagliflozine tous dosages en comparaison au placebo <1 démontrait la supériorité (p bilatéral = 0,0382).

<sup>11</sup> Décès cardiovasculaire (incluant AVC mortel et infarctus du myocarde mortel), infarctus du myocarde non mortel (excluant les infarctus du myocarde silencieux), AVC non mortel, hospitalisation pour angor instable.

**Figure 1 : Critère principal 3P-MACE (Population TS)**



18

La réduction statistiquement significative du critère de jugement principal le 3P-MACE reposait principalement sur un nombre de décès cardiovasculaires moins important dans le groupe empagliflozine tous dosages en comparaison au groupe placebo (HR 0,62 (IC95% [0,49 ; 0,77] <0,0001) (cf tableau 7).

**Tableau 7: Evénements du critère composite 3P-MACE [critère principal] (Population TS)**

|                                       | Placebo    | EMPA tous dosages |
|---------------------------------------|------------|-------------------|
| <b>N</b>                              | 2 333      | 4 687             |
| <b>Patients avec événement, n (%)</b> | 282 (12,1) | 490 (10,5)        |
| Décès cardiovasculaires, n (%)        | 107 (4,6)  | 143 (3,1)         |
| IM non mortel n (%)                   | 120 (5,1)  | 208 (4,4)         |
| AVC non mortel, n (%)                 | 55 (2,4)   | 142 (3,0)         |

**Critère de jugement secondaire majeur 4P-MACE (supériorité)**

La borne supérieure de l'IC 95,02% du HR entre les 2 doses d'empagliflozine en comparaison au placebo étant >1, la supériorité n'a pas été démontrée, avec un HR de 0,89 IC95,02% [0,78 ;1,01], NS. Les événements survenus sont détaillés tableau 8.

**Tableau 8 : Evénements composant le critère 4P-MACE (Population TS)**

|                                       | Placebo    | EMPA tous dosages |
|---------------------------------------|------------|-------------------|
| <b>N</b>                              | 2 333      | 4 687             |
| <b>Patients avec événement, n (%)</b> | 333 (14,3) | 599 (12,8)        |
| Décès cardiovasculaires, n (%)        | 104 (4,5)  | 142 (3,0)         |
| IM non mortel, n (%)                  | 116 (5,0)  | 200 (3,0)         |
| AVC non mortel, n (%)                 | 55 (2,4)   | 140 (3,0)         |
| Hospitalisation pour angor instable   | 61 (2,6)   | 120 (2,6)         |

**Critères de jugement secondaires**

Dans une population de patients DT2 à haut risque cardiovasculaire, les résultats sur les critères de jugement secondaires étaient en faveur du groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo concernant :

- le risque de mortalité cardiovasculaire avec un HR de 0,62 ; IC95% [0,49 ; 0,77] p<0,0001.
- le risque de mortalité toutes causes avec un HR de 0,68 ; IC95% [0,57 ; 0,82] p<0,0001.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur les décès non cardiovasculaires entre l'empagliflozine et le placebo avec un HR de 0,84 IC95% [0,60 ; 1,16] NS.

**Tableau 9 : Mortalité (Population TS)**

|                                       | Placebo<br>N=2333 | EMPA tous dosages<br>N=4687 |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Mortalité cardiovasculaire, n (%)     |                   | 172 (3,7)                   |
| [incidence/1000 années]               | 137 (5,9)         | [12,4]                      |
| HR vs. placebo [IC95%]                | [20,2]            | 0,62 [0,49 ; 0,77]          |
| P                                     |                   | <0,0001                     |
| Mortalité toutes causes, n (%)        |                   | 269 (5,7)                   |
| [incidence/1000 années]               | 194 (8,3)         | [19,4]                      |
| HR vs. placebo [IC95%]                | [28,6]            | 0,68 [0,57 ; 0,82]          |
| P                                     |                   | <0,0001                     |
| Mortalité non cardiovasculaire, n (%) |                   | 97 (2,1)                    |
| [incidence/1000 années]               | 57 (2,4)          | [7,0]                       |
| HR vs. placebo [IC95%]                | [8,4]             | 0,84 [0,60 ; 1,16]          |
| P                                     |                   | NS                          |

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes en termes d'infarctus du myocarde (mortels ou non) (HR de 0,87 [0,70 ; 1,09], NS), d'infarctus du myocarde non mortels (HR de 0,87 [0,70 ; 1,09], NS), d'hospitalisation pour angor instable (HR de 0,99 [0,74 ; 1,34], NS), de procédures de revascularisation coronaire (HR de 0,86 [0,72 ; 1,04], NS), d'événements cérébro-vasculaires (AVC et AIT) (HR de 1,18 [0,89 ; 1,56], NS).

**Critères de jugement secondaires d'efficacité : variation du taux d'HbA1c**

Les variations du taux de HbA1c par rapport à l'inclusion figurent dans le tableau ci-après.

**Tableau 10 : variation du taux d'HbA1c à la semaine 12 et 94 (Population FAS)**

|  | Empagliflozine 10 mg                        | Empagliflozine 25 mg                        | Placebo       |
|--|---|---|---------------|
| <b>Semaine 12</b>  |   |   |               |
| Nombre de patients analysés                              | N=2006                                      | N=1998                                      | N=1982        |
| Variation du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion (SE) | -0,63% (0,02)                               | -0,70% (0,02)                               | -0,10% (0,02) |
| Différence ajustée par rapport au placebo                | -0,54%<br>IC95% [-0,58 ; -0,49]<br>p<0,0001 | -0,60%<br>IC95% [-0,64 ; -0,55]<br>p<0,0001 |               |
| <b>Semaine 94</b>  |   |   |               |
| Nombre de patients analysés                              | N=1020                                      | N=1029                                      | N=713         |
| Variation du taux d'HbA1c par rapport à l'inclusion (SE) | -0,44% (0,03)                               | -0,55% (0,03)                               | -0,14% (0,04) |
| Différence ajustée par rapport au placebo                | -0,49%<br>IC95% [-0,57 ; -0,40]<br>p<0,0001 | -0,59%<br>IC95% [-0,68 ; -0,51]<br>p<0,0001 |               |

A 12 semaines, il a été observé une baisse de la pression artérielle systolique par rapport au placebo, avec une différence ajustée en comparaison au placebo de :

- -3,82 (±0,41) mm Hg (IC95% : [-4,63 ; -3,01]) pour empagliflozine 10 mg (p<0,0001),
- -3,54 (±0,41) mm Hg (IC95% : [-4,35 ; -2,72]) pour empagliflozine 25 mg (p<0,0001).

L'incidence des événements indésirables (EI), des EI graves (EIG) et des EI menant à un arrêt du traitement était plus faible dans les groupes empagliflozine en comparaison au placebo.

L'incidence des EI jugés comme reliés au traitement (selon l'investigateur) était plus élevée dans les groupes empagliflozine en comparaison au placebo.

**Tableau 11 : Tolérance générale (Population TS)**

|                    | Placebo<br>N=2333 |            | EMPA 10 mg<br>N=2345 |            | EMPA 25 mg<br>N=2342 |            |
|--------------------|-------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|
|                    | n (%)             | Incidence* | N (%)                | Incidence* | N (%)                | Incidence* |
| <b>EI</b>          | 2139 (91,7)       | 178,67     | 2112 (90,1)          | 150,34     | 2118 (90,4)          | 148,36     |
| <b>EIG</b>         | 988 (42,3)        | 22,34      | 876 (37,4)           | 18,20      | 913 (39,0)           | 19,39      |
| <b>EI relié</b>    | 549 (23,5)        | 11,33      | 666 (28,4)           | 14,15      | 643 (27,5)           | 13,38      |
| <b>EI arrêté**</b> | 453 (19,4)        | 8,26       | 416 (17,7)           | 7,28       | 397 (17,0)           | 6,89       |

\*taux pour 100 patients-années ; \*\* EI menant à un arrêt de traitement, EIG : événement indésirable grave

Les EI reliés au traitement étaient le plus souvent des hypoglycémies confirmées (13,9% versus 13,5%) et des infections urinaires (4,8% versus 5,1%)

Les infections génitales, EI connu pour l'empagliflozine, étaient rapportées avec une incidence plus importante dans les bras empagliflozine en comparaison au placebo : 6,3 % pour empagliflozine 10 mg, 6,5 % pour empagliflozine 25 mg et 1,8 % pour le placebo. Ces infections sont survenues en majorité chez les femmes.

L'incidence des EI graves (fatals et non fatals) était légèrement plus faible dans les groupes empagliflozine que dans le groupe placebo (38,2% versus 42,3%). Ces EIG étaient majoritairement des événements cardiaques (13,9% versus 17,1%).

### 9.2.2 Données issues des PSUR

Depuis sa première AMM obtenue en Australie en avril 2014, JARDIANCE a fait l'objet de 3 rapports périodiques de pharmacovigilance (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report ; PBRER*) couvrant la période du 17 avril 2014 au 17 octobre 2015.

Un total de 1 063 cas confirmés par un professionnel de santé (correspondant à un ou plusieurs effets indésirables) a été rapporté pour une exposition estimée à 122 141 patients-années.

Les principaux EI graves (n=205) signalés au cours de cette période ont été des :

- Troubles du métabolisme et de la nutrition (n=76) dont acidocétose diabétique (n=32 ; 1,8%), déshydratation (n=14 ; 0,8%) et acidocétose (n=10 ; 0,6%),
- Affections du rein et des voies urinaires (n=28) dont insuffisance rénale aiguë (n=10 ; 0,6%).

Les données post-commercialisation disponibles (au 17 octobre 2015) permettent de retrouver 51 cas (incluant 52 EI) d'acidocétose diabétique observés avec JARDIANCE.

### 9.2.3 Données issues du RCP

Depuis le dernier examen par la commission en date du 17 décembre 2014, les rubriques « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « effets indésirables » du RCP ont notamment été modifiées afin d'intégrer les données sur les cas d'acidocétose diabétique. De rares cas d'acidocétose diabétique, y compris des cas pouvant engager le pronostic vital, ont été décrits dans les études cliniques et après la commercialisation 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.

### 9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

Les spécialités JARDIANCE ne sont pas commercialisées.

## 09.4 Résumé & discussion

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>12</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),

---

<sup>12</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.

- 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>13</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.

---

<sup>13</sup> EMA. EMA/267042/2016 Rev.1. EMA reviews diabetes medicine canagliflozin. Review follows data on toe amputations in ongoing study. 8 July 2016

## 09.5 Programme d'études

Parmi les études en cours, 2 études de phase III ont pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'empagliflozine en association à l'insuline chez les patients diabétiques de type 1.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME ne modifient pas la place de l'empagliflozine dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 précédemment définie par la Commission<sup>4</sup>.

En monothérapie : En l'absence de données chez des patients ayant des contre-indications ou une intolérance à la metformine et de données versus les comparateurs actifs recommandés, l'empagliflozine en monothérapie n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques chez cette population.

En bithérapie : JARDIANCE est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants. En l'absence de données cliniques disponibles, JARDIANCE ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiants.

En trithérapie, JARDIANCE est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.

En association avec l'insulinothérapie, les spécialités JARDIANCE ne peuvent être recommandées en bithérapie avec l'insuline. Les spécialités JARDIANCE constituent en revanche un moyen supplémentaire en trithérapie, associées à l'insuline et la metformine.

Il convient de rappeler qu'en raison de l'action diurétique de l'empagliflozine, une prudence est recommandée chez les patients pour lesquels une baisse de pression artérielle pourrait présenter un risque : patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, les patients sous traitement antihypertenseur avec des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus.

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

## 011.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de la glycémie du diabète de type 2.
- ▮ Au vu des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME apportant la démonstration de la tolérance cardiovasculaire de l'empagliflozine, de l'absence de données nouvelles en termes d'efficacité sur la variation du taux d'HbA1c, le rapport efficacité/effets indésirables :
  - reste non quantifiable en monothérapie, en bithérapie avec l'insuline ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
  - est important en bithérapie avec la metformine, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline et la metformine.
- ▮ Place dans la stratégie thérapeutique :
  - En monothérapie : En l'absence de données chez des patients ayant des contre-indications ou une intolérance à la metformine et de données versus les comparateurs actifs recommandés, l'empagliflozine en monothérapie n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques chez cette population.
  - En bithérapie : l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémians. En l'absence de données cliniques disponibles, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémians.
  - En trithérapie, l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.
  - En association avec l'insulinothérapie, les spécialités JARDIANCE ne peuvent être recommandées en bithérapie avec l'insuline. Les spécialités JARDIANCE constituent en revanche un moyen supplémentaire en trithérapie, associées à l'insuline et la metformine.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.
  - ▮ Intérêt de santé publique :  
Compte tenu de :
    - la prévalence élevée du diabète de type 2, en constante augmentation,
    - des complications microvasculaires et macrovasculaires associées à cette maladie,
    - du besoin médical, actuellement non couvert, en antidiabétique de type 2 ayant démontré un impact en terme de morbidité cardiovasculaire,
    - de la démonstration de la bonne tolérance cardiovasculaire de l'empagliflozine dans une population de diabétiques à haut risque cardiovasculaire,
    - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

JARDIANCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JARDIANCE :**

- demeure insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie,
- demeure insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémians ou à l'insuline,
- est important en bithérapie en association à la metformine,
- est important en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide,
- est important en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.

**Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline :**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

**Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline :**

La Commission donne 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.

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

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.

## **011.3 Population cible**

A titre informatif, sur une population évaluée à 2,2 millions de patients diabétiques de type 2 traités (France métropolitaine) en 2007, un effectif de 367 000 patients avait un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde (prévalence : 16,7), 306 000 patients un antécédent de revascularisation coronaire (prévalence 13,9), 139 000 patients un antécédent d'insuffisance cardiaque (prévalence 6,3), 110 000 patients un antécédent d'accident vasculaire cérébral (prévalence 5,0)<sup>14</sup>.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande ne modifient pas la population cible précédemment définie par la Commission dans son avis du 17 décembre 2014, à savoir les patients insuffisamment contrôlés sous metformine et contre-indiqués aux sulfamides ou insuffisamment contrôlés sous bithérapie metformine/sulfamide ou insuffisamment contrôlés sous bithérapie metformine/insuline. Cette population avait été évaluée à 282 100 patients<sup>4</sup>. Les données épidémiologiques les plus récentes<sup>15</sup> permettent d'estimer le nombre de patients diabétiques traités pharmacologiquement à environ 3,286 millions de personnes. Selon une

---

<sup>14</sup> Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, et al, pour le comité scientifique Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. Bull Epidemiol Hebd 2009;42-43:450-5.

<sup>15</sup><http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>

analyse EGB, 95,2% des patients diabétiques sont de type 2 soit environ 3,128 millions de personnes.

**Sur la base de ces données épidémiologiques actualisées, la taille de la population cible de JARDIANCE serait comprise au sein d'une population de patients diabétiques de type 2 de 325 000 patients.**

| CI   | Nom<br>(Laboratoire)                                     | Date de l'avis     | SMR   | ASMR             | Prise en charge          |
|--|--|--------------------|---|------------------|--------------------------|
| <b>Biguanide</b>   |  |                    |   |                  |                          |
| metformine et génériques   | GLUCOPHAGE<br>(Merck Santé)                              | 21/07/2010<br>(RI) | important   |                  | Oui                      |
| <b>Insulinosécréteurs</b>  |  |                    |   |                  |                          |
| sulfamides hypoglycémiantes et génériques                            |  |                    | important   |                  | Oui                      |
| inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)              | GLUCOR<br>(Bayer Santé)<br>DIASTABOL<br>(Sanofi-Aventis) | 05/09/2012<br>(RI) | important   |                  | Oui                      |
| répaglinide  | NOVONORM<br>(Novo Nordisk)                               | 21/07/2010<br>(RI) | important   |                  | Oui                      |
| <b>Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1</b> |  |                    |   |                  |                          |
| albiglutide  | EPERZAN<br>(GlaxoSmithKline)                             | Dossier retiré     | -   | -                | Non                      |
| dulaglutide  | TRULICITY<br>(Lilly)                                     | 29/04/2015         | important en bithérapie + metformine<br>important en trithérapie + metformine + insuline<br>important en trithérapie + metformine + sulfamide hypoglycémiant<br>insuffisant : monothérapie et bithérapie + insuline | V<br>V<br>V<br>- | Oui<br>Oui<br>Oui<br>Non |
| exénatide  | BYETTA<br>(AstraZeneca)                                  | 20/05/2015<br>(RI) | important en bithérapie : + metformine  | -                | Oui                      |
|  |  |                    | important en trithérapie : + metformine + insuline<br>important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant  | -                | Non<br>Oui               |
| exénatide  | BYDUREON 2 mg<br>(AstraZeneca)                           | 22/10/2014         | important en bithérapie : + metformine<br>important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant  | -                | Oui                      |
| liraglutide  | VICTOZA<br>(Novo Nordisk)                                | 15/04/2015         | important en bithérapie : + metformine  | V                | Oui                      |
|  |  | 18/03/2015         | important en trithérapie : + metformine + insuline  | V                |                          |
|  |  | 15/04/2015         | important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant  | IV               |                          |
| lixisénatide   | LYXUMIA<br>(Sanofi-Aventis)                              | 07/01/2015         | insuffisant   | -                | Non                      |

**Gliptines**

|   |  |                          |  |    |     |
|---|--|--------------------------|--|----|-----|
| 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   | V  |     |
|   |  |                          | important en trithérapie : + insuline + metformine                   | V  |     |
| vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine    | GALVUS / JALRA (Novartis Pharma)                               | 20/05/2015               | important en bithérapie : + metformine                               | V  | Oui |
|   |  |                          | important en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine   | V  |     |
|   |  |                          | 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                               | V  | Oui |
|   |  | 01/07/2015               | important en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine   | V  |     |
|   |  |                          | faible en trithérapie : + insuline + metformine                      | V  |     |
| linagliptine et son association fixe                          | TRAJENTA 5 mg (Boehringer Ingelheim)                           | 20/06/2012               | important en bithérapie : + metformine                               | V  | Non |
|   |  | 20/06/2012<br>20/03/2013 | important en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine   | V  |     |
|   |  |                          | important en trithérapie : + insuline + metformine                   | V  |     |
| 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                               | V  | Non |
|   |  |                          | insuffisant en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine | -  |     |
|   |  |                          | modéré en trithérapie : + insuline + metformine                      |    |     |
| <b>Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2</b> |  |                          |  |    |     |
| dapagliflozine et son association fixe                        | FORXIGA (AstraZeneca)  | 23/04/2014<br>07/10/2015 | modéré en bithérapie : + metformine                                  | V  | Non |
|   |  |                          | modéré en trithérapie : + sulfamide hypoglycémiant + metformine      | V  |     |
|   |  |                          | modéré en trithérapie : + insuline + metformine                      | V  |     |
| canagliflozine et son association fixe                        | INVOKANA (Janssen Cilag)                                       | 05/11/2014               | important en bithérapie : + metformine                               | V  | Non |
|   |  |                          | important en trithérapie : + metformine + sulfamide hypoglycémiant   | V  |     |
|   |  |                          | modéré en trithérapie : + metformine + insuline                      | V  |     |