



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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.

Revendications du laboratoire

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<p>Indication de l'AMM : « JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique ».</p> <p>La présente demande de modification des conditions d'inscription concerne l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40%, partie de l'indication de l'insuffisance cardiaque correspondant à l'extension d'indication accordée le 03 mars 2022.</p>
SMR	IMPORTANT dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans l'étude <i>EMPEROR-preserved</i> de la supériorité de l'empagliflozine par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> o réduction du premier évènement du critère de jugement principal composite cliniquement pertinent combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente et objectivée par une différence absolue de 3,3% (HR=0,79 ; IC_{95%} [0,69 ; 0,90], p=0,0003), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes isolément (analyses exploratoires), o réduction de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes), critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR=0,73 ; IC_{95%} [0,61 ; 0,88] ; p=0,0009, <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données robustes permettant de conclure sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette pathologie, - du profil de tolérance connu des gliflozines, marqué notamment par des événements d'infections génitales, amputation, gangrène de Fournier (un cas), rapportés dans l'étude <i>EMPEROR-preserved</i>, chez les patients insuffisants cardiaques, diabétiques de type 2, <p>la Commission considère que JARDIANCE (empagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG > 40%.</p>
ISP	JARDIANCE (empagliflozine) est susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>JARDIANCE (empagliflozine) est un traitement de première intention en cas d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG > 40%.</p> <p>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 <i>EMPEROR-preserved</i> réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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.

	<p>La Commission rappelle ainsi que l'instauration d'un traitement par JARDIANCE (empagliflozine) nécessite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces évènements, - et une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces évènements, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2. <p>Les précautions relatives à ces évènements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020². Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par empagliflozine et 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.</p>
Population cible	La population cible de JARDIANCE peut être estimée à un maximum de 210 000 patients.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA du 18/11/2020.
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante obtenue le 03 mars 2022 : « JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. ».

La spécialité JARDIANCE (empagliflozine) est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) ou une gliflozine, et dispose également d'une AMM en monothérapie ou en association dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique.

Pour rappel :

- dans l'avis de réévaluation des gliflozines du 21 octobre 2020³, la Commission a octroyé à JARDIANCE (empagliflozine) :

- un SMR (service médical rendu) important et une ASMR IV (amélioration du service médical rendu mineure) dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :
 - en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
 - en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.
- un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline.

- dans l'avis d'extension d'indication du 05 janvier 2022⁴ pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) chez l'adulte :

- un SMR important et une ASMR IV uniquement en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient,
- un SMR insuffisant au remboursement dans les autres populations de l'indication.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir : « le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $>$ 40% », partie de l'indication de l'insuffisance cardiaque chronique correspondant à l'extension d'indication accordée le 03 mars 2022 et n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission.

02 INDICATIONS

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de JARDIANCE du 21/10/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18623_JARDIANCE_PIC_REEV_INS_AvisDef_CT18623_EPI706.pdf

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de JARDIANCE du 05/01/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19455_JARDIANCE_PIC_EI_AvisDef_modif%C3%A9le14012022_CT19455.pdf

« Diabète de type 2

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

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance,
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète

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

Insuffisance cardiaque

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

Le présent avis porte sur l'indication du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection > 40% ».

03 POSOLOGIE

« Posologie

[...]

Insuffisance cardiaque

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

Toutes les indications

Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8 du RCP).

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

Populations particulières

Insuffisants rénaux

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

Tableau 1 : Recommandations pour l'ajustement des doses^a

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

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

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

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

Insuffisants hépatiques

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

04 BESOIN MEDICAL ^{5,6,7,8,9,10}

L'insuffisance cardiaque consiste en une incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en oxygène, d'abord en cas d'effort puis même au repos. Elle touche environ 1 à 2% de la population adulte, et plus de 10% des personnes âgées de 70 ans et plus. La fréquence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge.

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

⁵ HAS. Guide du parcours de soin. Insuffisance cardiaque. Juillet 2014.

⁶ Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

⁷ Seferovic PM. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019.

⁸ Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:1495–539.

⁹ Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776–803.

¹⁰ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F et al. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2014;386-94.

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

L'insuffisance cardiaque est catégorisée en 3 types selon la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), mesurée par échocardiographie transthoracique¹¹ : FEVG préservée ($\geq 50\%$), FEVG légèrement réduite (comprise entre 41% et 49%) et FEVG réduite ($\leq 40\%$). L'identification de l'état de la fonction contractile du cœur est cruciale car elle guide la prise en charge du patient.

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

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

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

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

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

► FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

D'après les recommandations européennes¹² 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.

¹¹ 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.

¹² McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

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

► 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 européennes¹³ 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 la fibrillation atriale) et non cardio-vasculaires, et les diurétiques en cas de symptômes et de signes de congestion.

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

► Conclusion sur la couverture du besoin médical

L'insuffisance cardiaque est une maladie évolutive difficile à stabiliser par les alternatives existantes.

Le besoin médical est partiellement couvert dans l'IC avec FEVG légèrement réduite (41% à 49%) par les produits actuellement disponibles (diurétiques, IEC ou ARA II, bêtabloquants, antagonistes des minéralocorticoïdes). L'ensemble de ces produits s'intègrent dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Le besoin médical est non couvert dans l'IC avec FEVG préservée (≥ 50%).

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments réduisant la mortalité tout en améliorant la qualité de vie chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection > 40%.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement.

Les comparateurs cliniquement pertinents de JARDIANCE (empagliflozine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique, tel que défini par l'indication de l'AMM.

05.1 Médicaments

► FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

D'après les recommandations européennes¹¹ de 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG légèrement réduite repose sur :

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

¹³ 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.

- captopril : génériques de LOPRIL¹⁴ (AMM abrogée en octobre 2020), NOYADA (ETHYPHARM),
 - énalapril : RENITEC (MSD) et génériques,
 - fosinopril : génériques de FOZITEC¹⁵ (AMM abrogée en mars 2019),
 - lisinopril : ZESTRIL (ASTRAZENECA) et génériques,
 - périndopril : COVERSYL (SERVIER) et génériques,
 - quinalapril : ACUITEL (PFIZER) et génériques,
 - ramipril : TRIATEC (SANOFI-AVENTIS) et génériques,
 - trandolapril : ODRIK (MYLAN) et génériques.
- Un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :
- candésartan : ATACAND (ASTRAZENECA), KENZEN (TAKEDA) et génériques,
 - losartan : COZAAR (MSD) et génériques,
 - valsartan : TAREG (NOVARTIS PHARMA), NISIS (NOVARTIS PHARMA) et génériques.
- Un bêtabloquant :
- bisoprolol : CARDENSIEL (MERCK) et génériques,
 - carvedilol : KREDEX (CHEPLAPHARM) et génériques,
 - métoprolol : SELOZOK (BOUCHARA RECORDATI) et génériques,
 - nébivolol : NEBILOX (MENARINI), TEMERIT (MENARINI) et génériques.

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

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

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

- L'association fixe sacubitril/valsartan : ENTRESTO (NOVARTIS).

La Commission a considéré que le SMR de cette spécialité était important chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et nécessitent une modification de traitement.

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

► FEVG préservée (\geq 50%)

D'après les recommandations européennes¹¹ actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque avec une FEVG préservée repose en cas de symptômes et de signes de congestion sur :

- Un diurétique de l'anse : furosémide : LASILIX (SANOFI-AVENTIS) et génériques, et bumétanide : BURINEX (KARO PHARMA AB), ou un diurétique thiazidique : hydrochlorothiazide : ESIDREX (LABORATOIRES JUVISE) et génériques.

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

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

¹⁴ Laboratoires ARROW, BIOGARAN, EG, MYLAN, SANDOZ, ZENTIVA, ZYDUS.

¹⁵ Laboratoires ARROW, BIOGARAN, EG, TEVA, ZENTIVA.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

► FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

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

► FEVG préservée (≥ 50%)

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de JARDIANCE (empagliflozine) dans l'indication AMM sont tous les comparateurs médicamenteux cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 25 février 2022 avec un libellé superposable, à savoir « JARDIANCE is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated to reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Population de l'AMM
Allemagne	En cours	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	Population de l'AMM
Belgique	En cours	Population de l'AMM
Espagne	En cours	Population de l'AMM
Italie	En cours	Population de l'AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Il s'agit du rappel précédentes évaluations de JARDIANCE (empagliflozine) dans sa première indication à savoir le diabète de type 2 et l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classe NYHA II à IV) avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%).

Date de l'avis	17 décembre 2014 (Inscription)
Indication	JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : <ul style="list-style-type: none">- 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.

	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie : SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale - en bithérapie : <ul style="list-style-type: none"> o avec la metformine : SMR modéré o avec un sulfamide : SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale o avec l'insuline : SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale - en trithérapie : <ul style="list-style-type: none"> o avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant : SMR modéré o avec l'insuline et la metformine : SMR modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie : En l'absence de données chez des patients ayant des contreindications 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. - 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 hypoglycémiants. En l'absence de données cliniques disponibles, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiants. - 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
ASMR	<p>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 :</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>Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants ou à l'insuline :</p> <p>Sans objet.</p>
Date de l'avis	19 octobre 2016 (réévaluation SMR et ASMR)
Indication	<p>JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.

	en association, 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.
SMR	<p>Important :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine, - en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie avec l'insuline et la metformine. <p>Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, - en bithérapie avec l'insuline.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie : En l'absence de données chez des patients ayant des contreindications 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. - 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 hypoglycémisants. En l'absence de données cliniques disponibles, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémisants. - 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
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <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>

Date de l'avis	27 février 2019 (Réévaluation CCP et ASMR)
Indication	<p>JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu :

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

Date de l'avis	21 octobre 2020 (Réévaluation)
Indication	<p>JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance, - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. <p>Le laboratoire sollicite une inscription dans une indication restreinte par rapport à son AMM : Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine, - - en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline et la metformine.
SMR	<p>IMPORTANT dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p>

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

INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles en monothérapie et en bithérapie en association avec l'insuline.

Place dans la stratégie thérapeutique

Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine, telle que la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, peut être choisie en 1^{ère} intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Une gliflozine peut également être prescrite en 3^{ème} ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.

Le choix entre les différentes familles de molécule utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

L'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine présentent un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour la dapagliflozine. Seule la canagliflozine 100 mg a fait l'objet d'une évolution de son RCP et d'une évaluation par la Commission de la Transparence pour la prise en charge des patients DT2 avec une maladie rénale chronique de stade 2 et 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou ARA II.

L'instauration d'un traitement par une gliflozine doit être évitée chez des patients ayant des facteurs identifiés comme augmentant le risque d'amputation ; dans la mesure où un sur-risque d'amputation (principalement de l'orteil) a été identifié avec la canagliflozine dans le programme CANVAS, ce sur-risque, bien que non mis en évidence dans les études cliniques disponibles, n'est pas exclu pour les autres molécules de la classe. Les facteurs potentiels prédisposant à l'amputation sont notamment un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie. Il convient de surveiller attentivement les patients avec un risque d'amputation plus élevé, de les informer et les accompagner pour la bonne mise en œuvre des soins de routine préventifs du pied et du maintien d'une hydratation adéquate. Le traitement par la gliflozine doit être arrêté chez les patients qui développent des événements susceptibles de précéder une amputation tels qu'un ulcère cutané au niveau des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite.

JARDIANCE (empagliflozine), comme les autres gliflozines, est également susceptible d'induire :

- une acidocétose qui nécessite une sensibilisation du patient en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par JARDIANCE (empagliflozine) doit immédiatement être arrêté,
- des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier,

	<ul style="list-style-type: none"> - une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par JARDIANCE (empagliflozine) doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré. JARDIANCE (empagliflozine) fait l'objet d'une prescription initiale annuelle restreinte à certains spécialistes (diabétologue, maladie métabolique, endocrinologue, médecin interniste) ; avec un renouvellement de la prescription possible par tout prescripteur. <p>Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à cette classe de molécules de survenue de gangrène de Fournier, 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.</p>
ASMR	<p>La Commission estime que JARDIANCE (empagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que la canagliflozine et la dapagliflozine, dans la prise en charge du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline

Date de l'avis	05 Janvier 2022 (Extension d'indication)
Indication concernée	JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.
SMR	<p>IMPORTANT en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association sacubitril/valsartan.</p>

<p>ASMR</p>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans l'étude EMPEROR-reduced de la supériorité de l'empagliflozine en association à un traitement standard optimisé par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • réduction du premier évènement du critère principal composite cliniquement pertinent combinant décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente et objectivée par une différence absolue de 5,3% (HR=0,75 ; IC95% [0,65 ; 0,86], p<0,0001), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes isolément (analyses exploratoires), • réduction de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes), critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR=0,70 (IC95% [0,58 ; 0,85] ; p=0,0003), mais au regard : - de l'absence de données robustes permettant de conclure sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette pathologie, - du profil de tolérance marqué notamment par des évènements d'infections génitales, amputation, gangrène de Fournier (un cas), rapportés dans l'étude EMPEROR-reduced, chez les patients insuffisants cardiaques, diabétiques de type 2, - de l'absence de données comparatives directes à la dapagliflozine, étant néanmoins considérée en développement concomitant dans cette indication, <p>la Commission considère que l'ajout de JARDIANCE (empagliflozine) à un traitement standard optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que FORXIGA (dapagliflozine), dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite restant symptomatiques malgré ce traitement.</p> <p><u>Dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite » (cf. SMR insuffisant) :</u> Sans objet.</p>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>La prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite repose sur les mesures hygiéno-diététiques, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et une stratégie médicamenteuse optimisée.</p> <p>Dans la stratégie médicamenteuse, JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg est un traitement de recours qui peut être proposé en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.</p> <p>La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient. A noter que dans l'étude EMPEROR-reduced, seuls 19,5% des patients étaient préalablement traités par l'association sacubitril/valsartan.</p> <p>En l'absence de comparaison à FORXIGA (dapagliflozine), du fait d'un développement concomitant, JARDIANCE (empagliflozine) ne peut être positionné par rapport à cette spécialité.</p> <p>Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque, faute de donnée, JARDIANCE (empagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. 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 observé dans l'étude EMPEROR-reduced réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aucun évènement d'acidocétose rapporté dans les deux groupes de traitement,

- 31 événements d'infection génitale rapportés dans le groupe empagliflozine, dont 18 chez des patients diabétiques, contre 12 événements dans le groupe placebo, dont 4 patients diabétiques. Les formes graves ont été retrouvées chez 6 patients du groupe empagliflozine et 5 patients du groupe placebo,
- 13 cas d'amputation dans le groupe empagliflozine et 10 cas dans le groupe placebo, chez des patients diabétiques ou non,
- un cas de gangrène de Fournier dans le bras empagliflozine rapporté chez un patient diabétique, contre aucun cas dans le groupe placebo.

La Commission rappelle ainsi que l'instauration d'un traitement par JARDIANCE (empagliflozine) nécessite :

- un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements,
- et 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.

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 empagliflozine et 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.

Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque, faute de donnée, JARDIANCE (empagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude *EMPEROR-preserved*¹⁶

Référence	S.D. Anker et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2021; 385:1451-1461
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03057951
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'empagliflozine 10 mg par rapport au placebo, en association à un traitement standard stable de l'insuffisance cardiaque, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et symptomatique à fraction d'éjection préservée ¹⁷ (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) > 40%).

¹⁶ S.D. Anker et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2021; 385:1451-1461

¹⁷ A la date de réalisation du protocole de l'étude *EMPEROR-preserved*, seules deux catégories d'IC étaient définies : les patients ayant une FEVG ≤ 40% étaient considérés comme ayant une IC à fraction d'éjection réduite et ceux ayant une FEVG > 40% considérés comme ayant une fraction d'éjection préservée. Sur la base des nouvelles recommandations ESC 2021 introduisant la notion de fraction d'éjection modérément réduite (comprise entre 41% et 49%), l'étude *EMPEROR-preserved* incluait donc les deux populations de patients (fraction d'éjection préservée et modérément réduite).

Type de l'étude	<p>Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> placebo.</p> <p>Les critères de stratification à la randomisation étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La région géographique (Amérique du Nord, Amérique Latine, Europe, Asie et autres), - Le statut diabétique (diabétique [traitement anti-diabétique, hémoglobine glyquée $\geq 6,5\%$ ou antécédent de diabète], prédiabétique [hémoglobine glyquée $\geq 5,7\%$ et $\leq 6,5\%$ sans traitement anti-diabétique et pas d'antécédent de diabète], non diabétique), - Le débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'inclusion (< 60 ml/min/1,73m², ≥ 60 ml/min/1,73 m²), - La fraction d'éjection ventriculaire gauche ($< 50\%$ ou $\geq 50\%$)¹⁸.
Date et durée de l'étude	<p>Date de recrutement (1^{er} patient inclus) : 27/03/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 26/04/2021 Etude conduite dans 622 centres dans 23 pays (aucun centre en France).</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Les principaux critères d'inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans. Pour le Japon uniquement : âge ≥ 20 ans à l'inclusion, - Diagnostic établi et documenté d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée symptomatique (classe NYHA II à IV), depuis ≥ 3 mois, - Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée définie par une FEVG $> 40\%$ (et sans antécédent de FEVG $\leq 40\%$ dans des conditions stables) par une interprétation au niveau local (obtenue dans des conditions stables par échocardiographie, ventriculographie aux radionucléides, angiographie invasive, IRM ou tomodensitométrie). Une FEVG historique pouvait être utilisée si elle avait été mesurée dans les 6 mois précédant la visite 1 et plus de 90 jours après un infarctus du myocarde, ou bien la FEVG pouvait être mesurée après l'obtention du consentement à l'étude. La FEVG devait être documentée dans un rapport officiel avant la randomisation, - Taux de NT-proBNP > 300 pg/mL en absence de fibrillation/flutter atrial ou > 900pg/mL en cas de en cas de fibrillation/flutter atrial concomitant, - Patients avec au moins l'une des manifestations de l'insuffisance cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> o Cardiopathie structurelle (dilatation auriculaire gauche ou hypertrophie ventriculaire gauche) documentée par un échocardiogramme à la visite 1 ou dans les 6 mois précédant la visite 1, o Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant la visite 1 (la cause principale de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque devait être l'insuffisance cardiaque ; un rapport devait être fourni), - Traitement stable sous diurétiques oraux (si prescrits) pendant au moins une semaine avant la visite 2 (randomisation), - Indice de masse corporelle (IMC) < 45 kg/m² à la visite 1.
Principaux critères de non-inclusion	<p>Les principaux critères de non-inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde, pontage aortocoronarien, ou autre chirurgie cardiovasculaire majeure, AVC ou accident ischémique cérébrale au cours des 90 jours précédant la visite 1, - Receveur d'une greffe de cœur, ou inscrit sur une liste d'attente pour une greffe de cœur, - Dispositif d'assistance ventriculaire (DAV) gauche implanté dans les 3 mois précédant la visite 1, - Dispositif de resynchronisation cardiaque (TRC) implanté, - Cardiomyopathie basée sur des maladies infiltratives, des maladies d'accumulation, des dystrophies musculaires, des cardiomyopathies à causes réversibles, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou une péricardite constrictive connue,

¹⁸ Les résultats pour les deux sous-groupes de FEVG ($\geq 50\%$ et $< 50\%$) feront l'objet d'une prochaine publication.

- Toute cardiopathie valvulaire grave (obstructive ou régurgitante), susceptible d'entraîner une intervention chirurgicale pendant l'étude selon l'avis de l'investigateur,
- Insuffisance cardiaque aiguë décompensée nécessitant des diurétiques IV, des inotropes IV, des vasodilatateurs IV, ou des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche dans la semaine suivant la sortie d'hospitalisation jusqu'à la visite 1 (screening) et pendant la période de recrutement jusqu'à la visite 2 (randomisation),
- Fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire avec un rythme cardiaque au repos > 110 bpm documenté par l'ECG à la visite 1,
- Tension artérielle systolique \geq 180 mmHg à la visite 2. Si la pression artérielle systolique est > 150 mmHg et < 180 mmHg à la visite 2, le patient devait recevoir au moins 3 médicaments antihypertenseurs,
- Hypotension symptomatique et/ou tension artérielle systolique < 100 mmHg à la visite 1 ou à la visite 2,
- Maladie pulmonaire chronique nécessitant de l'oxygène à domicile, une corticothérapie orale ou une hospitalisation pour exacerbation dans les 12 mois, ou maladie pulmonaire chronique importante selon l'investigateur, ou hypertension artérielle pulmonaire primaire,
- Signe de maladie hépatique, défini par des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de phosphatase alcaline > 3 x LSN, tels que déterminés à la visite 1,
- Fonction rénale altérée, définie par un DFG estimé < 20 ml/min/1,73m² (selon la formule CKD-EPI) ou nécessitant une dialyse, telle que déterminée à la visite 1,
- Hémoglobine < 9 g/dl à la visite 1,
- Antécédents d'acidocétose,
- Chirurgie majeure (selon l'avis de l'investigateur) effectuée dans les 90 jours précédant la visite 1, ou chirurgie élective majeure programmée (remplacement de la hanche, etc.) dans les 90 jours suivant la visite 1,
- Chirurgie gastro-intestinale ou affection gastro-intestinale susceptible d'interférer avec l'absorption du médicament à l'étude,
- Toute malignité active ou suspectée documentée ou tout antécédent de malignité dans les 2 ans précédant le recrutement, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau, traité de manière appropriée, le carcinome *in situ* du col de l'utérus ou le cancer de la prostate à faible risque (les patients ayant des antécédents de traitement PSA < 10 ng/ml et un score de Gleason à la biopsie \leq 6 et au stade clinique T1c ou T2a),
- Utilisation actuelle ou antérieure d'un inhibiteur de SGLT-2 ou d'un inhibiteur combiné de SGLT-1 et 2 dans les 12 semaines précédant la visite 1 ou pendant la période de recrutement jusqu'à la visite 2. L'arrêt du traitement par un inhibiteur des SGLT-2 ou d'un inhibiteur combiné des SGLT-1 et 2 dans un objectif d'inclusion dans l'étude n'était pas autorisé,
- Femmes en âge de procréer sans méthode contraceptive efficace.

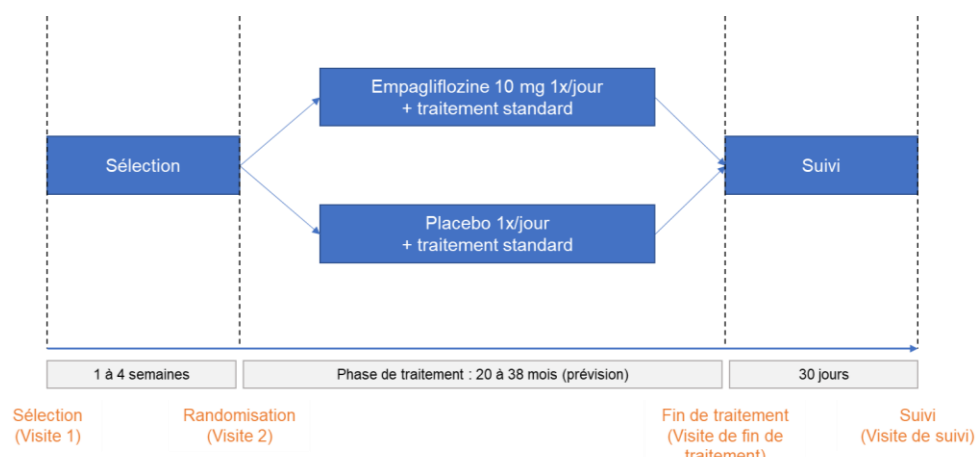
Schéma de l'étude

La durée prévue d'étude était de 38 mois, avec une période initiale de recrutement d'environ 18 mois.

Après les visites de sélection et de randomisation, les patients avaient des visites de suivi à 4, 12, 32 et 52 semaines après la randomisation au cours de la première année de participation à l'étude, puis toutes les 24 semaines pendant la durée totale de l'étude.

Après l'arrêt définitif du traitement ou l'atteinte du nombre nécessaire d'événements pour l'étude, une visite de fin de traitement était réalisée, suivie d'une visite de suivi 30 jours après.

Figure 1 : EMPEROR-Preserved – Schéma de l'étude



Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés, selon un ratio d'allocation 1:1, dans l'un des bras de traitement suivants pour recevoir (Figure 1) :

- Groupe empagliflozine : 10 mg d'empagliflozine administré 1 fois par jour par voie orale ± traitement standard des comorbidités,
- Groupe placebo : placebo, administré 1 fois par jour par voie orale ± traitement standard des comorbidités.

L'empagliflozine ou le placebo devait être interrompu en cas de suspicion d'acidocétose diabétique.

Traitement standard de l'insuffisance cardiaque :

L'utilisation de traitements concomitants pour les comorbidités associées à l'insuffisance cardiaque était à la discrétion de l'investigateur et devait être en accord avec les recommandations locales et internationales.

Traitement antidiabétique : selon les recommandations.

Traitements concomitants : un traitement concomitant avec un autre inhibiteur du SGLT2 n'était pas autorisé pendant la durée de l'étude.

Critère de jugement principal

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

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

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- **Fréquence des hospitalisations documentées pour insuffisance cardiaque (première et récurrence),**
- **Variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion.**

Les principaux critères de jugement secondaires exploratoires étaient :

- Délai avant la survenue du premier évènement parmi les critères composites de dégradation de la fonction rénale : dialyse chronique, transplantation rénale ou réduction soutenue du DFG estimé (réduction ≥ 40% depuis la baseline), DFG maintenu < 15 ml/min/1,73m² pour les patients avec un DFG estimé ≥ 30 ml/min/1,73m² à la baseline ou DGF maintenu < 10 ml/min/1,73m² pour les patients avec un DFG estimé < 30 ml/min/1,73m² à la baseline),
- Délai de survenue de la 1^{ère} hospitalisation pour insuffisance cardiaque,
- Délai de survenue des décès cardiovasculaires,
- Délai de survenue des décès toutes causes confondues,

	<ul style="list-style-type: none"> - Délai d'apparition d'un diabète (hémoglobine glyquée (HbA1c) \geq 6,5% ou tel que diagnostiqué par l'investigateur) chez les patients pré-diabétiques (HbA1c comprise entre 5,7% et 6,5% avant traitement), - Variation du score total des symptômes mesuré par le questionnaire de qualité de vie <i>Kansas City Cardiomyopathy</i> (KCCQ-TSS) après 52 semaines de traitement par rapport aux valeurs basales, - Nombre total d'hospitalisations toutes causes (première et récurrentes).
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo avec un HR de 0,80, une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,05, le nombre d'événements du critère de jugement principal nécessaires était de 841.</p> <p>En considérant un taux d'événements annuels de 10% dans le groupe placebo, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 4 126 patients sur la base d'une période d'inclusion prévue de 18 mois et d'une période de suivi de 20 mois.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyses intermédiaire et finale</u></p> <p>Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée lorsqu'environ 60% des 841 événements prévus pour l'analyse principale étaient survenus (environ 500 événements), en utilisant la fonction α-spending de Hwang, Shih and DeCani. La supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo a été testée avec un risque alpha unilatéral de 0,001. Suite à cette analyse, il a été décidé de poursuivre l'étude jusqu'à l'analyse finale prévue au protocole.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité</u></p> <p>Les analyses des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT (à l'exception de la variation du DFG observée sur les patients traités), incluant tous les événements survenus entre la randomisation et la date de fin d'étude.</p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox avec le traitement reçu, l'âge, le sexe et les critères de stratification de la randomisation comme covariables, avec un risque alpha bilatéral de 0,0497 afin de prendre en compte l'analyse intermédiaire réalisée.</p> <p>Différentes analyses de sensibilité du critère de jugement principal, prévues au protocole, ont également été réalisées en utilisant une analyse statistique et/ou des covariables différentes et/ou méthode de censure des données différentes.</p> <p>Des analyses en sous-groupes en fonction des caractéristiques démographiques et de la maladie à la baseline étaient également prévues au protocole.</p> <p>Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer l'empagliflozine au placebo selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte.</p> <p>Le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé de « fréquence des hospitalisations documentées pour insuffisance cardiaque (première et récurrence) » a été modélisé à l'aide d'un modèle de fragilité partagée avec les décès cardiovasculaires afin de prendre en compte la dépendance entre ces 2 critères de jugement. Le modèle de fragilité partagée a été ajusté sur les mêmes covariables que celles de l'analyse du critère de jugement principal.</p> <p>Le second critère de jugement secondaire hiérarchisé de « variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion » a été analysé par un modèle à coefficient aléatoire permettant une interception aléatoire et une pente aléatoire, avec les mêmes facteurs que ceux utilisés pour le critère de jugement principal, auxquels ont été ajoutés les facteurs suivants : le temps, l'interaction avec le traitement dans le temps et l'interaction avec le DFG dans le temps.</p> <p>Les méthodes statistiques utilisées pour l'analyse des critères de jugement secondaires exploratoires étaient similaires à celles employées pour l'analyse du critère de jugement principal ou des critères de jugements secondaires hiérarchisés, à l'exception des critères continus (questionnaire de qualité de vie KCCQ-TSS notamment) analysés avec un modèle à effets mixtes à mesures répétées (MMRM).</p>

Contrôle du risque alpha

Le risque alpha bilatéral a été fixé à 0,05 pour la totalité de l'étude. Lors de l'analyse intermédiaire, la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo a été testée avec un risque alpha unilatéral de 0,001. A la suite de cette analyse, le risque alpha bilatéral pour l'analyse finale était de 0,0497.

Conformément au protocole, l'analyse a été hiérarchisée afin de gérer la multiplicité des tests sur les critères de jugement principal et secondaires, en testant 1 hypothèse nulle.

La séquence de hiérarchisation était la suivante :

1. Délai de survenue du premier évènement parmi les évènements composites suivants : décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque (critère de jugement principal),
2. Fréquence des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (première et récurrentes) (critère de jugement secondaire 1),
3. Variation du DFG par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire 2).

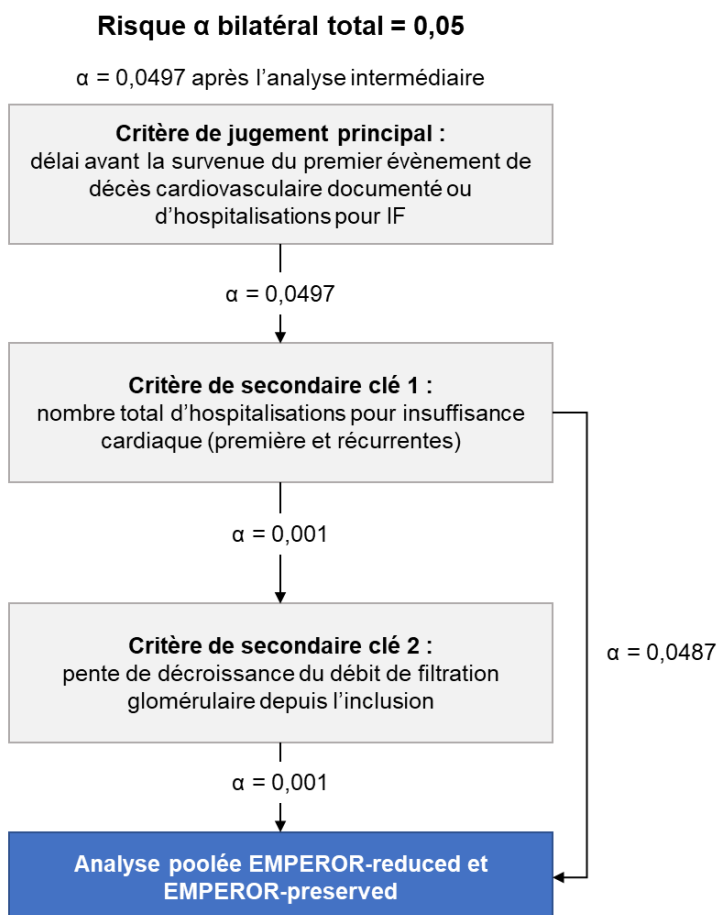
Si le test était significatif sur le critère de jugement principal, le premier critère de jugement secondaire était analysé avec un risque alpha bilatéral de 0,0497. En cas de non-significativité, la procédure hiérarchique était arrêtée. Si ce dernier était significatif, l'allocation du risque alpha était la suivante :

- A bilatéral = 0,001 pour l'évaluation du second critère secondaire hiérarchisé,
- le risque α restant (0,0487) était alloué à l'analyse groupée des critères rénaux et cardiovasculaires d'EMPEROR-reduced et *EMPEROR-preserved*.

Des analyses de sensibilité pour les analyses principales et secondaires étaient prévues au protocole sans ajustement du risque alpha.

Plusieurs analyses en sous-groupes prédéfinies ont été réalisées sur le critère de jugement principal sans prise en compte de l'inflation du risque alpha.

Figure 2 : EMPEROR-Preserved – Fonction de dépense du risque alpha



Analyse de la tolérance

L'analyse de la tolérance a été réalisée sur la population de tolérance et a été à visée descriptive.

Les événements indésirables (EI) ont été analysés pendant la période de traitement, définis comme ceux survenus entre la première dose de traitement jusqu'à 7 jours après la dernière dose. Les EI ayant débuté avant la première prise de traitement et s'étant détériorés ensuite sous traitement ont également été considérés comme des EI sous traitement.

Les troubles hépatiques ont été analysés jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement et les amputations d'un membre inférieur, les fractures osseuses et les tumeurs malignes des voies urinaires jusqu'à la fin de l'essai.

Population d'analyse :

- Population randomisée : tous les patients randomisés dans l'étude. La population de patients randomisés a été utilisée pour toutes les analyses principales d'efficacité,

- Population traitée : tous les patients traités avec au moins une dose du médicament de l'étude. La population de patients traités a été utilisée pour les analyses de tolérance.

Principaux amendements au protocole :

Trois amendements internationaux ont été apportés au protocole original, tous survenus avant la date de cut-off pour l'analyse principale.

Amendements	Principaux amendements
Amendement 1 (23/11/2017)	<ul style="list-style-type: none">- La période de recrutement a été rallongée de 7 jours.- Le critère de jugement secondaire exploratoire « première survenue d'une réduction soutenue du DFG $\geq 40\%$ » a été ajouté- Un ECG devait être effectué au moment du recrutement au lieu de la visite d'inclusion.- Un comité de coordination national a été créé dans le cadre de l'étude.- La stratégie de suivi des cétones chez les patients avec un diabète de type 1 a été ajoutée.
Amendement 3 (20/11/2019)	<ul style="list-style-type: none">- L'utilisation d'un inhibiteur SGLT-2/1 a été autorisée pendant les 30 jours entre la visite de fin de l'étude clinique et la visite de suivi de clôture de l'étude.

Résultats :

► **Effectifs**

Au total, 5988 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 2997 patients dans le groupe empagliflozine et 2991 patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 5985 (99,9%) ont reçu au moins une dose de traitement : 2996 dans le groupe empagliflozine 10 mg et 2989 dans le groupe placebo. Plus de 5% des patients ont eu une déviation majeure au protocole dont 3,9% (234/5988) ont été randomisés sans remplir les critères d'inclusion.

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes (tableau 1).

L'âge moyen des patients était de $71,9 \pm 9,4$ ans, 43,0% des patients (2575/5988) étaient âgés de 75 ans ou plus. La majorité des patients était des hommes (55,3%). L'IMC moyen était de $29,84 \pm 5,87$ kg/m².

Près de la moitié des patients (49,1%) avaient un diagnostic de diabète de type 2 à l'inclusion. Le DFG moyen (ET) était de 60,6 (19,8) ml/min/1,73 m². Près de 19% des patients avaient une

insuffisance rénale modérée (DFG < 45 ml/min/1,73 m²) et plus de 5% des patients avaient une insuffisance rénale sévère/terminale (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).

La majorité des patients (74,8%) avaient un diagnostic d'insuffisance cardiaque depuis au moins 1 an. Les principales étiologies de l'insuffisance cardiaque étaient l'hypertension (36,5%) et ischémique (35,4%).

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

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

Plus de la moitié des patients (52,4%) avaient une fibrillation ou un flutter atrial à l'inclusion. La fréquence cardiaque moyenne était de 70,4 battements/min et la pression artérielle systolique (PAS) de 131,8 mmHg. Le taux de NT-proBNP médian était de 974 pg/ml.

Lors de la randomisation dans l'étude :

- 80,7% recevaient un IEC ou un ARA II ou l'association sacubitril/valsartan avec : 78,6% sous IEC ou ARA II et 2,2% sous l'association sacubitril/valsartan,
- 86,3% recevaient un bêtabloquant,
- 86,2% recevaient un diurétique, dont 67,7% un diurétique de l'anse et 37,5% un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes,
- 1,2% recevaient de l'ivabradine,
- 70,8% recevaient un traitement hypolipémiant,
- 87,5% recevaient un traitement antithrombotique.

Tableau 1. *EMPEROR-preserved*. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques	Placebo N=2 991	Empagliflozine 10 mg N=2 997	Total N=5 988
Age (ans)			
Moyenne (ET)	71,9 (9,6)	71,8 (9,3)	71,9 (9,4)
Groupe d'âge, n (%)			
< 50 ans	72 (2,4)	67 (2,2)	139 (2,3)
≥ 50 ans et < 65 ans	533 (17,8)	527 (17,6)	1 060 (17,7)
≥ 65 ans et < 75 ans	1 092 (36,5)	1 122 (37,4)	2 214 (37,0)
≥ 75 ans et < 85 ans	1 088 (36,4)	1 103 (36,8)	2 191 (36,6)
≥ 85 ans	206 (6,9)	178 (5,9)	384 (6,4)
Sexe, n (%)			
Homme	1 653 (55,3)	1 659 (55,4)	3 312 (55,3)
Femme	1 338 (44,7)	1 338 (44,6)	2 676 (44,7)
Délai depuis le diagnostic, moyenne (ET)			
Moyenne (ET)	4,3 (5,0)	4,5 (5,2)	4,4 (5,1)
≤ 1 an, n (%)	782 (26,1)	730 (24,4)	1 512 (25,3)
> 1 an et ≤ 5 ans, n (%)	1 325 (44,3)	1368 (45,6)	2 693 (45,0)
> 5 ans et ≤ 10 ans, n (%)	553 (18,5)	550 (18,4)	1 103 (18,4)
> 10 ans, n (%)	331 (11,1)	349 (11,6)	680 (11,4)
Hospitalisation pour IC dans les 12 mois précédents et/ou cardiopathie structurale, n (%)			
Hospitalisation dans les 12 mois précédant la sélection	187 (6,3)	199 (6,6)	386 (6,4)
Cardiopathie structurale	2 317 (77,5)	2 297 (76,6)	4 614 (77,1)
Les deux à la fois	482 (16,1)	499 (16,6)	981 (16,4)
Classification de la NYHA, n (%)			
NYHA I	1 (<0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)

Caractéristiques	Placebo N=2 991	Empagliflozine 10 mg N=2 997	Total N=5 988
NYHA II	2451 (81,9)	2 432 (81,1)	4 883 (81,5)
NYHA III	531 (17,8)	552 (18,4)	1 083 (18,1)
NYHA IV	8 (0,3)	10 (0,3)	18 (0,3)
Fraction d'éjection ventriculaire, %			
Moyenne (ET)	54,3 (8,8)	54,3 (8,8)	54,3 (8,8)
< 50%, n (%)	988 (33,0)	995 (33,2)	1 983 (33,1)
> 50% et < 60%, n (%)	1 030 (34,4)	1 028 (34,3)	2 058 (34,4)
≥ 60%, n (%)	973 (32,5)	974 (32,5)	1 947 (32,5)
Pression artérielle, mmHg			
Systolique, moyenne (ET)	131,9 (15,7)	131,8 (15,6)	131,8 (16,5)
Diastolique, moyenne (ET)	75,7 (10,5)	75,7 (10,6)	75,7 (10,6)
Fréquence cardiaque, battements/minutes			
Moyenne (ET)	70,3 (11,8)	70,4 (12,0)	70,4 (11,9)
Etiologie principale de l'insuffisance cardiaque, n (%)			
Ischémique	1 038 (34,7)	1 079 (36,0)	2 117 (35,4)
Hypertensive	1 120 (37,4)	1 066 (35,6)	2 186 (36,5)
Valvulopathie	168 (5,6)	187 (6,2)	355 (5,9)
Diabétique	58 (1,9)	67 (2,2)	125 (2,1)
Alcoolique	7 (0,2)	6 (0,2)	13 (0,2)
Idiopathique	262 (8,8)	289 (9,6)	551 (9,2)
Autre	338 (11,3)	302 (10,1)	640 (10,7)
Présence d'une fibrillation auriculaire ou flutter à l'inclusion			
n (%)	1559 (52,1)	1576 (52,6)	3 135 (52,4)
NT-proBNP, pg/mL			
Médiane (Q1 ; Q3)	946 (498 ; 1 725)	994 (501 ; 1 197)	974 (499 ; 1 731)
DFG, ml/min/1,73 m²			
Moyenne (ET)	60,6 (19,9)	60,6 (19,8)	60,6 (19,8)
Catégorie du DFG, n (%)			
< 30 ml/min/1,73 m ²	161 (5,4)	148 (4,9)	309 (5,2)
30 à < 45 ml/min/1,73 m ²	550 (18,4)	564 (18,8)	1 114 (18,6)
45 à < 60 ml/min/1,73 m ²	773 (25,8)	792 (26,4)	1 565 (26,1)
≥ 60 ml/min/1,73 m ²	1 505 (50,3)	1 493 (49,8)	2 998 (50,1)
Statut diabétique, n (%)			
Non diabétique	1 519 (50,8)	1 531 (51,1)	3 050 (50,9)
Diabétique	1 472 (49,2)	1 466 (48,9)	2 938 (49,1)

► Exposition au traitement (population de tolérance)

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 22,7 ± 10,7 mois. Plus de 90% des patients ont été exposés au moins 6 mois au traitement, avec 84% pendant au moins 12 mois, 64% au moins 18 mois et 46% ont été exposés au moins 24 mois au traitement.

La durée médiane (Q1 ; Q3) de suivi a été de 26,2 mois (18,1 ; 33,1 mois), avec 94% des patients suivis pendant au moins 1 an.

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

Une réduction significative du premier événement du critère combiné, associant décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, a été observée dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo : 13,8% (415/2997) versus 17,1% (511/2991), soit une différence absolue de 3,3% (HR=0,79 ; IC_{95%} [0,69 ; 0,90], p=0,0003). Les résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Les résultats ont été similaires dans l'analyse de sensibilité.

Une analyse descriptive par composante du critère principal (hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire) est décrite ci-dessous dans les critères de jugement exploratoires.

Tableau 2. Étude *EMPEROR-preserved* : résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

	Placebo N=2 991	Empagliflozine 10 mg N=2 997
Critère de jugement principal		
Nombre de patients avec un événement, n (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Incidence pour 100 patients-années	8,67	6,86
Différence empagliflozine versus placebo	0,79 [0,69, 0,90]	
HR [IC95%]	p=0,0003	
p value		
Premier événement du critère de jugement principal composite, n (%)		
Hospitalisations pour insuffisance cardiaque	352 (11,8)	258 (8,6)
Décès cardiovasculaire	159 (5,3)	156 (5,2)

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

- la présence d'un diabète de type 2 à l'inclusion : HR=0,79 ; IC_{95%} [0,67 ; 0,94] chez les patients diabétiques de type 2 et HR=0,78 ; IC_{95%} [0,64 ; 0,95] chez les patients non diabétiques de type 2,
- la valeur du DFG à l'inclusion: HR=0,81 ; IC_{95%} [0,65 ; 1,00] chez les patients avec un DFG ≥ 60 ml/min/1,73m² et HR=0,78 ; IC_{95%} [0,66 ; 1,03] chez les patients chez les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73m²,
- la valeur du FEVG à l'inclusion : HR=0,71 ; IC_{95%} [0,57 ; 0,88] chez les patients avec un FEVG < 50%, HR=0,80 ; IC_{95%} [0,64 ; 0,99] chez les patients avec un FEVG compris entre 50 et 60% HR=0,87 ; IC_{95%} [0,69 ; 1,10] et chez les patients avec un FEVG ≥ 60.

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

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant atteint la significativité statistique sont présentés selon l'ordre hiérarchique des tests dans le tableau 3 ci-dessous.

La supériorité de l'empagliflozine a été démontrée par rapport au placebo sur les 2 critères secondaires hiérarchisés.

Les résultats ont été similaires dans l'analyse de sensibilité.

Tableau 3. Étude *EMPEROR-preserved* : synthèse des résultats sur les critères de jugement secondaires analysés dans la procédure hiérarchique

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Placebo (N=2991)	Empagliflozine 10 mg (N=2997)	Différence absolue versus placebo IC _{95%} p-value	Différence relative versus placebo IC _{95%} p-value
1. Fréquence des hospitalisations documentées pour IC (première et récurrence) (population ITT), n (%)	352 (11,8)	259 (8,6)	-	HR=0,73 [0,61 ; 0,88] p=0,0009

2. Variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion (cas observés sous traitement), pente (/année), estimation (IC95%)	-2,616 [-2,827 ; -2,405]	- 1,253 [-1,465 ; -1,041]	1,363 [0,861 ; 1,865] p<0,0001	-
--	-----------------------------	------------------------------	--------------------------------------	---

► Critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

Première hospitalisation pour IC (composante du critère principal) :

Un total de 362 événements (12,1%) de type hospitalisation pour IC a été rapporté dans le groupe empagliflozine versus 485 événements (16,2%) dans le groupe placebo.

Décès toutes causes confondues :

Un total de 422 patients (14,1%) dans le groupe empagliflozine est décédé, toutes causes confondues, versus 427 (14,3%) patients dans le groupe placebo.

Décès cardiovasculaires (composante du critère principal) :

Un total de 219 patients (7,3%) dans le groupe empagliflozine a eu un événement de type décès cardiovasculaire versus 244 patients (8,2%) dans le groupe placebo.

Décès non cardiovasculaires :

Un total de 203 patients (6,8%) dans le groupe empagliflozine a eu un événement de type décès non cardiovasculaire versus 183 patients (6,1%) dans le groupe placebo.

Les résultats sur la qualité de vie (critère exploratoire) seront décrits dans le chapitre 08.2 Qualité de vie du présent avis.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude randomisée, en double aveugle, *EMPEROR-preserved* réalisée chez des patients insuffisants cardiaques symptomatiques à fraction d'éjection > 40%, à l'aide du questionnaire *Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ)*¹⁹. La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique *EMPEROR-preserved*

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

► Arrêt de traitement

¹⁹ Le questionnaire KCCQ est un auto-questionnaire spécifique de l'insuffisance cardiaque. Le score global résumé (KCCQ-OS) mesure les symptômes, les restrictions physiques et sociales, et la qualité de vie au cours des deux semaines précédentes. L'échelle des scores va de 0 à 100 : un haut score représente un meilleur état de santé. Pour le questionnaire KCCQ, une amélioration est considérée comme cliniquement pertinente lorsque celle-ci est ≥ 5 points. Une amélioration ≥ 5 points est considérée comme légère et une amélioration ≥15 points comme modérée ou importante.

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 19,1% (571/2996) dans le groupe empagliflozine et de 18,4% (551/2989) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ($\geq 0,2\%$ des patients) ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'insuffisance cardiaque (44/2996 patients soit 1,5% dans le groupe empagliflozine et 64/2989 patients soit 2,1% dans le groupe placebo), le décès (53/2996 patients soit 1,8% dans le groupe empagliflozine et 31/2989 patients soit 1,0% dans le groupe placebo) et les troubles rénaux (21/2996 patients soit 0,7% dans le groupe empagliflozine et 22/2989 patients soit 0,7% dans le groupe placebo).

► Ensemble des EI

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 85,9% (2574/2996) dans le groupe empagliflozine et de 86,5% (2585/2989) dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant rapporté un EI sévère a été de 26,2% (786/2996) et de 28,5% (851/2989), respectivement dans les groupes empagliflozine et placebo.

Les EI les plus fréquents ont été les infections, les troubles cardiaques et vasculaires, les troubles du métabolisme et les troubles rénaux (tableau 4).

Tableau 4. EI les plus fréquemment retrouvés ($\geq 5\%$ dans un des groupes de traitement) – étude *EMPEROR-preserved* (population ITT)

n (%)	Empagliflozine 10 mg N=2996	Placebo N=2989
Infections et infestations	1 142 (38,2)	1 146 (38,3)
Infection du tractus urinaire	181 (6,1)	236 (7,9)
Pneumonie	187 (6,3)	158 (5,3)
Troubles cardiaques	1 082 (36,2)	946 (31,6)
Insuffisance cardiaque	594 (19,9)	449 (15,0)
Fibrillation auriculaire	223 (7,5)	210 (7,0)
Troubles du métabolisme	937 (31,3)	807 (26,9)
Diabète sucré	214 (7,2)	144 (4,8)
Hyperkaliémie	208 (7,0)	179 (6,0)
Hyperuricémie	208 (7,0)	131 (4,4)
Troubles vasculaires	639 (21,4)	589 (19,7)
Hypertension	256 (8,6)	220 (7,3)
Hypotension	188 (6,3)	232 (7,7)
Troubles rénaux	612 (20,5)	610 (20,4)
Insuffisance rénale	216 (7,2)	209 (7,0)
Autre	409 (13,7)	422 (14,1)
Chute	219 (7,3)	213 (7,1)

► EI grave

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 47,9% (1436/2996) dans le groupe empagliflozine et de 51,6% (1543/2989) dans le groupe placebo.

► EI d'intérêt particulier

- Insuffisance rénale

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

- Acidocétose

Un total de 1 (< 0,1%) patient dans le groupe empagliflozine et 1 (< 0,1%) patient dans le groupe placebo ont rapporté une acidocétose, confirmée par un comité d'adjudication indépendant. L'ensemble des patients étaient diabétiques de type 2 à l'inclusion. Aucun de ces événements n'a été fatal.

- Amputation des membres inférieurs

Un total de 16 patients (0,5%) a rapporté une amputation des membres inférieurs dans le groupe empagliflozine et de 23 patients (0,8%) dans le groupe placebo pour infection nécrotique et troubles ischémiques. L'amputation des membres inférieurs a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,1%) dans le groupe empagliflozine et chez 2 patients (0,1%) dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 15 (1,0%) étaient diabétiques dans le groupe empagliflozine et 21 (1,4%) dans le groupe placebo. Des gangrènes ont été observées chez 3 patients (0,1%) dans les 2 groupes de traitement et ont toutes été considérées comme graves, entraînant l'arrêt du traitement pour 2 patients (0,1%) du groupe empagliflozine et 1 patient (<0,1%) du groupe placebo.

- Atteinte hépatique

Un total de 115 patients (3,8%) a rapporté une atteinte hépatique dans le groupe empagliflozine et de 155 patients (5,2%) dans le groupe placebo au cours de l'étude. Cet EI a été grave pour 32 patients (1,1%) dans le groupe empagliflozine et pour 41 patients (1,4%) dans le groupe placebo et a entraîné l'arrêt du traitement pour 8 patients (0,3%) dans le groupe empagliflozine et 7 patients (0,2%) dans le groupe placebo. Parmi les patients ayant eu des troubles hépatiques, 62/1465 (4,2%) dans le groupe empagliflozine et 83/1471 (5,6%) dans le groupe placebo étaient diabétiques de type 2. Les troubles les plus fréquemment retrouvés ont été une augmentation des GGT et une stéatose hépatique.

- Déplétion volémique et hypotension

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

Un total de 311 patients (10,4%) a rapporté une hypotension dans le groupe empagliflozine et de 257 patients (8,6%) dans le groupe placebo. L'hypotension a entraîné l'arrêt du traitement pour 15 patients (0,5%) du groupe empagliflozine et 9 patients (0,3%) du groupe placebo. Parmi les patients ayant une hypotension, 137/1465 (9,4%) dans le groupe empagliflozine et 122/1471 (8,3%) dans le groupe placebo étaient diabétiques.

- Hypoglycémie

La fréquence de survenue d'une hypoglycémie a été de 2,8% (83 patients) pour le groupe empagliflozine et 3,2% (95 patients) dans le groupe placebo. Parmi les patients du groupe empagliflozine, 76 étaient diabétiques de type 1 (2 patients) ou de type 2 (70 patients) ou pré-diabétiques (4 patients). Parmi les patients du groupe placebo, 83 étaient diabétiques de type 1 (1 patient) ou de type 2 (82 patients) ou pré-diabétiques (7 patients).

- Infections génitales

La fréquence des infections génitales a été plus élevée dans le groupe empagliflozine (2,2%, 67 patients) que dans le groupe placebo (0,7%, 22 patients). Cet EI a été compliqué pour 8 patients (0,3%) de chaque groupe de traitement. Parmi les patients ayant eu une infection génitale, 2,5% (37/1465 patients) étaient diabétiques dans le groupe empagliflozine et 1,0% (14/1471 patients) dans le groupe placebo.

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

- Infections du tractus urinaire

La fréquence des infections du tractus urinaire a été plus élevée dans le groupe empagliflozine (9,9%, 297 patients) que dans le groupe placebo (8,1%, 243 patients). Cet EI a été compliqué pour 57 patients (1,9%) du groupe empagliflozine et 45 patients du groupe placebo (1,5%). Parmi les patients ayant eu une infection urinaire, 10,1% (148 patients) étaient diabétiques dans le groupe empagliflozine et 8,9% (131 patients) dans le groupe placebo.

- Fractures osseuses

La fréquence des fractures osseuses a été similaire entre les 2 groupes de traitement : 4,4% (131/2996) dans le groupe empagliflozine versus 4,2% (125/2989) dans le groupe placebo. Parmi elles, 3,9% et 3,8% ont été traumatiques, respectivement.

► **EI liés au traitement**

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 16,5% (494 patients) dans le groupe empagliflozine et de 13,8% (413 patients) dans le groupe placebo. Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été les infections du tractus urinaire (94 patients soit 3,1% dans le groupe empagliflozine et 71 patients soit 2,4% dans le groupe placebo), les troubles rénaux (39 patients soit 1,3% dans le groupe empagliflozine et 35 patients soit 1,2% dans le groupe placebo), l'hypotension (48 patients soit 1,6% dans le groupe empagliflozine et 34 patients soit 1,1% dans le groupe placebo) et l'hypoglycémie (31 patients soit 1,0% dans chacun des groupes de traitement).

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

► **Décès**

Au total, 437 (14,6%) décès ont été rapportés dans le groupe empagliflozine et 445 (14,9%) dans le groupe placebo. Les décès ont été majoritairement d'origine cardiovasculaire : 219 patients (7,3%) dans le groupe empagliflozine versus 244 patients (8,2%) dans le groupe placebo. Dans le groupe empagliflozine, la mort subite représentait 3,4% (103 patients) des décès d'origine cardiovasculaire et l'insuffisance cardiaque 1,3% (40 patients). Dans le groupe placebo, la mort subite représentait 3,9% (118 patients) des décès d'origine cardiovasculaire et l'insuffisance cardiaque 1,8% (54 patients).

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de JARDIANCE (empagliflozine) (version 16.0 du 4 août 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Infections compliquées du tractus urinaire - Infections génitales - Acidocétose diabétique de présentation atypique
Risques importants potentiels	- Cancer du tractus urinaire - Atteintes hépatiques - Fracture osseuse - Risque d'amputation - Pancréatite
Informations manquantes	- Grossesse et allaitement

Les risques demeurent inchangés depuis la dernière évaluation réalisée en janvier 2022 par la Commission.

Le PGR ne prévoit aucune mesure additionnelle de minimisation de risque par rapport aux activités de pharmacovigilance de routine.

Des activités supplémentaires de pharmacovigilance de l'empagliflozine sont en cours :

- **Une étude de cohorte observationnelle évaluant le risque des troubles hépatiques aigus, de troubles rénaux aigus et chroniques, de complications urinaires et génitales et d'acidocétose diabétique chez les patients diabétiques de type 2,**
- **Une étude de cohorte observationnelle comparative pour évaluer le risque de cancer rénal et urinaire en Europe chez les patients adultes diabétiques de type 2,**

- **Un dispositif de pharmacovigilance renforcée pour évaluer le risque d'acidocétose diabétique,**
- **Une méta-analyse pour évaluer le risque d'amputation.**

8.3.3 Données issues des PBRER

Aucun nouveau PBRER n'est disponible depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence en janvier 2022.

Sur la période couverte par le dernier PBRER fourni, aucun nouveau signal n'a été détecté.

8.3.4 Données issues du RCP

▸ Rubrique 4.8. Effets indésirables

« Diabète de type 2

Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline.

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

Insuffisance cardiaque

Les études EMPEROR ont inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite (N = 3 726) ou préservée (N = 5 985) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved combinées était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 11,4 %, placebo : 9,7 %).

Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

[...]

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et

sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %).

Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 6,5 %, placebo : 6,7 %).

Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)

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

Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés à une fréquence similaire chez les patients diabétiques traités par empagliflozine et par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 2,2 %, placebo : 1,9 %).

Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

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

Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 2,3 %, placebo : 0,8 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,7 %, placebo : 0,7 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo.

Augmentation des mictions

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

Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,9 %, placebo : 0,5 %).

Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes.

Hypovolémie

La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %).

Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire

La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale.

Augmentation des lipides sériques

Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion étaient respectivement, pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, de 4,9 % et 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol total ; de 3,3 % et 3,6 % contre 0,4 % pour le HDL-cholestérol ; de 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et de 9,2 % et 9,9 % contre 10,5 % pour les triglycérides.

Augmentation de l'hématocrite

Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG Outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. ».

08.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de JARDIANCE (empagliflozine) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection > 40% de l'adulte repose essentiellement sur les résultats de l'étude clinique de phase III *EMPEROR-preserved* versus

placebo chez des patients adultes avec une insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche légèrement réduite ou préservée (FEVG > 40%).

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude *EMPEROR-preserved*, de phase III, randomisée, en double aveugle, stratifiée sur la présence ou non d'un diabète de type 2, sur le DFG, sur la région géographique et sur le FEVG gauche a évalué l'effet de l'empagliflozine 10 mg en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au placebo chez des patients adultes avec une insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche légèrement réduite ou préservée (FEVG > 40%).

Le critère de jugement principal était le taux de survenue du premier événement du critère composite combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, évalué par un comité indépendant. Deux critères de jugement secondaires étaient ensuite testés selon une procédure hiérarchisée : la fréquence des hospitalisations documentées pour cause d'insuffisance cardiaque (première et récurrence) et la variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion.

Au total, 5988 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 2997 patients dans le groupe empagliflozine et 2991 patients dans le groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de 71,9±9,4 ans. Plus de la moitié des patients (4789/5988) étaient âgés de 65 ans ou plus et 43,0% (2575/5988) avaient plus de 75 ans. La majorité des patients était des hommes (55,3%). L'IMC moyen était de 29,84 ± 5,87 kg/m².

Un taux de 49,1% des patients avaient un diagnostic de diabète de type 2 à l'inclusion (critère de stratification). Le DFG moyen était de 60,6 (19,8) ml/min/1,73 m².

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

La FEVG moyenne à l'inclusion était de 54,3 ± 8,8%.

Le traitement standard était principalement un IEC ou un ARA II pour 78,6% des patients, un bêtabloquant pour 86,3% des patients, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes pour 37,5% des patients et un diurétique pour 86,2% des patients, de l'ivabradine pour 1,2% des patients. Après un suivi moyen de 24,2 mois, une réduction significative du premier événement du critère combiné, associant décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, a été observée dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo : 13,8% (415/2997) versus 17,1% (511/2991), soit une différence absolue de 3,3% (HR=0,79 ; IC_{95%} [0,69 ; 0,90], p=0,0003). Une analyse exploratoire par composante du critère principal (hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire) a été réalisée et suggère que la réduction du critère composite par rapport au groupe placebo est essentiellement attribuable à l'événement hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.

Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les groupes de stratification selon la présence d'un diabète de type 2 à l'inclusion et la valeur du DFG et du FEVG à l'inclusion.

Cette étude a également montré sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

- une diminution de la fréquence des hospitalisations documentées pour cause d'insuffisance cardiaque (première et récurrence) significativement plus importante sous empagliflozine que sous placebo (352 (11,8%) versus 259 (8,6%), HR=0,73 ; IC_{95%} [0,61 ; 0,88] ; p=0,0009),
- une diminution du DFG significativement moins importante dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo (-1,253 versus -2,616 ml/min/1,73m² par an, respectivement, p<0,0001).

La mortalité toutes causes, ou cardiovasculaire ainsi que la qualité de vie ont été des critères exploratoires dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères.

► Tolérance

D'après le RCP de JARDIANCE (empagliflozine), le profil de tolérance de l'empagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque a été cohérent avec celui déjà connu.

Dans l'étude *EMPEROR-preserved*, la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 85,9% (2574/2996) dans le groupe empagliflozine et de 86,5% (2585/1989) dans le groupe placebo.

La proportion de patients ayant rapporté un EI sévère a été de 26,2% et de 28,5%, respectivement dans les groupes empagliflozine et placebo.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 47,9% (1436/2996) dans le groupe empagliflozine et de 51,6% (1543/2989) dans le groupe placebo.

Un total de 882 patients sont décédés au cours de l'étude : 437 (14,6%) dans le groupe empagliflozine et 445 (14,9%) dans le groupe placebo. Les décès ont été majoritairement d'origine cardiovasculaire : 219 patients (7,3%) dans le groupe empagliflozine versus 244 patients (8,2%) dans le groupe placebo.

L'incidence des événements d'indésirables d'intérêt particulier a été globalement similaire entre les deux groupes en termes d'insuffisance rénale aiguë, d'acidocétose, d'amputation des membres inférieurs, d'hypoglycémie et de fractures osseuses.

Une déplétion volumique a été plus fréquemment rapportée dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo (11,9% versus 9,6%).

Les infections génitales ont été environ trois fois plus élevées dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo : 2,2% versus 0,7%, respectivement. Les formes compliquées ont été retrouvées chez 0,3% des patients (8 patients) de chaque groupe de traitement.

Les infections du tractus urinaire ont été plus fréquentes dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo : 9,9% versus 8,1%, respectivement. La fréquence des formes compliquées a été similaire entre les deux groupes de traitement (1,9% versus 1,5%).

Un total de 16 patients (0,5%) a rapporté une amputation des membres inférieurs dans le groupe empagliflozine et de 23 patients (0,8%) dans le groupe placebo pour infection nécrotique et troubles ischémiques. L'amputation des membres inférieurs a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,1%) dans le groupe empagliflozine et chez 2 patients (0,1%) dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 15 (1,0%) étaient diabétiques dans le groupe empagliflozine et 21 (1,4%) dans le groupe placebo. Des gangrènes ont été observées chez 3 patients (0,1%) dans les 2 groupes de traitement et ont toutes été considérées comme graves, entraînant l'arrêt du traitement pour 2 patients (0,1%) du groupe empagliflozine et 1 patient (<0,1%) du groupe placebo.

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

► Discussion

L'intérêt de l'empagliflozine a été démontré dans l'étude *EMPEROR-preserved* versus placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critère principal composite de morbi-mortalité), quel que soit le statut diabétique. Une analyse exploratoire par composante du critère principal (hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire) a été réalisée et suggère que la réduction du critère composite par rapport au groupe placebo est essentiellement attribuable à l'événement hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.

La supériorité de l'empagliflozine a également été démontrée par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des hospitalisations documentées pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes, critère secondaire hiérarchisé) : 352 (11,8%) versus 259 (8,6%), HR=0,73 ; IC_{95%} [0,61 ; 0,88].

Seule une analyse comparative exploratoire était prévue sur le critère de décès cardiovasculaires ou de la mortalité toutes causes (non inclus dans la procédure hiérarchisée).

L'analyse de la qualité de vie n'a pas été incluse dans la procédure hiérarchisée et est de ce fait exploratoire, dans une pathologie pour laquelle la qualité de vie est fortement altérée.

Enfin, il est à noter que seuls 0,3% des patients avaient une insuffisance cardiaque de stade NYHA IV alors que l'utilisation de JARDIANCE (empagliflozine) chez ces patients est autorisée d'après le RCP (stade NYHA II à IV). De ce fait, l'effet de l'empagliflozine ne peut être transposé à ces

populations et ne peut être apprécié que chez les patients avec une insuffisance cardiaque de stade NYHA II et III.

De plus, la Commission rappelle que JARDIANCE (empagliflozine) est susceptible d'induire, tout particulièrement chez les patients diabétiques de type 2, une acidocétose, des infections génitales, une amputation et une gangrène de Fournier. Son profil de tolérance implique une information complète et précise des professionnels de santé ainsi que des patients, sur les symptômes liés à chacun de ces événements. L'ANSM a par ailleurs récemment actualisé en décembre 2021 une note d'information destinée aux professionnels de santé rappelant que les médicaments à base d'empagliflozine et de dapagliflozine sont tous concernés par le risque d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier, ainsi que la conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes²⁰.

Compte tenu des données disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de JARDIANCE (empagliflozine) sur les événements cardiovasculaires (critère de jugement principal composite de morbi-mortalité combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection > 40%. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré, compte-tenu de l'analyse exploratoire. JARDIANCE (empagliflozine) a un potentiel impact sur l'organisation des soins du fait de la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

En conséquence, JARDIANCE (empagliflozine) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

► FEVG légèrement réduite (41% à 49%)

D'après les recommandations européennes²¹ 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

²⁰ ANSM. Informations de sécurité. Gliflozines (dapagliflozine et empagliflozine) : prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale). Disponible sur : [Information de sécurité - Gliflozines \(dapagliflozine et empagl - ANSM \(sante.fr\)\)](#) (consulté en ligne le 02/06/2022).

²¹ 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.

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 européennes²² 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 un traitement de première intention en cas d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec FEVG > 40%.

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.
- 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.

La Commission rappelle ainsi que l'instauration d'un traitement par JARDIANCE (empagliflozine) nécessite :

- un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements,
- et 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.
- Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020²³. Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par empagliflozine et à intervalles

²² 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.

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA du 18/11/2020.

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.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40% est une maladie qui peut évoluer vers des stades plus avancés et engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

► La spécialité JARDIANCE (empagliflozine) est un médicament à visée préventive des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à FEVG > 40%.

► Compte-tenu :

- de la supériorité démontrée de l'empagliflozine par rapport au placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critère de jugement principal composite combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque), chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG > 40%,
- du profil de tolérance de l'empagliflozine,

Le rapport efficacité/effets indésirables de JARDIANCE (empagliflozine) est important dans cette sous-population.

► Il existe des alternatives thérapeutiques

► 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%).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la forte prévalence de l'insuffisance cardiaque symptomatique à FEVG > 40%,
- du besoin médical partiellement couvert dans l'insuffisance cardiaque à FEVG légèrement réduite (41% à 49%) et du besoin médical non couvert dans l'insuffisance cardiaque FEVG préservée (≥50%),
- de la réponse partielle au besoin identifié du fait de :
 - son impact démontré, sur les événements cardiovasculaires (critère de jugement principal composite combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes isolément (analyses exploratoires),
 - malgré l'absence d'impact sur la qualité de vie, faute de données robustes,
- son impact potentiel sur l'organisation des soins, avec une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque marquée dans le critère composite de jugement principal,

JARDIANCE (empagliflozine) est susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JARDIANCE (empagliflozine) est important dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40%.

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 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40%.

► Taux de remboursement proposé : 65%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans l'étude *EMPEROR-preserved* de la supériorité de l'empagliflozine par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de :
 - réduction du premier évènement du critère principal composite cliniquement pertinent combinant décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente et objectivée par une différence absolue de 3,3% (HR=0,79 ; IC_{95%} [0,69 ; 0,90], p=0,0003), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes isolément (analyses exploratoires),
 - réduction de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes), critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR=0,73 ; IC_{95%} [0,61 ; 0,88 ; p=0,0009,

mais au regard :

- de l'absence de données robustes permettant de conclure sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette pathologie,
- du profil de tolérance connu des gliflozines, marqué notamment par des événements d'infections génitales, amputations, gangrène de Fournier (un cas), rapportés dans l'étude *EMPEROR-preserved*, chez les patients insuffisants cardiaques, diabétiques de type 2,

la Commission considère que JARDIANCE (empagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes symptomatiques atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec FEVG > 40%.

010.3 Population cible

La population cible de JARDIANCE (empagliflozine) correspond aux patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque chronique symptomatique (classes NYHA II à IV) avec une fraction d'éjection (FEVG) > 40%.

Selon une étude réalisée à partir des données de remboursement du SNIIRAM et des données hospitalières qui y sont rattachées, le taux d'insuffisance cardiaque en 2013, standardisé chez les patients âgés de plus de 20 ans était estimé à 1,08%²⁴. En considérant les données INSEE 2021, le nombre de patients pris en charge pour une insuffisance cardiaque en France serait estimé à environ 545 070 patients âgés de plus de 20 ans.

²⁴ Tuppin P, Rivière S, Rigault A et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:399-411
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation 41/44
Avis version définitive

Selon les données de la littérature, environ la moitié des patients auraient une fraction d'éjection > 40%^{25,26,27}, soit 272 530 patients.

Le pourcentage de patients symptomatiques avec un score NYHA de II à IV était d'environ 77% dans une étude réalisée à partir des données de l'Observatoire De l'Insuffisance cardiaque²⁸.

Ainsi, la population cible de JARDIANCE (empagliflozine) peut être estimée au maximum à 210 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte-tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation des membres inférieurs, d'acidocétose, d'infections génitales, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT-2 de survenue de gangrène de Fournier, 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.

²⁵ Cohen Solal A1, Leurs I, Assyag P et al. Optimization of heart Failure medical Treatment after hospital discharge according to left ventricular Ejection fraction: the FUTURE survey. Arch Cardiovasc Dis. 2012;105:355-65

²⁶ Y. Juilliere, C. Suty-Selton, E. Riant, et al. Prescription of cardiovascular drugs in the French ODIN cohort of heart failure patients according to age and type of chronic heart failure. Arch Cardiovasc Dis 2014;107:21–32

²⁷ J.G.F. Cleland, K. Swedberg, F. Follath, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24 : 442–463.

²⁸ Juillière Y, Jourdain P, Roncalli J, et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. Int J Cardiol 2013 168:388-95

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 01/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 30 (CIP : 34009 278 928 5 1) Boite de 90 (CIP : 34009 586 781 5 8)
Demandeur	BOEHRINGER INGELHEIM
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/05/2014 Date des rectificatifs et teneur : 03/03/2022 (extension d'indication) Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BK03

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Forest-plot sur le critère de jugement principal de l'étude Emperor-preserved :

