

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

empagliflozine
JARDIANCE 10 mg,
comprimé pelliculé
Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024

- ➔ Maladie rénale chronique
- ➔ Adulte
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :

- avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
- traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée. »

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication de l'AMM.

**Place dans la
stratégie
thérapeutique**

Compte tenu des résultats d'une étude ayant évalué l'efficacité de l'empagliflozine en association au traitement standard, JARDIANCE (empagliflozine) est un traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique :

- avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
- traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée.

Le traitement par JARDIANCE (empagliflozine) est mis en place après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'un IEC ou d'un ARA II pendant au moins 4 semaines.

Compte tenu de l'absence de comparaison versus les autres inhibiteurs du SGLT2 et la finérénone du fait de leur développement concomitant, l'empagliflozine ne peut être positionnée par rapport à ces médicaments. L'association de l'empagliflozine et de la finérénone (KERENDIA) n'ayant pas été évaluée, elle ne peut être recommandée.

Service médical rendu (SMR)

IMPORTANT uniquement dans le « traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :

- avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
- traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée. »

INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.

Intérêt de santé publique (ISP)

Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Compte tenu :

- de la supériorité démontrée dans l'étude EMPA-KIDNEY de JARDIANCE (empagliflozine) par rapport au placebo, en association au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II, sur le critère de jugement principal composite comprenant la progression de la maladie rénale avec l'atteinte du stade d'IRCT ou la diminution prolongée du DFGe ≥ 40 % ou la diminution prolongée du DFGe <10 mL/min/1,73 m² ou le décès de cause rénale, ou le décès de cause cardiovasculaire : 432 (13,1 %) patients du groupe empagliflozine versus 558 (16,9 %) patients du groupe placebo, HR=0,72; IC95% [0,64 ; 0,82] ; p<0,0001),
- d'une quantité d'effet portée par la diminution du DFGe ≥ 40 % (8,9 % contre 11,3 %),
- d'une différence statistiquement significative sur un seul des critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha, à savoir le délai d'hospitalisation toutes causes (HR=0,86 ; IC95% [0,78 ; 0,95] ; p=0,0025), et de l'absence de différence statistiquement significative démontrée sur les critères d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de décès de cause cardiovasculaire et de décès de toutes causes,
- d'une comparaison versus placebo acceptable au regard du développement concomitant de JARDIANCE (empagliflozine) par rapport aux autres gliflozines et à la finérenone,
- du profil de tolérance de JARDIANCE (empagliflozine) dans cette extension d'indication qui apparaît similaire à celui observé dans les autres indications de l'AMM,
- de l'absence de résultat robuste de qualité de vie,

la Commission considère que JARDIANCE (empagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique actuelle, à l'exclusion des autres gliflozines.

Population cible

La population cible est estimée à 379 000 patients.

Demande de données

Sans objet.

**Recommandations
particulières**

Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude versus placebo (EMPA-KIDNEY)	11
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues de l'étude versus placebo (EMPA-KIDNEY)	14
3.3.2 Données issues du PGR	16
3.3.3 Données issues du PBRER	16
3.3.4 Données issues du RCP	16
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr ⓘ

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique »</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :</p> <ul style="list-style-type: none"> — avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g, — traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée. » <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
DCI (code ATC)	empagliflozine (A10BK03)
Présentation concernée	<p>JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> — 30 plaquettes perforées PVC-Aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 278 928 5 1)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	BOEHRINGER INGELHEIM
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 22/05/2014</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 24/07/2023 (extension d'indication)</p> <p>Plan de gestion des risques (PGR)</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour.</p> <p>« Pour plus de précision, se référer au RCP »</p>
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur du Sodium-Glucose Co-Transporteur 2 (SGLT2).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe : évaluation de la prise en charge en cours, sauf au Danemark (prise en charge dans l'indication de l'AMM)</p> <p>Aux Etats-Unis : AMM dans l'extension d'indication en cours d'évaluation</p>

Autres indications de l'AMM	JARDIANCE (empagliflozine) est également indiqué « chez les adultes et les enfants âgés de 10 ans et plus ¹ dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique <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. chez les adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique. »
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> — Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 17 janvier 2024. • Date d'adoption : 31 janvier 2024. — Contribution de parties prenantes : non — Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Selon le guide parcours de soins de la HAS², la maladie rénale chronique (MRC) correspond à une réduction de la fonction des reins, qui ne filtrent plus correctement le sang. La MRC comprend 5 stades (tableau 1).

Tableau 1 : Classification des stades d'évolution de la MRC

Stade	DFGe (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé. * : avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 ml/min/1,73m², et concerne les stades 3, 4 et 5 de la MRC. Le risque d'évolution vers le stade terminal nécessitant la dialyse ou une greffe rénale est faible dans l'absolu, en 2020 la prévalence de l'IRT était de 1 354 par million d'habitants³.

¹ Extension d'indication chez l'enfant en date du 07/12/2023 en cours d'évaluation par la commission de la Transparence.

² Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Juillet 2021.

³ https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/nephro_20_ans_rein_abm.pdf

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les étiologies de la MRC sont multiples et de nature vasculaire, hypertensive ou diabétique dans la majorité des cas⁹.

La MRC² est caractérisée par une mortalité élevée et par une morbidité liée aux atteintes fonctionnelles multi-organiques et notamment cardiovasculaires qu'elle entraîne. Les patients atteints de MRC ont un risque élevé de décès prématué^{4,5}. En dehors des complications cardiovasculaires, et dans les stades les plus avancés de la MRC (c'est à dire à partir du stade 3), les patients peuvent présenter des complications telles que :

- une anémie : normochrome, normocytaire, arégénérative ;
- des troubles phosphocalciques ;
- une acidose métabolique, des troubles hydroélectrolytiques ;
- une dénutrition.

La MRC reste longtemps asymptomatique et passe souvent inaperçue. Les premiers symptômes apparaissent surtout aux stades 4 et 5 et sont liés au syndrome urémique (prurit, anorexie, nausées, vomissements). Le risque de progression vers l'IRCT augmente de façon exponentielle avec l'ampleur de la diminution du DFG. En effet, des baisses de 30 % et 40 % du DFG sont statistiquement et cliniquement associées à la survenue de l'IRCT et la mortalité, indépendamment de la valeur initiale du DFG, de la valeur de l'albuminurie et l'étiologie de la MRC notamment de la présence d'un diabète⁸. Au stade d'IRCT, la mortalité et la morbidité de la MRC s'accentuent. La MRC et ses conséquences ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Des études montrent que la qualité de vie diminue dès les stades précoces de la maladie rénale^{6,7}.

Épidémiologie

En France, le nombre de personnes ayant une MRC peut être estimé à près de 5,7 millions⁸. La MRC atteint principalement les patients âgés de plus de 60 ans et le diabète de type 2 (DT2) est la comorbidité la plus fréquente chez les patients ayant une MRC (43 % des patients en IRC ont un DT2)⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge repose sur un ralentissement de l'évolution de la maladie. L'hyperglycémie et l'HTA aggravent la protéinurie et contribuent à la dégradation de la fonction rénale. Quel que soit le stade, les objectifs du traitement sont de traiter la maladie causale, ralentir la progression de la maladie rénale, prévenir le risque cardio-vasculaire, prévenir les complications de la MRC. Le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie sont essentiels au traitement de la maladie rénale chronique pour réduire le risque cardio-vasculaire et ralentir la progression de l'insuffisance rénale. Le choix des traitements et des objectifs prend en compte l'existence d'une

⁴ KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013.

⁵ Maladie rénale chronique - Troubles génito-urinaires - Édition professionnelle du Manuel MSD (msdmanuals.com)

⁶ Cruz et al. Quality of life in patients with chronic kidney disease. Clinics (Sao Paulo). 2011 Jun ; 66(6) : 991–995.

⁷ Bertocchio J-P et al. Divergences (et convergences) de perceptions entre patients et néphrologues de l'impact de l'insuffisance rénale chronique non terminale sur l'élan vital en France : résultats de l'enquête MAEVA. Néphrologie & Thérapeutique 2018 ; 14 : 222-230.

⁸ IRDES - Agence de biomédecine 2018, C Le Neindre et al. ATLAS de l'insuffisance rénale chronique terminale en France.

<https://www.irdes.fr/recherche/ouvrages/004-atlas-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france.pdf>

⁹ Stengel, B., Metzger, M., Combe, C., Jacquelinet, C., Briançon, S., Ayav, C. & Massy, Z. A. (2019). Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. Nephrology Dialysis Transplantation, 34(2), 277-286.

hypertension artérielle et/ou d'une albuminurie, ainsi que les bénéfices attendus en fonction des éléments de contexte (âges physiologique et chronologique, comorbidités associées).

Les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont recommandés comme traitement de 1^{ère} intention, en privilégiant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui ont un ratio coût efficacité plus favorable que les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II)².

Lorsque les objectifs (réduction de l'albuminurie, normalisation de la pression artérielle) ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs : bithérapie, puis trithérapie. En cas d'échec, un avis spécialisé néphrologique (ou cardiologique) est recommandé.

En cas de néphropathie diabétique, un traitement systématique par agents bloqueurs du système rénine angiotensine est mis en place en présence d'albuminurie ($A/C > 3 \text{ mg/mmol}$) ou d'HTA (objectif PAS $< 130 \text{ mmHg}$ et PAD $< 80 \text{ mmHg}$). L'incidence de l'hyperkaliémie étant accrue du fait de l'insuffisance rénale et de l'acidose, elle nécessite d'être surveillée étroitement en cas de traitement par un IEC ou un ARA II.

Les gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2 (canagliflozine et dapagliflozine) sont utilisés en 1^{ère} intention après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'IEC ou d'ARA II pendant au moins 4 semaines, en association à ce traitement standard. La canagliflozine (INVOKANA), indiquée dans le diabète de type 2, a montré un bénéfice dans le diabète de type 2 avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie, en association au traitement standard par IEC ou sartan à dose maximale tolérée. FORXIGA (dapagliflozine) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients adultes atteints de maladie rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5000 mg/g, une augmentation de l'albuminurie au moins 3 mois avant la première visite.

KERENDIA (finérénone) est un traitement de la maladie rénale chronique avec albuminurie associée à un diabète de type 2, uniquement en ajout au traitement standard optimisé par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II). Le bénéfice clinique de son utilisation en monothérapie n'est pas démontré. Le traitement par KERENDIA (finérénone) est mis en place après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'un IEC ou d'un ARA II pendant au moins 4 semaines. Au vu de l'absence de données comparatives versus un inhibiteur du SGLT2 (ou gliflozine) et du faible effectif (allant de moins de 5 % à 8,5 % selon les études) de patients inclus dans les études pivots traités par un inhibiteur du SGLT2, la finérénone ne peut être positionnée par rapport aux inhibiteurs du SGLT2 ; le bénéfice clinique de l'association finérénone + traitement standard optimisé par IEC ou sartan + gliflozine n'étant pas établi, l'instauration d'une trithérapie dans la maladie rénale chronique n'est pas recommandée.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Sartan				
APROVEL (irbesartan) Sanofi-Aventis France et ses génériques	TraITEMENT de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur.	03/10/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	-
COZAAR (losartan) MSD France et ses génériques	TraITEMENT de l'atteinte rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2, hypertendus, avec protéinurie ≥ 0,5 g/jour, dans le cadre d'un traitement antihypertenseur.	29/06/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-
Inhibiteur de l'enzyme de conversion				
ZESTRIL (lisinopril) AstraZeneca et ses génériques	TraITEMENT de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante.	16/05/2018 (renouvellement d'inscription)	Important	-
TRIATEC (ramipril) Sanofi-Aventis France et ses génériques	TraITEMENT de la néphropathie : - Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie. - Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire.	22/06/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-
Gliflozine				
INVOKANA 100 mg (canagliflozine) Janssen-Cilag	INVOKANA est indiqué dans le traITEMENT des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : - En monothérapie quand la metformine est considérée comme étant inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications - En complément d'autres médicaments pour le traITEMENT du diabète.	21/10/2020 (réévaluation)	Important dans le traITEMENT des patients atteints de maladie rénale chronique de stade 2 ou 3 avec albuminurie et diabète de type 2, en association au traITEMENT standard	ASMR III dans la prise en charge

FORXIGA 10 mg (dapagliflozine) AstraZeneca	FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique	21/10/2021 (extension d'indication)	Important uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique en ajout du traitement standard : — avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m ² et un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g, — traités depuis au moins 4 semaines par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée. — Insuffisant dans les autres populations de la maladie rénale chronique de l'adulte.	ASMR III dans la prise en charge
--	--	--	---	----------------------------------

Antagoniste de l'aldostéron

KERENDIA (finérénone) Bayer Healthcare	KERENDIA est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.	19/10/2022 (inscription) 20/09/2023 (extension d'indication)	Modéré aux stades 3 et 4 Faible aux stades 1 et 2.	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la MRC (stades 3 et 4), en excluant les gliflozines. ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la MRC de stades 1 et 2, en excluant les gliflozines.
--	--	---	---	--

A noter que :

- FORXIGA (dapagliflozine) qui a obtenu une AMM le 5/08/2021 dans la maladie rénale chronique n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de JARDIANCE (empagliflozine) (date de début d'inclusion : 17/09/2015).
- l'étude CREDENCE avec INVOKANA (canagliflozine) dans la maladie rénale chronique a débuté en 2014 et l'analyse intermédiaire finale a eu lieu le 30 octobre 2018.
- les études FIGARO et FIDELIO avec KERENDIA (finérénone) dans la maladie rénale chronique ont débuté le 17 septembre 2015 et ont terminé respectivement le 19 avril 2021 et le 29 juillet 2020.

➔ Traitements non-médicamenteux

Le traitement non médicamenteux comporte des mesures d'adaptation du mode de vie comprenant la pratique d'une activité physique, la mise en place d'un régime et, le cas échéant, l'arrêt du tabac².

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de JARDIANCE (empagliflozine) repose sur l'étude de phase III EMPA-KIDNEY, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 6 609 patients adultes atteints de MRC à risque de progression rénale dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'empagliflozine, en ajout au traitement standard, sur la progression de la maladie rénale ou le décès de cause cardiovasculaire.

Le laboratoire a également fourni l'étude EMPA-CDK-REIN, dont les résultats ne sont pas détaillés compte tenu de la nature observationnelle de cette étude. Il s'agit d'une étude visant à décrire les caractéristiques des patients de la cohorte CKD-REIN répondant aux critères d'inclusion de l'étude EMPA-KIDNEY et à étudier la transposabilité des résultats de l'essai EMPA-KIDNEY à la pratique clinique en France.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude versus placebo (EMPA-KIDNEY)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'empagliflozine en ajout à un traitement standard comprenant un IEC ou un ARA II à la dose maximale tolérée, sur le délai jusqu'à progression de la maladie rénale ou le décès de cause cardiovasculaire, chez 6 609 patients adultes atteints de MRC à risque de progression rénale.

L'étude a débuté le 1^{er} février 2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire pré-spécifiée a eu lieu le 5 juillet 2022. Aucun patient français n'a été inclus dans l'étude.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe empagliflozine : 10 mg par voie orale, en une prise par jour, en ajout à un traitement standard, incluant un IEC ou un ARA II sauf si non toléré ou non indiqué.
- Groupe placebo : par voie orale, en une prise par jour, en ajout à un traitement standard, incluant un IEC ou un ARA II sauf si non toléré ou non indiqué.

Les traitements concomitants des patients restaient sous la responsabilité de l'investigateur et incluaient la prise en charge des facteurs de risque de progression de la MRC, des risques de maladies cardiovasculaires et d'autres conditions médicales usuellement associées à la MRC (troubles minéraux osseux, anémie rénale, acidose métabolique).

Traitement antidiabétique : selon les recommandations.

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

La randomisation était stratifiée selon :

- l'âge (< 45, entre ≥ 45 et < 55, entre ≥ 55 et < 65, entre ≥ 65 et < 75, ≥ 75 ans),
- le sexe (homme, femme),
- la région géographique (Amérique du Nord, Europe, Japon, autres pays d'Asie),
- l'antécédent de diabète (oui, non),
- le niveau d'albuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire [RAC] < 20, entre ≥ 20 et < 200, entre ≥ 200 et < 500, entre ≥ 500 et < 1000, ≥ 1000),
- le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) (< 30, entre ≥ 30 et < 45, entre ≥ 45 et < 60, entre ≥ 60 et < 75, ≥ 75 mL/min/1,73 m²).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement du critère composite parmi les événements suivants :

- Progression de la MRC définie par :
 - Une IRCT¹⁰, ou
 - Une diminution durable du DFGe¹¹ $\geq 40\%$ par rapport à sa valeur initiale lors de la randomisation, ou
 - Une diminution durable du DFGe < 10 mL/min/1,73 m², ou
 - Le décès de cause rénale,

ou

- Décès de cause cardiovasculaire.

Les événements cliniques étaient évalués par un comité indépendant, en aveugle du traitement alloué.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

- Délai de survenue du premier événement parmi les événements cardio-vasculaires suivants : hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès de cause cardiovasculaire,
- Délai de survenue d'hospitalisations toutes causes (première et récurrentes),
- Délai de survenue du décès toutes causes.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 6 609 patients a été randomisé dans l'étude :

- 3 304 dans le groupe empagliflozine 10 mg ;
- 3 305 dans le groupe placebo.

La majorité des patients était des hommes (67 %), d'âge moyen à l'inclusion de 63,3 ans.

Le DFGe des patients était en moyenne de 37,3 mL/min/1,73 m² ; la majorité des patients avaient une IRC de stade 3b (44,3 % des patients avaient un DFGe compris entre ≥ 30 et < 45 mL/min/1,73 m²) ou stade 4 (34,5 % des patients avaient un DGFe < 30 mL/min/1,73 m²) ; 13,4 % des patients avaient une

¹⁰ L'IRCT était définie par le recours à la dialyse chronique pendant au moins 90 jours ou à la transplantation rénale.

¹¹ Une diminution durable du DFGe était définie par :

- Une mesure lors de 2 visites de suivi consécutives programmées (à au moins 30 jours d'intervalle), ou
- Une mesure lors de la dernière visite de suivi programmée ou de la dernière visite programmée avant le décès, le retrait du consentement ou la perte de suivi.

IRC de stade 3a ($\text{DFGe} \geq 45$ et $< 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$) et seuls 7,7 % des patients avaient une maladie rénale chronique de stade 1 à 2 ($\text{DFGe} \geq 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$).

Le rapport albuminurie/créatininurie (RAC) médian était de 329,4 mg/g.

Le risque de défaillance rénale aiguë selon la classification KDIGO était élevé à très élevé chez 96,1 % des patients.

Les causes les plus fréquentes de la MRC étaient une néphropathie diabétique (31,1 %), une origine glomérulaire (25,3 %) ou une origine ischémique/hypertensive (21,9 %).

Près de 44 % des patients présentaient un DT2 à l'inclusion et 26,7 % avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire.

A l'inclusion, 85,2 % des patients étaient traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine (ISRA) avec 52 % des patients traités par un ARA II et 33 % par un IEC ; 42,6 % des patients étaient traités par diurétiques et 41,8 % par des bêtabloquants. Environ 15 % des patients inclus n'étaient donc pas traités par un ISRA en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. Près de 40% des patients recevaient un traitement hypoglycémiant.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le 7 mars 2022, le DMC (Data Monitoring Committee) a recommandé que l'étude soit prématièrement arrêtée en raison du bénéfice important démontré avec l'empagliflozine lors de l'analyse intermédiaire. La décision finale d'arrêter prématièrement l'étude a été prise le 9 mars 2022.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de $22,10 \pm 8,12$ mois, dont plus de 90% des patients exposés au moins 52 semaines (12 mois), plus de 65% au moins 78 semaines (18 mois) et près de 44% exposés au moins 104 semaines (24 mois).

La durée médiane de suivi (Q1-Q3) a été de 24,3 mois (18,0 ; 29,7 mois).

La supériorité de l'empagliflozine a été démontrée versus placebo : 432 patients du groupe empagliflozine (13,1 %) et 558 patients du groupe placebo (16,9 %) ont eu au moins un événement du critère de jugement principal composite (le délai de survenue du premier événement parmi les événements suivants : progression de la MRC comprenant IRCT ou diminution durable du $\text{DFGe} \geq 40\%$ par rapport à sa valeur initiale lors de la randomisation ou diminution durable du $\text{DFGe} < 10 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ou décès de cause rénale, ou décès de cause cardiovasculaire) ; (HR=0,72; IC95% [0,64 ; 0,82] ; p<0,0001). Ces résultats correspondent à des taux d'incidence de 6,85 versus 8,96 pour 100 patients-années. L'empagliflozine a réduit la survenue de ces événements versus placebo avec un risque absolu de 3,8 % et un risque relatif de 28 %, après un suivi de 24,3 mois. Cette supériorité s'est confirmée après environ 1 an de traitement. La différence sur le critère de jugement principal a été majoritairement (dans 2 tiers des cas) déterminée par la diminution du $\text{DFGe} \geq 40\%$ (8,9 % contre 11,3 %).

Les résultats sur le critère de jugement principal sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats de l'étude EMPA-KIDNEY sur le critère de jugement principal composite – Patients randomisés

	Groupe empagliflozine 10 mg N=3 304	Groupe placebo N=3 305
Patients avec au moins un événement	432 (13,1)	558 (16,9)
Progression de la MRC comme 1 ^{er} événement	384 (11,6)	504 (15,2)
IRCT uniquement	47 (1,4)	63 (1,9)
Diminution du $\text{DFGe} < 10 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ et $\geq 40\%$	43 (1,3)	67 (2,0)

Diminution du DFGe <10 mL/min/1,73 m ² uniquement	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Diminution du DFGe ≥ 40% uniquement	293 (8,9)	373 (11,3)
Décès de cause rénale	0 (0)	0 (0)
Décès de cause cardiovasculaire comme 1 ^{er} événement	48 (1,5)	54 (1,6)
Taux d'événements pour 100 patients-années (IC95%)	6,85 (6,22, 7,51)	8,96 (8,23, 9,72)
Hazard ratio vs. placebo (IC95%)	0,72 (0,64, 0,82)	
p	<0,0001	

Les résultats des différentes analyses de sensibilité prévues au protocole ont été similaires aux résultats de l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

L'analyse du critère de jugement principal étant statistiquement significative ($p<0,0017$), l'analyse statistique des critères de jugement secondaires a pu être réalisée. L'ordre de test des critères secondaires clés et les niveaux de signification ont été déterminés selon une procédure de Hochberg. Les tests ont été effectués dans l'ordre des valeurs de p observées, de la plus grande à la plus petite. Le niveau de signification requis pour le premier critère secondaire clé était $p<0,0290$, pour le second critère $p<0,0145$ (si le premier était non significatif), et $p<0,0097$ pour le troisième critère (si le deuxième n'était pas significatif).

Les critères de jugement secondaires délai de survenue du décès toutes causes (HR=0,87 ; IC95% [0,70 ; 1,08], NS) et le délai de survenue du premier événement d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès de cause cardiovasculaire n'étaient pas statistiquement significatifs (HR=0,84 ; IC95% [0,63, 1,13] ; NS).

Le nombre total d'hospitalisations (première et récurrentes) a également été inférieur dans le groupe empagliflozine 10 mg (1 611 hospitalisations) comparé au groupe placebo (1 895 hospitalisations).

Au total, le traitement par empagliflozine 10 mg a réduit statistiquement le risque d'hospitalisations toutes causes versus placebo (HR=0,86 ; IC95% [0,78 ; 0,95] ; $p=0,0025$).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EMPA-KIDNEY à l'aide du questionnaire EuroQol Group 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude versus placebo (EMPA-KIDNEY)

Sur les 6 609 patients randomisés, 22,9 % des patients du groupe empagliflozine (n=755/3304) et 25,7 % (n=848/3 305) des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement prématurément. Les principales raisons d'arrêt prématuré du traitement ont été l'apparition d'un événement indésirable (EI) (environ 7,3 % des patients dans les 2 groupes, soit 236 versus 248), dont 3,8 % représentant un EI grave ayant conduit au décès (soit 120 versus 129), et une cause inconnue.

Au total, environ 44 % des patients ont eu des EI graves et non graves pré-spécifiés (1447 versus 1520) ; parmi ces EI, les plus fréquents ont été l'hypoglycémie sévère, à des fréquences identiques

dans les deux groupes (2,2 %). Parmi les patients avec des hypoglycémies sévères, respectivement 95 % versus 100% des patients étaient diabétiques. Dans l'ensemble, très peu d'hypoglycémies sévères ont entraîné l'arrêt du traitement : 1 seul patient dans le groupe empagliflozine et 2 patients dans le groupe placebo. Des infections graves des voies urinaires ont été rapportées à des fréquences comparables entre les deux groupes de traitement : 1,3 % (42/3304) dans le groupe empagliflozine et 1,4 % (47/3305) dans le groupe placebo. Trois (0,1%) patients du groupe empagliflozine et 5 (0,2%) patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'infections graves des voies urinaires. Un seul patient de l'étude, appartenant au groupe empagliflozine, a rapporté une infection génitale grave (infection fongique) au cours de la période de traitement et jusqu'à 7 jours après l'arrêt du traitement. Au cours de la période de suivi, un patient supplémentaire, appartenant au groupe placebo, a développé une infection génitale grave. La fréquence de survenue de fractures a été comparable entre les deux groupes de traitement (3,7% [n=121] versus 3,2% [n=106]). La fréquence de survenue de tumeurs malignes des voies urinaires a été de 0,6% (n=19) dans le groupe empagliflozine et 0,5% (n=15) dans le groupe placebo.

Un total de 98 patients (3,0 %) a rapporté une déplétion volémique dans le groupe empagliflozine et 90 patients (2,7 %) dans le groupe placebo. Cet EI a été grave pour respectivement 46 patients (1,4%) versus 41 patients (1,2%). Le traitement a été arrêté pour seulement 2 patients (0,1%) versus 1 patient (< 0,1%). La survenue d'une lésion rénale aiguë grave a été comparable entre les deux groupes : 2,8 % (n= 93) versus 3,5 % (n = 117) ; ainsi que la survenue d'événements de goutte : 8,2 % (n=270) versus 9,2 % (n=303). La fréquence des hyperkaliémies ayant nécessité l'arrêt du traitement a été faible dans les deux groupes (0,1% dans chacun des groupes, n=2).

Le pourcentage de patients ayant eu un EI considéré comme lié au traitement a été comparable entre les deux groupes : 2,4% (n=79) dans le groupe empagliflozine et 1,8% (n=60) dans le groupe placebo.

Les cas d'acidocéoses ont été peu fréquents mais ont augmenté avec l'empagliflozine par rapport au placebo (6 cas [0,2 %] vs 1 cas [< 0,1 %]).

Une diminution légèrement plus importante du poids corporel (-1,6 kg vs -0,7 kg dès le 6^{ème} mois et environ -2,7 kg vs -1,7 kg à 36 mois) a été observée par rapport au placebo. Cependant, cette diminution n'a pas été causée par une diminution de la masse musculaire.

EI graves et décès

Au total, 32,9 % (1088/3304) dans le groupe empagliflozine versus 35,3 % (1167/3305) dans le groupe placebo ont eu des EI graves. Les principaux EI graves ont été les affections du rein et des voies urinaires (4,8 % versus 5,4 %), dont des insuffisances rénales aiguës (2,8 % versus 3,5 %) ; des infections (9 % des patients des 2 groupes), principalement des infections à coronavirus (environ 3 % des patients des 2 groupes) ; une augmentation de la kaliémie (2,9 % versus 2,6 %), une augmentation de la créatinémie (1,3 % versus 1,7 %), des affections cardiaques (environ 5,4 % versus 6,1 %), avec majoritairement une cardiomyopathie ischémique chez environ 1 % des patients des deux groupes, et une fibrillation auriculaire (0,5 % versus 1 %), ainsi que des accidents vasculaires cérébraux (environ 1 % des patients des 2 groupes).

L'incidence des décès a été de 4,8 % (n=315) : 4,5 % (n=148) dans le groupe empagliflozine et 5,1 % (n=167) dans le groupe placebo.

Au total, 28 (0,8 %) patients du groupe empagliflozine et 19 patients (0,6 %) du groupe placebo ont subi une amputation du membre inférieur, principalement chez les patients diabétiques (23 patients dans le groupe empagliflozine et 17 patients dans le groupe placebo). L'amputation la plus fréquemment observée a été l'amputation de l'orteil (n=20 ; 0,5% vs n=14 ; 0,4%).

3.3.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de JARDIANCE (empagliflozine) (version 20.1 du 31/05/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Cancer du tractus urinaire Pancréatite
Informations manquantes	Aucune

Depuis le dernier PGR soumis à la Commission de la Transparence (version 16.0 du 4 août 2021), les risques suivants ont été supprimés :

- Risques importants identifiés :
 - Infections compliquées du tractus urinaire,
 - Infections génitales,
 - Acidocétose diabétique de présentation atypique.
- Risques importants potentiels :
 - Atteintes hépatiques,
 - Risques d'amputation.

3.3.3 Données issues du PBRER

La période couverte par le dernier PBRER, s'étend du 18 avril 2021 au 17 avril 2022. Les informations reçues des essais cliniques, des cas de pharmacovigilance et de la littérature scientifique médicale examinée au cours de l'intervalle de rapport de ce PBRER n'ont pas ajouté de nouveaux signaux qui nécessiteraient une modification des activités de minimisation des risques.

La fiche de données de base concernant JARDIANCE (empagliflozine) a été mise à jour pour inclure la "constipation" comme nouvel effet indésirable.

3.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Maladie rénale chronique

L'étude EMPA-KIDNEY a inclus des patients présentant une maladie rénale chronique ($N = 6\,609$) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ 44 % des patients présentaient un diabète de type 2. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude EMPA-KIDNEY étaient la goutte (empagliflozine : 7,0 %, placebo : 8,0 %) et l'insuffisance rénale aiguë (empagliflozine : 2,8 %, placebo : 3,5 %), qui ont été plus fréquentes chez les patients du groupe placebo.

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

Bien que les patients non diabétiques soient moins susceptibles de présenter une acidocétose, des cas ont également été signalés dans cette population.

De plus, le RCP mentionne que : « 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 DFG a été maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFG moyen a été 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. Ce

phénomène a également été observé dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque et dans l'étude EMPA-KIDNEY. »

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins ou le parcours de vie.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Infarctus du myocarde aigu		
EMPACT-MI	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo.	Q2 2024
Etude de sécurité		
PASS 1245-0097	Etude observationnelle, comparative pour évaluer le risque de cancer rénal et urinaire en Europe chez les patients adultes atteints d'un DT2	Q2 2024

4. Discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de JARDIANCÉ (empagliflozine) dans le traitement de la MRC reposent sur l'étude de phase III EMPA-KIDNEY, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'empagliflozine, en association au traitement standard, sur la progression de la maladie rénale ou le décès de cause cardiovasculaire chez des patients adultes atteints de maladie rénale chronique à risque de progression rénale.

Un total de 6 609 patients a été randomisé : 3 304 dans le groupe empagliflozine 10 mg et 3 305 dans le groupe placebo. L'ensemble des patients randomisés ont été traités.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était d'environ 63,3 ans. Le DFG des patients était en moyenne de 37,3 ml/min/1,73 m². Le RAC médian était de 329,35 mg/g.

La majorité des patients avaient une IRC de stade 3b (44,4% des patients du groupe empagliflozine 10 mg et 44,8% des patients du groupe placebo) ou stade 4 (34,2 % des patients du groupe empagliflozine 10 mg et 34,8% des patients du groupe placebo). Les causes les plus fréquentes de la MRC étaient : la néphropathie diabétique (31,1 %), d'origine glomérulaire (25,3 %), ischémique ou hypertensive (21,9%). Près de 44% des patients avaient un diabète de type 2 à l'inclusion et 26,7% avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire.

A l'inclusion dans l'étude, 85,2 % des patients étaient traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine, 68,1% par diurétiques et 41,8 % par des bétabloquants. Près de 40% des patients recevaient un traitement hypoglycémiant.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 22,2 mois dans le groupe empagliflozine 10 mg et de 22,1 mois dans le groupe placebo.

La supériorité de l'empagliflozine versus placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal composite combinant progression de la MRC et décès de cause cardiovasculaire (le délai de survenue du premier événement parmi les événements suivants : progression de la MRC comprenant IRCT ou diminution durable du DFGe \geq 40 % par rapport à sa valeur initiale lors de la randomisation ou diminution durable du DFGe <10 mL/min/1,73 m² ou décès de cause rénale, ou décès de cause cardiovasculaire) : 432 (13,1 %) patients du groupe empagliflozine et 558 (16,9 %) patients du groupe placebo ont eu au moins un événement du critère de jugement principal composite (HR=0,72; IC95% [0,64 ; 0,82] ; p<0,0001). Ces résultats correspondent à des taux d'incidence de 6,85 versus 8,96 pour 100 patients-années. L'empagliflozine a réduit la survenue de ces événements versus placebo avec un risque absolu de 3,8 % et un risque relatif de 28 %, après 22,3 mois de suivi. Cette supériorité s'est confirmée après environ 1 an de traitement. L'effet sur le critère de jugement principal a été majoritairement déterminé par la diminution du DFGe \geq 40 % (8,9 % versus 11,3 %).

Concernant les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha, seul le délai d'hospitalisation toutes causes (première et récurrentes) était statistiquement significatif (HR=0,86 ; IC95% [0,78 ; 0,95] ; p=0,0025). Les critères hospitalisation pour insuffisance cardiaque, décès de cause cardiovasculaire, et le délai de survenue du décès toutes causes n'étaient pas statistiquement significatifs.

Cette étude a évalué l'empagliflozine uniquement en ajout au traitement standard par IEC ou sartans, l'efficacité de l'empagliflozine en monothérapie n'est donc pas démontrée.

La population de patients atteints d'IRC et dont le DFGe est inférieur à 20 ml/min/1,73 m² a été peu représentée dans l'étude, avec seulement 254 patients avec un DFGe < 20 ml/min/1,73 m², soit 3,8 % des patients de l'étude. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement chez ces patients. Une mention concernant le traitement de cette population est incluse dans le RCP : « En raison de l'expérience limitée, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée chez les patients ayant un DFGe inférieur à 20 mL/min/1,73 m². »

Les résultats sur la qualité de vie étaient exploratoires.

La comparaison au placebo est acceptable compte tenu du développement concomitant de l'empagliflozine aux autres gliflozines, ainsi qu'à la finérénone, dans cette indication.

Concernant le profil de tolérance, 22,9 % des patients du groupe empagliflozine et 25,7 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement prématurément. Les principales raisons d'arrêt prématuré du traitement ont été l'apparition d'un événement indésirable (environ 7,2 % des patients dans les 2 groupes), dont 3,6 % représentant un EI grave ayant conduit au décès, et une cause inconnue. Au total, 315 patients sont décédés au cours de l'étude soit 4,8 % des patients : 148 (4,5 %) patients du groupe empagliflozine et 167 (5,1 %) patients du groupe placebo.

Selon le RCP de JARDIANCE (empagliflozine), les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude EMPA-KIDNEY étaient la goutte (empagliflozine : 7,0 %, placebo : 8,0 %) et l'insuffisance rénale aiguë (empagliflozine : 2,8 %, placebo : 3,5 %), qui ont été plus fréquentes chez les patients du

groupe placebo. Le profil de tolérance de l'empagliflozine dans l'extension d'indication apparaît similaire à celui connu dans les autres indications de l'AMM.

Certains EI rares ont été observés de façon plus importante dans le groupe empagliflozine, notamment les cas d'acidocétose, qui ont été peu fréquents mais ont été augmentés avec l'empagliflozine par rapport au placebo (n=6 (0,2 %) vs 1 (< 0,1 %)). De plus, 28 (0,8 %) patients du groupe empagliflozine et 19 (0,6 %) patients du groupe placebo ont subi une amputation du membre inférieur, principalement chez les patients diabétiques (23 patients dans le groupe empagliflozine et 17 patients dans le groupe placebo). L'amputation la plus fréquemment observée a été l'amputation de l'orteil (n=20 ; 0,5% vs n=14 ; 0,4%).

Une diminution légèrement plus importante du poids corporel (-1,6 kg vs -0,7 kg dès le 6^{ème} mois et environ -2,7 kg vs -1,7 kg à 36 mois) a été observée par rapport au placebo. Cependant, cette diminution n'a pas été causée par une diminution de la masse musculaire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de JARDIANCE (empagliflozine) sur la morbidité, l'impact supplémentaire sur la mortalité n'est pas démontré. Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de JARDIANCE (empagliflozine) sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des données cliniques disponibles, reposant sur une étude ayant évalué l'efficacité de l'empagliflozine en association au traitement standard, JARDIANCE (empagliflozine) est un traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :

- avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
- traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée.

Le traitement par JARDIANCE (empagliflozine) est mis en place après la prescription d'une dose journalière maximale tolérée stable d'un IEC ou d'un ARA II pendant au moins 4 semaines.

Au vu de l'absence de données comparatives versus les autres inhibiteurs du SGLT2, l'empagliflozine ne peut être positionnée par rapport aux autres inhibiteurs du SGLT2. La place de l'empagliflozine par rapport à la finérénone (KERENDIA), ainsi que leur association ne peuvent également pas être précisées, faute de données.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La maladie rénale chronique est une maladie évoluant naturellement vers des complications graves, à fort impact sur la qualité de vie du patient et le système de soins au stade de la dialyse ou de la transplantation, pouvant être mortelles.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard, avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
- ➔ JARDIANCÉ (empagliflozine) est un traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard optimisé par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II), avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g. Le bénéfice clinique de son utilisation en monothérapie n'est pas démontré.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie évoluant naturellement vers des complications graves, à fort impact sur la qualité de vie du patient et le système de soins au stade de la dialyse ou de la transplantation, pouvant être mortelles,
- de sa prévalence et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - de l'impact démontré sur la morbidité (réduction des hospitalisations toutes causes), sans impact démontré sur la mortalité,
 - de l'absence de résultat robuste sur la qualité de vie,
 - de l'absence de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

JARDIANCÉ (empagliflozine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JARDIANCÉ (empagliflozine), est :

- **important uniquement dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :**
 - avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
 - traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA II ou sartan) à la dose maximale tolérée
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de JARDIANCE (empagliflozine), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre retenu.
- défavorable à l'inscription de JARDIANCE (empagliflozine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité démontrée dans l'étude EMPA-KIDNEY de JARDIANCE (empagliflozine) par rapport au placebo, en association au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II, sur le critère de jugement principal composite comprenant la progression de la maladie rénale avec l'atteinte du stade d'IRCT ou la diminution prolongée du DFGe $\geq 40\%$ ou la diminution prolongée du DFGe $<10 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ou le décès de cause rénale, ou le décès de cause cardiovasculaire : 432 (13,1 %) patients du groupe empagliflozine versus 558 (16,9 %) patients du groupe placebo, HR=0,72; IC95% [0,64 ; 0,82] ; p<0,0001),
- d'une quantité d'effet portée par la diminution du DFGe $\geq 40\%$ (8,9 % contre 11,3 %),
- d'une différence statistiquement significative sur un seul des critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha, à savoir le délai d'hospitalisation toutes causes (HR=0,86 ; IC95% [0,78 ; 0,95] ; p=0,0025), et de l'absence de différence statistiquement significative démontrée sur les critères d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de décès de cause cardiovasculaire et de décès de toutes causes,
- d'une comparaison versus placebo acceptable au regard du développement concomitant de JARDIANCE (empagliflozine) par rapport aux autres gliflozines et à la finérénone,
- du profil de tolérance de JARDIANCE (empagliflozine) dans cette extension d'indication qui apparaît similaire à celui observé dans les autres indications de l'AMM,
- de l'absence de résultat robuste de qualité de vie,

la Commission considère que JARDIANCE (empagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle à, l'exclusion des autres gliflozines.

5.5 Population cible

La population cible de JARDIANCE (empagliflozine) dans son indication AMM correspond aux patients adultes atteints de maladie rénale chronique.

Le nombre de personnes ayant une MRC en France peut être estimé à près de 5,7 millions⁴.

D'après la HAS², la prévalence des adultes IRC (RAC urinaire supérieur à 3 mg/mmol ou DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m²) est estimée à 3 millions en France.

Selon une étude qualitative réalisée auprès de néphrologues par la société IQVIA, 73 % des patients ayant une IRC seraient diagnostiqués, soit 2,19 millions. Selon avis d'expert, le nombre d'insuffisants rénaux (MRC stade 3-5) serait de 1,6 millions.

On estime que 75 % des patients ayant une IRC sont traités¹².

Parmi ces patients, la proportion de patients recevant un traitement par IEC ou ARA II à la dose maximale tolérée ne peut être estimée avec précision. En estimant que le traitement par IEC ou ARA II serait sous-optimal chez 30% des patients, 379 000 patients seraient éligibles à JARDIANCE (empagliflozine) dans la MRC.

La population cible de JARDIANCE (empagliflozine) est estimée à 379 000 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹² Panel LPD IQVIA MG CMA juin 2020