

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

empagliflozine, metformine

**SYNJARDY 5 mg/1000 mg,
12,5 mg/1000 mg,**

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 23 avril 2025

- Diabète de type 2
- Enfant (≥ 10 ans et < 18 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « chez les enfants âgés de 10 ans et plus, pour le traitement du diabète de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée,
- en association avec l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. »

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

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ Dans le périmètre du remboursement :**

Tout en maintenant les modifications des habitudes de vie (régime alimentaire et activité physique), socle de la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2, SYNJARDY (empagliflozine, metformine) a une place dans la prise en charge du diabète de type 2 des enfants âgés de 10 ans et plus, uniquement :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée. Dans la population pédiatrique âgée de 10 ans et plus, la dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 000 mg par jour,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. Il est souhaitable de réaliser une titration des comprimés séparés afin d'atteindre la dose optimale des traitements avant l'utilisation de l'association fixe.

	<p>→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</p> <p>SYNJARDY (empagliflozine, metformine) n'a pas de place dans telle situation.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT uniquement « chez les enfants âgés de 10 ans et plus, pour le traitement du diabète de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, – en association avec l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et l'insuline, – chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. » <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe d'empagliflozine et de metformine (SYNJARDY), – des données cliniques disponibles issues des résultats d'une étude randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, réalisée chez 158 patients âgés entre 10 et 18 ans ayant montré une supériorité de l'empagliflozine tous dosages 10 mg ou 25 mg versus placebo, sur un critère intermédiaire biologique de variation de l'HbA1c, sans résultat interprétable pour chacun des dosages d'empagliflozine, – de la démonstration d'efficacité de l'empagliflozine sur ce critère uniquement en bithérapie en association avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et l'insuline basale, avec une quantité d'effet qui apparaît modeste, comme cela a été observé chez l'adulte, – de l'absence de donnée sur des critères de morbi-mortalité dans cette population d'enfants et d'adolescents ; néanmoins chez l'adulte, l'étude EMPAREG-OUTCOME a démontré la supériorité de l'empagliflozine par rapport à un placebo sur la réduction des événements cardiaques majeurs (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), et l'étude EMPA-KIDNEY a démontré une efficacité de l'empagliflozine par rapport à un placebo dans la maladie rénale chronique, – de l'absence de donnée de qualité de vie, dans cette maladie à impact notable sur la qualité de vie, – du profil de tolérance de l'empagliflozine qui apparaît favorable dans la population pédiatrique et adolescente, avec toutefois un recul limité, <p>la Commission considère que SYNJARDY 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/1000 mg (empagliflozine, metformine), comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2), du diabète de type 2 des enfants âgés de 10 ans et plus en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou en association avec l'insuline ou chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.</p>

	Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.
Population cible	La population cible est estimée entre 934 et 2 076 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude DINAMO	11
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Synthèse des données d'utilisation	16
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	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 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 – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'une extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « SYNJARDY est indiqué chez les enfants âgés de 10 ans et plus, pour le traitement du diabète de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments antidiabétiques, – chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. <p>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. »</p> <p>– Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire :</p> <p>« Dans le traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de diabète de type 2 en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, – en association avec l'insuline, chez des enfants insuffisamment contrôlés par la metformine et l'insuline, – chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. » <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'indication de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Empagliflozine, metformine (A10BD20)</p> <p>SYNJARDY 5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – 60 plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 180 6 4) <p>SYNJARDY 12,5 mg/1000 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – 60 plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 180 7 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 FRANCE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 27/05/2015</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 04/11/2024 (extension d'indication)</p> <p>Plan de gestion des risques (PGR)</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</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 initiale d'empagliflozine recommandée est de 5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 10 mg). Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour et qui nécessitent un meilleur contrôle glycémique, la dose peut être augmentée à 12,5 mg deux fois par jour.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit d'une association de médicaments oraux réduisant la glycémie.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, SYNJARDY (empagliflozine, metformine) n'est pas pris en charge. – Aux Etats-Unis, SYNJARDY (empagliflozine, metformine) a l'AMM dans l'indication suivante « <i>SYNJARDY is a combination of empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor and metformin hydrochloride (HCl), a biguanide, indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults and pediatric patients aged 10 years and older with type 2 diabetes mellitus.</i> »
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué SYNJARDY (empagliflozine, metformine) dans l'indication suivante « chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments antidiabétiques, – chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés », <p>et lui a octroyé un SMR important dans l'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> – chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, – chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline, – chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés, <p>et une ASMR IV dans la prise en charge du diabète de type 2, au même titre que JARDIANCE (empagliflozine) (Avis du 21 octobre 2020).</p> <p>Par ailleurs, la CT a évalué JARDIANCE 10 mg, 25 mg (empagliflozine) dans l'indication : « chez les enfants âgés de 10 ans et plus 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>et lui a octroyé un SMR important dans l'indication : « traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine, en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique, uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en bithérapie uniquement avec la metformine,

	<ul style="list-style-type: none"> – en trithérapie uniquement avec la metformine et l’insuline. » <p>et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, ainsi qu’un SMR insuffisant dans les autres situations couvertes par l’indication AMM.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d’évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d’examen et d’adoption : 23 avril 2025. – Contribution de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l’affection concernée

Description de la maladie

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie caractérisée par l’association à des degrés variables d’une insulino-pénie et d’une insulino-résistance. Le DT2 atteint essentiellement l’adulte. Toutefois, depuis quelques années, l’âge de diagnostic s’abaisse et des cas sont diagnostiqués dès l’adolescence, voire dès l’enfance, dans de nombreux pays¹. La prévalence du DT2 chez l’enfant croît en effet de façon parallèle à la prévalence de l’obésité dans cette tranche d’âge¹.

Le début du DT2 peut parfois être brutal, et s’accompagner d’une insulino-pénie majeure et de marqueurs immunologiques parfois présents¹.

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

Le DT2 concerne principalement des adolescents au moment de la puberté, en surpoids ou obèses, ayant une histoire familiale de DT2¹. L’obésité touche au moins 80 % des enfants atteints de DT2. L’insulino-résistance est une complication fréquente de l’obésité, y compris chez l’enfant. L’acanthosis nigricans et le syndrome des ovaires polykystiques sont associés à l’insulinorésistance et à l’obésité chez les jeunes diabétiques de type 2. Au moins 2/3 des patients ont des antécédents de DT2 au premier ou au second degré¹.

L’acidocétose n’est pas rare dans le diabète de l’enfant obèse¹.

A partir de l’âge de 10 ans ou après le début de la puberté ou chez un jeune en surpoids ou obèse, une exploration d’un diabète de type 2 est à envisager systématiquement en présence d’un ou plusieurs facteurs de risque : diabète maternel ou gestationnel pour le jeune concerné, histoire familiale de diabète de type 2 au premier ou au second degré, signes de résistance à l’insuline, ou d’affections associées à une résistance à l’insuline (acanthosis nigricans, hypertension, dyslipidémie, syndrome des ovaires polykystiques, ou petit poids de naissance par rapport à l’âge gestationnel)². Si le diagnostic de diabète de type 2 est confirmé, un bilan pancréatique doit être réalisé pour exclure la possibilité d’un diabète de type 1.

Une des grandes caractéristiques du DT2 de l’enfant est qu’il se complique rapidement, avec une fréquence non négligeable de lésions macrovasculaires¹. L’hypertension artérielle est fréquente au moment du diagnostic chez les enfants atteints de DT2. Comme chez l’adulte, le DT2 de l’enfant expose à des complications microvasculaires (microalbuminurie) ainsi qu’à des rétinopathies¹.

Le DT2 de l’enfant impacte la qualité de vie familiale, scolaire, sociale et a des impacts psychologiques.

¹ Claire Lévy-Marchal, Anne Fagot-Campagna, Madeleine Daniel. Surveillance épidémiologique du diabète de l’enfant. Inserm. INVS. Novembre 2007.

² HAS. Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l’enfant et de l’adolescent(e). Actualisation de la recommandation de bonne pratique de 2011. Mise à jour en février 2023.

Épidémiologie

La prévalence du DT2 de l'enfant et de l'adolescent reste relativement faible avec environ 2,5 cas pour 100 000 en Europe³. Chez les adolescents, les filles sont davantage touchées par le DT2 comparativement aux garçons¹. D'après les données de l'Assurance Maladie, la prévalence du diabète de type 1 ou 2 des enfants et adolescents âgés de 10 à 19 ans a augmenté de 4,2% entre 2020 et 2021⁴. La population d'enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de diabète de type 2 est estimée au maximum à 2 000 patients en 2023.

2.2 Prise en charge actuelle

Les recommandations récentes concernant le traitement du DT2 en pédiatrie visent, par l'association d'une alimentation adaptée, d'une activité physique suffisante, d'une éducation thérapeutique renforcée et, si nécessaire, de traitements médicamenteux (antidiabétiques oraux en monothérapie ou en association, avec si nécessaire ajout d'une insulinothérapie) à maintenir le taux d'HbA1c en dessous de 7% et préférentiellement de 6,5%⁵. Cet objectif vise à éviter à moyen et long termes la survenue de complications micro et macro-angiopathiques qui font toute la sévérité du pronostic : néphropathie, rétinopathie, neuropathie, pathologies cardiovasculaires responsables à l'âge adulte (parfois jeune-adulte) d'une morbi-mortalité élevée dans cette population de patients⁶.

Le traitement du DT2 de l'enfant ou de l'adolescent doit être pris en charge par une équipe de soins incluant différents professionnels de santé. Le DT2 chez l'enfant et l'adolescent est principalement lié au surplus de poids^{7,8}. L'un des axes essentiels, socle de la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2, est non médicamenteux et touche aux modifications du mode de vie, incluant une prise en charge alimentaire (régime) et l'activité physique ; une éducation thérapeutique du patient et de sa famille est essentielle en vue d'atteindre les objectifs.

Si cette modification des habitudes de vie ne s'avère pas efficace, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Les objectifs de la prise en charge sont :

- une perte de poids corporel de 7 à 10 % ;
- l'obtention puis le maintien d'un équilibre métabolique optimal (hémoglobine glyquée [HbA1c] < 7 %, voire < 6,5 %) ;
- le dépistage et la prise en charge des autres comorbidités liées à l'obésité, un repérage et une prise en charge des difficultés psychologique et sociales.

En association aux modifications des habitudes de vie, la prise en charge thérapeutique initiale peut également nécessiter, selon le niveau d'HbA1c et la présence éventuelle d'une cétose :

³ CHMP extension of indication variation assessment report. JARDIANCE. 9 November 2023. EMA/CHMP/306458/2023 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

⁴ L'Assurance Maladie. (2023, Mai 22). Comprendre le diabète de type 1 insulino-dépendant. <https://www.ameli.fr/assurance/sante/themes/diabete-type-1-enfant-adolescent/comprendre-diabete-enfant-adolescent>

⁵ *Pediatr Diabetes*.2022;23:872–902 ; *Diabetes Care* 2022; 45: S208–S231.

⁶ *Nat Rev Nephrol*. 2023; 19: 168–184.

⁷ Panagiotopoulos C, Hadjiyannakis S and Henderson M. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes* 2018; 42 (Suppl 1): S247–S254.

⁸ Silva Arslanian, Fida Bacha, Margaret Grey, et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association *Diabetes Care* 2018;41:2648–2668 | <https://doi.org/10.2337/dci18-0052>.

- une insulinothérapie initiale avec ajout secondaire de metformine au bout de 2 à 6 semaines avec diminution progressive parallèle des doses d'insuline visant un arrêt de celle-ci en cas d'hyperglycémie avec cétose et- une HbA1c > 8,5%,
- un traitement d'emblée par metformine si HbA1c < 8,5%.

Chez les patients hospitalisés atteints de cétose/acidocétose, un traitement par insuline sous-cutanée ou intraveineuse doit être initié pour corriger rapidement l'hyperglycémie et le dérèglement métabolique. Une fois l'acidose résolue, la metformine doit être instaurée tout en poursuivant l'insulinothérapie sous-cutanée.

La dapagliflozine (FORXIGA) et certains analogues du GLP-1 (liraglutide (VICTOZA), exénatide (BYDUREON) et dulaglutide (TRULICITY)) ont l'AMM dans le traitement du DT2 chez l'enfant âgé de 10 ans et plus, mais aucun n'est remboursé chez l'enfant⁹.

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 1 : 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
Biguanide				
GLUCOPHAGE (metformine) Merck Serono Et génériques	Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Chez l'adulte, GLUCOPHAGE peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline. Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, GLUCOPHAGE peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.	15/04/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	-
Gliflozine				
JARDIANCE (empagliflozine) Boehringer Ingelheim	JARDIANCE est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique.	24/04/2024 (Extension d'indication)	Important	ASMR V
Insuline				
LEVEMIR (Insuline détémir) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.	01/09/2016 (Extension d'indication)	Important	ASMR V
LANTUS (Insuline glargine) Sanofi-Aventis France	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	18/04/2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	
ABASAGLAR (Insuline glargine) Lilly France	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	23/09/2015 (Inscription)	Important	ASMR V

⁹ Aucune demande de remboursement n'a été déposée par le laboratoire

TOUJEO (Insuline glargine) Sanofi-Aventis France	Traitement du diabète sucré de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans.	10/06/2020 (Extension d'indication)	Important	ASMR V
TRESIBA (Insuline degludec) Novo Nordisk	TRESIBA est indiqué dans le traitement du diabète de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.	05/09/2018 (Extension d'indication)	Important	ASMR V

Les analogues du GLP-1 (liraglutide (VICTOZA), exénatide (BYDUREON) et dulaglutide (TRULICITY)) et la dapagliflozine (FORXIGA), qui ont l'AMM dans le diabète de type 2 chez l'enfant âgé de 10 ans et plus mais n'ont pas été évalués par la Commission à la date du présent avis, sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation. Toutefois, ces médicaments n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude DINAMO avec l'empagliflozine (date de début d'inclusion : 26 avril 2018).

→ Traitements non-médicamenteux

Les interventions non médicamenteuses ont une importance fondamentale pour la prise en charge du DT2. Le traitement médicamenteux du DT2 ne doit être instauré qu'après échec des mesures hygiéno-diététiques et d'activité physique qui doivent être poursuivies et encouragées lorsqu'un traitement médicamenteux est instauré.

La chirurgie bariatrique n'est à envisager que dans des situations exceptionnelles, en tenant compte des spécificités de l'adolescence (particularités liées aux modifications corporelles et psychiques) et après une analyse approfondie de la demande de chirurgie¹⁰. Au cours de la prise en charge pluriprofessionnelle dans le cadre du parcours de soins d'un adolescent présentant une obésité sévère (IMC > à 35 kg/m²) et complexe (handicap dans la vie quotidienne généré par l'obésité, contexte familial défavorable, problématique psychologique et social majeure), le recours à une chirurgie bariatrique peut être envisagé lors d'une réunion de concertation pluriprofessionnelle (RCP) dans un centre spécialisé de l'obésité (CSO) à compétence pédiatrique permettant notamment l'évaluation de la balance bénéfice-risque. La chirurgie bariatrique n'est pas un CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert dans la population pédiatrique et adolescente. Il persiste un besoin médical permettant de répondre à l'enjeu constant de la prise en charge du diabète de type 2 afin d'éviter de graves et de nombreuses complications souvent insidieuses telles que la microangiopathie (touchant la rétine, les nerfs, le cœur et le rein) et des complications brutales de la macro-angiopathie telles que l'infarctus ou l'AVC, avec une adhésion au traitement facilitée.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Aucune étude clinique de phase III n'a été conduite avec l'association fixe SYNJARDY (empagliflozine, metformine). Les données d'efficacité et de tolérance de SYNJARDY (empagliflozine, metformine)

¹⁰ HAS. Fiche mémo Critères d'éligibilité pour la réalisation d'une chirurgie bariatrique chez les moins de 18 ans. Janvier 2016.

dans le traitement du DT2 chez l'enfant âgé de 10 ans et plus reposent sur la même étude de phase III que celle précédemment évaluée par la Commission pour JARDIANCE (empagliflozine)¹¹, à savoir l'étude DINAMO, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 158 enfants (âgés entre 10 et 17 ans au moment de la randomisation), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'empagliflozine comparativement à un placebo après 26 semaines de traitement chez des patients pédiatriques et adolescents atteints de DT2 traités par metformine et/ou insuline ou intolérants à la metformine¹².

L'étude comportait un groupe traité par la linagliptine, mais cette molécule n'a pas l'AMM dans le DT2 de l'enfant.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude DINAMO

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, internationale, multicentrique¹³, randomisée, en double-aveugle, en 3 groupes parallèles, comparative versus placebo.

L'étude a débuté le 26 avril 2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 27 juin 2022.

L'étude comprenait 3 périodes : une période de run-in (2 semaines), une période de traitement en double-aveugle (jusqu'à la semaine 26) et une période de suivi (jusqu'à la semaine 52).

Après consentement, les patients sont entrés dans une période de run-in sous placebo, en ouvert, pendant 2 semaines avant la randomisation, puis dans une période de traitement en double aveugle. Lors de la randomisation initiale (ratio 1 :1 :1), un nombre de patients équivalent a été réparti entre les groupes placebo, linagliptine à la dose de 5 mg et empagliflozine à la dose de 10 mg. La randomisation initiale a été stratifiée selon l'âge (<15 ans ; ≥ 15 ans et <18 ans).

Les patients initialement randomisés pour recevoir l'empagliflozine à la dose de 10 mg et non répondeurs au traitement (objectif d'HbA1c < 7,0 % à la semaine 12 non atteint) ont été re-randomisés (ratio 1:1) à la semaine 14 pour soit continuer avec l'empagliflozine à la dose de 10 mg soit augmenter la dose à 25 mg. La re-randomisation a de nouveau été stratifiée selon l'âge lors de la randomisation initiale (<15 ans ; ≥ 15 ans et <18 ans). Le double aveugle a été maintenu.

Seuls les patients sous 10 mg d'empagliflozine avec une HbA1c ≥ 7,0 % à la semaine 12 avaient la possibilité d'augmenter la dose d'empagliflozine.

Après l'analyse principale à la semaine 26, tous les patients ont participé à une période d'extension de tolérance à long terme en double aveugle, jusqu'à 52 semaines. Les patients ayant reçu un placebo pendant la période de traitement de 26 semaines ont été re-randomisés (ratio 1:1:1) dans les groupes linagliptine 5 mg, empagliflozine 10 mg ou empagliflozine 25 mg. La re-randomisation a de nouveau été stratifiée selon l'âge à la randomisation initiale (<15 ans ; ≥ 15 et <18 ans). Le double-aveugle a été maintenu.

Seuls les patients sous placebo sont passés à un traitement actif à la semaine 26.

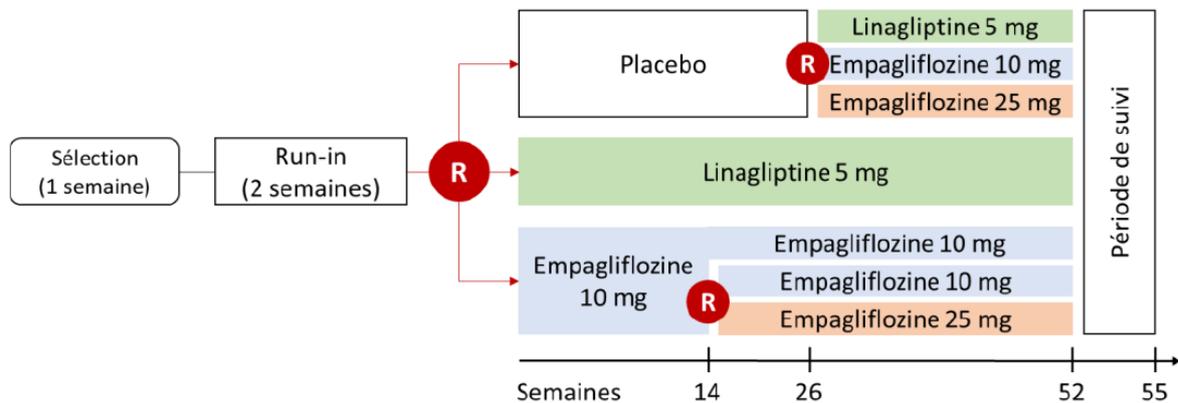
¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence JARDIANCE. 24/04/2024.

¹² Laffel LM et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 169-81.

¹³ L'étude a été conduite dans 78 centres dans 13 pays dont 4 pays européens, sans centre en France.

Après la dernière prise du médicament à l'étude, tous les patients sont entrés dans une période de suivi de 3 semaines qui s'est terminée avec la visite de suivi à la semaine 55.

Figure 1. Schéma de l'étude DINAMO



Traitements reçus

Un total de 158 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir, en association au traitement standard du DT2 de l'enfant :

- groupe placebo par voie orale, en une prise par jour (n=53),
- groupe empagliflozine 10 mg par voie orale, en une prise par jour (n=52),
- groupe linagliptine 5 mg par voie orale, en une prise par jour (n=53).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du taux d'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'inclusion. Le critère de jugement principal était analysé sur la population ITTm incluant l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement et avec une mesure d'HbA1c à l'inclusion.

Le critère de jugement principal était analysé avec un modèle d'analyse de la covariance (ANCOVA). Les hypothèses principales visaient à évaluer simultanément l'effet de la linagliptine et de l'empagliflozine poolée comparé au placebo (groupes TG1) à un seuil bilatéral de significativité de 0,05. Les analyses du critère de jugement principal ont été testées de manière hiérarchisée grâce à la procédure de Hochberg permettant de contrôler l'inflation du risque alpha liée aux comparaisons multiples : si les deux valeurs p de comparaison des groupes de traitement actifs au placebo étaient < 0,05, les deux hypothèses nulles de TG1 étaient rejetées. Si l'un des p était ≥ 0,05 et l'autre p < 0,025, seule l'hypothèse nulle correspondant au second p était rejetée. Si des résultats significatifs étaient démontrés sur les deux hypothèses principales, les hypothèses secondaires visant à comparer l'effet individuel des deux doses d'empagliflozine comparées au placebo pouvaient être testées.

Les deux hypothèses secondaires étaient alors testées de manière hiérarchisée (TG2 puis TG3) à un seuil bilatéral de 0,05 maintenu au travers des tests des différentes hypothèses :

- L'hypothèse pour TG2 (comparant individuellement les 2 doses d'empagliflozine au placebo) incluait les patients répondeurs (patients ayant débuté à la dose de 10 mg et ayant atteint la cible d'HbA1c à la semaine 12 et qui ont continué à la même dose ensuite) et les patients non-répondeurs qui sont passés à la dose de 25 mg (patients n'ayant pas atteint l'objectif glycémique en semaine 12 et randomisés dans le groupe empagliflozine 25 mg) : aucune différence entre l'effet du placebo et l'effet de l'empagliflozine.
- Suivie par l'hypothèse pour TG3 incluant les patients répondeurs (patients ayant débuté à la dose de 10 mg et ayant atteint la cible d'HbA1c à la semaine 12 et qui ont continué à la dose de 10 mg ensuite) et les patients non-répondeurs qui ont continué à la dose de 10 mg (patients

n'ayant pas atteint l'objectif glycémique en semaine 12 et re-randomisés pour rester à la dose de 10 mg d'empagliflozine) : aucune différence entre l'effet du placebo et l'effet de l'empagliflozine.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement (évolution de la glycémie à jeun, variation du poids, variation de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique, proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 6,5% ou ayant atteint un taux d'HbA1c < 7,0% à la semaine 26) sont exploratoires.

Population de l'étude

Un total de 158 patients a été randomisé dans l'étude (groupe TG1). Un patient est sorti d'étude et n'a pas été traité.

Sur les 157 patients traités, 140 patients (89,2%) ont continué le traitement jusqu'à la semaine 26 et 130 patients (82,8%) ont terminé la période de traitement planifiée jusqu'à la semaine 52. La majorité des patients (140 patients, 89,2%) ont terminé la période d'observation jusqu'à la semaine 55, avec des fréquences comparables entre les groupes.

Sur les 157 patients traités, 17 patients (10,8%) ont arrêté prématurément le traitement jusqu'à la semaine 26, avec des fréquences généralement comparables entre les groupes de traitement. Les causes les plus fréquentes d'arrêt prématuré de traitement ont été le retrait sur souhait du patient (10 patients, 6,4%) et autres raisons telles que l'arrêt, l'atteinte d'un critère d'exclusion et la non-observance (4 patients au total, 2,5%). Jusqu'à la semaine 52, 27 patients (17,2%) ont arrêté prématurément le traitement. Les causes d'arrêt les plus fréquentes ont été le retrait sur souhait du patient (16 patients, 10,2%) et autres raisons telles que l'arrêt du traitement, non-observance, l'atteinte d'un critère d'exclusion, une visite manquée, ou l'oubli de prise du médicament (7 patients au total, 4,5%).

La majorité des patients était de sexe féminin (61,8 %). À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 14,5 ans (ET 1,9), 48,4% (n=76) des patients avaient moins de 15 ans et 51,6 % (n=81) avaient entre 15 et 18 ans. Le diabète de type 2 était diagnostiqué depuis moins d'un an chez 32,5 % des patients, entre 1 et 3 ans chez 42 % des patients, et depuis plus de 3 ans chez 25,5 % des patients.

L'HbA1c moyenne était de 8,03 (ET 1,20). Plus de la moitié des patients (52,9%) avaient une HbA1c < 8,0 %. Le poids moyen des patients était de 99,9 kg (ET 26,8). L'IMC moyen était de 36,0 kg/m² (DS 8,3). Le DFGe moyen était de 129,8 mL/min/1,73 m². Le rapport albuminurie/créatininurie était normal pour 73,9% des patients.

Plus de la moitié des patients (85 patients, 54,1%) étaient traités par un seul médicament antidiabétique, dont 80 patients (51,0%) par metformine seule et 5 patients (3,2%) par l'insuline seule. Un total de 63 patients (40,1%) étaient traités par metformine et insuline et 9 patients (5,7%) n'avaient aucun médicament antidiabétique.

Sur la base du groupe TG1, la durée médiane d'exposition au traitement de l'étude jusqu'à la semaine 26 était de 182 jours.

Résultats sur le critère de jugement principal

Après 26 semaines de traitement, la variation moyenne ajustée de l'HbA1c :

- entre le groupe empagliflozine (10 et 25 mg) et le groupe placebo était de -0,84% (IC95% : -1,50%, -0,19%) soit une différence statistiquement significative en faveur de l'empagliflozine (10 et 25 mg) (p=0,0116 < 0,025)
- entre le groupe linagliptine 5 mg et le groupe placebo était de -0,34% (IC95% : -0,99%, 0,30%), soit une différence non statistiquement significative (p=0,29).

Les deux hypothèses principales pour TG1 n'ayant pas été rejetées toutes les deux, la procédure hiérarchisée de tests s'est arrêtée et les analyses suivantes sont considérées comme exploratoires.

Tableau 2 : Résultats de l'étude DINAMO sur le critère de jugement principal – ITTm

Traitements	N analysés	Baseline		Evolution depuis la baseline		Comparaison vs. placebo		
		Moyenne	ET	Moyenne ajustée	IC95%	Moyenne ajustée	IC95%	p
Hypothèses principales sur TG1								
Placebo	53	8,05	1,23	0,68	0,23, 1,13			
Linagliptine 5 mg	52	8,05	1,11	0,33	-0,13, 0,79	-0,34	-0,99, 0,30	0,29
Empagliflozine tous dosages	52	8,00	1,29	-0,17	-0,64, 0,31	-0,84	-1,50, -0,19	0,0116
Hypothèses secondaires sur TG2								
Placebo	53	8,05	1,23	0,66	0,12, 1,21			
Empagliflozine 10 mg + titr. 25 mg	41	7,80	1,26	0,14	-0,42, 0,71	-0,52	-1,31, 0,27	0,19
Hypothèses secondaires sur TG3								
Placebo	53	8,05	1,23	0,68	0,19, 1,17			
Empagliflozine 10 mg + titr. 10 mg	39	7,92	1,36	-0,49	-1,03, 0,04	-1,18	-1,90, -0,45	0,0015

Des proportions similaires de patients dans le groupe placebo (3 patients, 5,7 %) et dans le groupe empagliflozine tous dosages (3 patients, 5,8 %) ont reçu un nouveau traitement antidiabétique au cours de la période de traitement allant jusqu'à la semaine 26. Ce nombre de patients s'est maintenu jusqu'à la semaine 56. Il s'agissait le plus souvent d'insuline (8 patients, 7,7 %).

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

Comparé au placebo, la variation moyenne ajustée du poids dans le groupe empagliflozine a été de -0,75 kg (IC95% : [-2,68 ; 1,19]) à la semaine 26.

Comparé au placebo, la variation moyenne ajustée de la PAS et de la PAD dans le groupe empagliflozine a été respectivement de -1,42 mm/Hg (IC95% : [-4,72 ; 1,88]) et de 0,02 mmHg (IC95% : [-2,52 ; 2,56]) à la semaine 26.

Alors qu'une augmentation de l'HbA1c moyenne a été observée dans le groupe placebo sur 26 semaines, l'HbA1c moyenne a diminué entre l'inclusion et la semaine 12 dans le groupe empagliflozine. La variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion à la semaine 12 a été de 0,33% (1,16) dans le groupe placebo et de -0,66 % (1,52) dans le groupe empagliflozine. Entre les semaines 12 et 52, les valeurs moyennes d'HbA1c ont augmenté dans les deux groupes de traitement actif. La variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion a été de 0,09% (2,07) pour le groupe empagliflozine à la semaine 52.

La variation moyenne (ET) entre la semaine 12 à la semaine 26 pour les patients n'ayant pas atteint l'objectif d'HbA1c <7,0% à la semaine 12 et maintenus sous traitement par empagliflozine 10 mg était de -0,10% (0,71), pour ceux ayant reçu une augmentation de dose à 25 mg, la variation moyenne (ET) était de 0,52% (0,63).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Jusqu'à la semaine 26, la proportion de patients rapportant des événements indésirables (EI) a été supérieure dans le groupe empagliflozine tous dosages (40 patients, 76,9%) comparé au groupe placebo (34 patients, 64,2%).

Jusqu'à la semaine 52, la fréquence des EI dans le groupe empagliflozine a été similaire à celle observée jusqu'à la semaine 26.

Jusqu'à la semaine 26

Les classes système-organes (SOC) les plus fréquentes ont été : les infections et infestations (placebo : 13 patients, 24,5% ; empagliflozine : 18 patients, 34,6%), les troubles du métabolisme et de la nutrition (placebo : 12 patients, 22,6% ; empagliflozine : 16 patients, 30,8%) et les affections gastro-intestinales (placebo : 10 patients, 18,9% ; empagliflozine : 12 patients, 23,1%).

Les EI les plus fréquents dans le groupe placebo ont été : les céphalées (7 patients, 13,2%) et les hypoglycémies, la carence en vitamine D et la diarrhée (5 patients chacun, 9,4%). Dans le groupe empagliflozine, il s'agissait d'hypoglycémies (11 patients, 21,2%), de céphalées (8 patients, 15,4%) et de la carence en vitamine D (5 patients, 9,6%).

La quasi-totalité des EI ont été d'intensité faible ou modérée dans les groupes de traitement. Des EI sévères ont été rapportés chez 2 patients (3,8%) du groupe placebo et 1 patient du groupe empagliflozine (1,9%). Dans le groupe empagliflozine, il s'agissait d'un événement sévère d'idées suicidaires qui a également été considéré comme un EI grave (EIG), mais non considéré comme lié au traitement par empagliflozine.

Jusqu'à la semaine 52

La proportion et le profil des EI rapportés dans le groupe empagliflozine étaient comparables à ceux rapportés lors des 26 premières semaines de traitement.

La quasi-totalité des EI ont été d'intensité faible ou modérée dans le groupe empagliflozine. Des EI sévères ont été rapportés chez 3 patients (3,6%) du groupe empagliflozine. Aucun EI sévère n'a été rapporté chez plus d'un patient du groupe empagliflozine.

Jusqu'à la semaine 26, un faible nombre d'EI liés au traitement ont été rapportés chez plus d'un patient. Dans le groupe placebo, des EI d'hypoglycémie ont été rapportés chez 2 patients (3,8%). Dans le groupe empagliflozine, des hypoglycémies ont été rapportées chez 4 patients (7,7%) et des infections fongiques et une augmentation des corps cétoniques chez 2 patients pour chacun des EI (3,8%).

Jusqu'à la semaine 52, la fréquence des EI considérés comme liés au traitement par l'empagliflozine a été généralement comparable à celle rapportée jusqu'à la semaine 26. Les EI considérés comme liés au traitement par l'empagliflozine ont été les hypoglycémies (6 patients, 7,2%), l'augmentation des corps cétoniques (3 patients, 3,6%) et l'infection fongique (2 patients, 2,4%).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

Un résumé des EI d'intérêt particulier et des EI spécifiques est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Patients avec événements indésirables d'intérêt particulier et spécifiques - Patients traités (TG1)

Système-organes Terme préférentiel	Placebo		Groupe empagliflozine poolé	
	N (%)	Taux pour 100 patients-années	N (%)	Taux pour 100 patients-années
Nombre de patients	53 (100)		52 (100)	
Réactions d'hypersensibilité (SMQ étroite)	1 (1,9)	4,1	4 (7,7)	17,6
Pancréatite (SMQ étroite)	1 (1,9)	4,0	0	
Lésion hépatique (sous-SMQ étroite)	1 (1,9)	4,0	2 (3,8)	8,6
Diminution de la fonction rénale (SMQ étroite)	1 (1,9)	4,0	0	
Acidocétose diabétique (BICMQ étroite)	1 (1,9)	4,0	0	
Acidocétose diabétique (évaluation par l'investigateur)	1 (1,9)	4,0	0	
Valeurs de cétones rapportées comme EI	2 (3,8)	8,2	2 (3,8)	8,6
Hypoglycémie	5 (9,4)	21,7	12 (23,1)	63,3
Glycémie <54 mg/dL	4 (7,5)		10 (19,2)	
Infections des voies urinaires (sous-BICMQ étroite)	1 (1,9)	4,1	3 (5,8)	12,9
Infections des voies urinaires (évaluation par l'investigateur)	1 (1,9)	4,1	4 (7,7)	17,6
Infection génitale (sous-BICMQ étroite)	1 (1,9)	4,0	1 (1,9)	4,2
Infection génitale (évaluation par l'investigateur)	2 (3,8)	8,1	3 (5,8)	12,9
Arthralgie (groupe de termes de haut niveau primaire)	1 (1,9)	4,1	1 (1,9)	4,3
Déplétion volémique (BICMQ étroite)	1 (1,9)	4,0	0	

Aucun cas de lésions cutanées, de pemphigoïde bulleuse, de cancer du pancréas, d'événements conduisant à une amputation de membre inférieur ou pyélonéphrite aiguë / urosepsis n'a été rapporté.

Selon le RCP, durant la phase contrôlée contre placebo, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie, dont les taux globaux étaient plus élevés dans les groupes empagliflozine poolés par rapport au groupe placebo (données poolées pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg : 23,1 % ; placebo : 9,4 %). Aucun de ces événements n'était sévère et n'a nécessité d'assistance.

Globalement, le profil de sécurité chez l'enfant était similaire à celui observé chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Le résumé des risques du PGR de SYNJARDY (empagliflozine, metformine), version 17.1 du 28 novembre 2024 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Acidose lactique
Risques importants potentiels	
Informations manquantes	

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Il n'a pas été réalisé d'étude clinique avec l'association fixe SYNJARDY (empagliflozine, metformine). La demande repose sur une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, réalisée chez 158 enfants (d'âge entre 10 et 17 ans au moment de la randomisation), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'empagliflozine comparativement à un placebo après 26 semaines de traitement chez des patients pédiatriques et adolescents atteints de DT2 traités par metformine et/ou insuline ou intolérants à la metformine. Cette étude a été évaluée par la Commission dans l'avis en date du 24/04/2024 d'extension pédiatrique chez l'enfant âgé de 10 ans et plus de JARDIANCE (empagliflozine).

Un total de 158 patients pédiatriques et adolescents a été randomisé pour recevoir :

- groupe placebo (n=53)
- groupe empagliflozine 10 mg (n=52),
- groupe linagliptine 5 mg (n=53), cette molécule n'a pas l'AMM dans le DT2 de l'enfant.

À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 14,5 ans (ET 1,9), 48,4% (n=76) des patients avaient moins de 15 ans et 51,6 % (n=81) des patients avaient entre 15 et 18 ans, et la majorité était de sexe féminin (61,8 %). L'HbA1c moyenne était de 8,03 (ET 1,20). Plus de la moitié des patients (52,9%) avait une HbA1c < 8,0 %.

Après 26 semaines de traitement, le résultat sur le critère de jugement principal, à savoir la variation moyenne ajustée de l'HbA1c entre le groupe empagliflozine (tous dosages 10 mg et 25 mg) et le groupe placebo était de -0,84% (IC95% : -1,50%, -0,19%) soit une différence statistiquement significative en faveur de l'empagliflozine tous dosages (10 mg et 25 mg) ($p=0,0116 < 0,025$).

Les deux hypothèses principales n'ayant pas été rejetées toutes les deux, la procédure hiérarchisée de tests s'est arrêtée et les analyses prévues pour évaluer chaque dosage d'empagliflozine sont considérées comme exploratoires. Ces résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires montrent que la variation moyenne (ET) entre la semaine 12 à la semaine 26 pour les patients n'ayant pas atteint l'objectif d'HbA1c < 7,0% à la semaine 12 et maintenus sous traitement par empagliflozine 10 mg était de -0,10% (0,71). Pour les patients n'ayant pas atteint l'objectif à la semaine 12 mais ayant reçu une augmentation de dose à 25 mg d'empagliflozine, la variation moyenne (ET) était de 0,52% (0,63).

Entre les semaines 12 et 52, les valeurs moyennes d'HbA1c ont augmenté dans les deux groupes de traitement actif. La variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion a été de 0,09% (2,07) pour le groupe empagliflozine à la semaine 52.

À 52 semaines, les événements indésirables considérés comme liés au traitement dans le groupe empagliflozine ont été les hypoglycémies (6 patients, 7,2%), l'augmentation des corps cétoniques (3 patients, 3,6%) et l'infection fongique (2 patients, 2,4%).

Ces résultats appellent les remarques suivantes :

- il existe des comparateurs cliniquement pertinents d'indication superposable à celle de JARDIANCE (empagliflozine), à savoir des analogues du GLP-1 et la dapagliflozine, mais ces médicaments n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude avec l'empagliflozine. Par conséquent, aucune comparaison n'est attendue avec ces médicaments.
- les patients inclus, qui étaient obèses avec un IMC moyen de 36,04 kg/m², ont été majoritairement recrutés en Amérique (avec seulement 13% des patients en Europe ou Asie). Leur phénotype et, notamment, la sévérité de l'obésité n'est pas forcément représentative de l'ensemble des patients pédiatriques et adolescents atteints de DT2 en Europe.
- il aurait été pertinent de disposer d'une analyse des patients âgés de 10 à ≤ 15 ans distincte de celle des patients âgés de 15 à <18 ans, car leurs caractéristiques diffèrent notamment en termes de croissance ; cela aurait nécessité un effectif plus important permettant de réaliser cette analyse avec robustesse,
- l'empagliflozine a été évaluée majoritairement en association, à savoir en bithérapie associée à un traitement par metformine (51,0%), ou en trithérapie en association à la metformine + insuline (40,1%), et pour une minorité de patients intolérants à la metformine, en monothérapie (5,7%). Par conséquent, cette étude réalisée versus placebo ne permet pas d'évaluer la quantité d'effet de l'empagliflozine en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- on ne dispose pas d'information tout au long de l'étude sur l'application des mesures non médicamenteuses (régime, activité physique) dans les groupes de patients,
- on dispose uniquement d'un résultat d'efficacité sur le critère biologique, à savoir la variation d'HbA1c à 26 semaines, sur la base d'une analyse globalisant les deux dosages de 10 mg ou de 25 mg d'empagliflozine. L'empagliflozine a montré une réduction modeste sur ce critère de jugement biologique intermédiaire, qui apparaît du même ordre de grandeur que celle observée chez l'adulte¹⁴.
- on ne dispose pas de résultat robuste sur l'efficacité de chaque dosage de l'empagliflozine en termes de variation d'HbA1c ; l'étude ne permettant pas d'évaluer l'efficacité de chaque dosage d'empagliflozine.
- l'effet de l'empagliflozine sur la perte de poids apparaît faible ; chez l'adulte, l'empagliflozine n'avait pas non plus montré un bénéfice important sur la perte de poids.
- on ne dispose pas de résultat robuste sur un critère de morbi-mortalité. Toutefois, l'empagliflozine présente un intérêt particulier chez le patient adulte DT2 à risque cardiovasculaire, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPAREG OUTCOME, ayant démontré la supériorité par rapport à un placebo sur la réduction du MACE¹⁵. L'empagliflozine a également montré une efficacité versus placebo dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique¹⁶.
- on ne dispose pas de résultat de qualité de vie, dans cette maladie à impact notable sur la qualité de vie pour laquelle des questionnaires de recueil de données existent.
- le profil de tolérance de l'empagliflozine apparaît favorable, avec un recul limité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats dans la population pédiatrique et adolescente, et des données disponibles chez le patient adulte, il est attendu un impact supplémentaire de SYNJARDY (empagliflozine, metformine) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence JARDIANCE en date du 17/12/2014, 19/10/2016, 21/10/2020.

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence JARDIANCE en date du 21 octobre 2020.

¹⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence JARDIANCE en date du 31 janvier 2024.

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

→ Dans le périmètre du remboursement :

Tout en maintenant les modifications des habitudes de vie (régime alimentaire et activité physique), socle de la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2, SYNJARDY (empagliflozine, metformine) a une place dans la prise en charge du diabète de type 2 des enfants âgés de 10 ans et plus uniquement :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée. Dans la population pédiatrique âgée de 10 ans et plus, la dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 000 mg par jour,
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. Il est souhaitable de réaliser une titration des comprimés séparés afin d'atteindre la dose optimale des traitements avant l'utilisation de l'association fixe.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

SYNJARDY (empagliflozine, metformine) n'a pas de place dans telle situation.

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 limités aux comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le diabète de type 2 de l'enfant, entité spécifique dont la prévalence augmente avec celle de l'obésité, est une maladie chronique aux complications, notamment cardiovasculaires, potentiellement graves.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :

- de l'impact démontré uniquement sur le critère intermédiaire biologique de variation de l'HbA1c dans un groupe de patients âgés entre 10 et 18 ans, traités par l'empagliflozine au dosage de 10 mg ou de 25 mg, sans résultat interprétable pour chacun des dosages d'empagliflozine,
- de l'absence d'impact démontré sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie dans cette population pédiatrique et adolescente, un impact ayant été démontré sur des critères cardiovasculaires et rénaux uniquement chez l'adulte,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage, compte tenu de l'absence de donnée permettant de l'étayer dans la population pédiatrique et adolescente,

SYNJARDY (empagliflozine, metformine) 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 SYNJARDY 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/1000 mg (empagliflozine, metformine), comprimé pelliculé, est :

- **important uniquement dans « le traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de diabète de type 2 en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :**
 - **chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée,**
 - **en association avec l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et l'insuline,**
 - **chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés. »**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de SYNJARDY 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/1000 mg (empagliflozine, metformine), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,**
- **défavorable à l'inscription de SYNJARDY 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/1000 mg (empagliflozine, metformine), comprimé pelliculé, 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 l'absence d'étude clinique réalisée avec l'association fixe d'empagliflozine et de metformine (SYNJARDY),
- des données cliniques disponibles issues des résultats d'une étude randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, réalisée chez 158 patients âgés entre 10 et 18 ans ayant montré une supériorité de l'empagliflozine tous dosages 10 mg ou 25 mg versus placebo, sur un critère intermédiaire biologique de variation de l'HbA1c, sans résultat interprétable pour chacun des dosages d'empagliflozine,
- de la démonstration d'efficacité sur ce critère uniquement en bithérapie en association avec la metformine ou en trithérapie avec la metformine et l'insuline basale, avec une quantité d'effet qui apparaît modeste, comme cela a été observé chez l'adulte,
- de l'absence de donnée sur des critères de morbi-mortalité dans cette population d'enfants et d'adolescents ; néanmoins chez l'adulte, l'étude EMPAREG-OUTCOME a démontré la supériorité de l'empagliflozine par rapport à un placebo sur la réduction des événements cardiaques majeurs (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal), et l'étude EMPA-KIDNEY a démontré une efficacité de l'empagliflozine par rapport à un placebo dans la maladie rénale chronique,
- de l'absence de donnée de qualité de vie, dans cette maladie à impact notable sur la qualité de vie,
- du profil de tolérance de l'empagliflozine qui apparaît favorable dans la population pédiatrique et adolescente, avec toutefois un recul limité,

la Commission considère que SYNJARDY 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/1000 mg (empagliflozine, metformine), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2), du diabète de type 2 des enfants âgés de 10 ans et plus en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou en association avec l'insuline ou chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de SYNJARDY (empagliflozine, metformine) est représentée par les enfants et adolescents diabétiques de type 2, âgés de 10 à 17 ans, en complément du régime alimentaire et d'une activité physique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée,
- en association avec l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et l'insuline,
- chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

Dans son avis du 24 avril 2024 concernant l'extension d'indication à partir de l'âge de 10 ans de la spécialité JARDIANCE (empagliflozine) dans le diabète de type 2, la Commission avait estimé que la

population d'enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de DT2 serait comprise entre 934 et 2 076 patients. Au sein de cette population, on ne dispose pas de données permettant d'estimer le taux de patients traités et stabilisés par une monothérapie par metformine.

On ne dispose pas de nouvelles données susceptibles de modifier cette estimation, ni de données permettant d'estimer au sein de cette population, le nombre de patients qui relèveront d'un traitement par l'association fixe empagliflozine/metformine (SYNJARDY).

La population cible est estimée entre 934 et 2 076 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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