

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JARDIANCE (empagliflozine), antidiabétique oral

Pas d'avantage clinique démontré en bithérapie avec la metformine ou en trithérapie avec metformine / sulfamide ou metformine / insuline dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine, ou par une association de metformine et d'un sulfamide ou de metformine et d'insuline

Pas d'intérêt clinique en monothérapie et en bithérapie avec un sulfamide ou l'insuline

L'essentiel

- ▶ JARDIANCE a l'AMM dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie et en association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- ▶ Les données cliniques disponibles reposent essentiellement sur des études versus placebo, alors que des comparateurs actifs existent. Seule une étude a mis en évidence une efficacité modeste de JARDIANCE à 25 mg/jour versus glimépiride (sulfamide hypoglycémiant) à 1 à 4 mg/jour alors que sa posologie maximale est de 6 mg/jour.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie généralement recommandée est d'abord une monothérapie par metformine. En l'absence d'atteinte de l'objectif glycémique et de contre-indications à l'une des molécules, le passage à une bithérapie associant metformine et sulfamide, puis une trithérapie associant notamment metformine, sulfamide et gliptine, ou bien un inhibiteur des alphaglycosidases, est recommandée.
- Les traitements antidiabétiques oraux recommandés en association avec l'insulinothérapie sont généralement la metformine et les sulfamides hypoglycémisants.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
JARDIANCE est un moyen thérapeutique supplémentaire :
 - en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants.
 - en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés,
 - en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine.Il n'est pas recommandé en monothérapie, ni en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémisants ou avec l'insuline.

Données cliniques

- Une étude a été réalisée en monothérapie chez des diabétiques de type 2 non contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques, mais qui n'avaient pas reçu de metformine (étude hors AMM).
- En bithérapie avec un sulfamide, il n'y a pas de données cliniques.
En association avec l'insuline seule (bithérapie), les populations incluses représentaient moins de 15% de l'effectif dans une étude avec l'insuline basale et environ 30% de l'effectif dans celle avec l'insuline basale/bolus, ce qui ne permet pas d'interpréter de façon fiable les résultats d'efficacité.
En bithérapie avec la metformine, une étude versus placebo n'a pas mis en évidence de différence notable d'efficacité entre les 2 dosages de JARDIANCE.

- En bithérapie avec la metformine versus un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride, l'empagliflozine à la posologie de 25 mg/jour (soit la posologie maximale de l'AMM) a été comparée à une posologie journalière de glimépiride comprise entre 1 et 4 mg/jour (alors que la dose maximale de glimépiride recommandée par l'AMM est de 6 mg/jour). Dans ces conditions, même si les résultats statistiques mettent en évidence une supériorité modeste de l'empagliflozine versus le glimépiride, il est nécessaire de moduler cette conclusion au regard des posologies utilisées dans les 2 groupes de cette étude.
- En trithérapie avec l'insuline et la metformine, on ne dispose que de résultats d'efficacité exploratoires car issus d'analyses en sous-groupes non prévues a priori dans le protocole.
En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, l'effet de JARDIANCE sur la baisse de l'HbA1c apparaît modeste.
- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés considérés par l'investigateur comme étant reliés au traitement et dont la fréquence était plus élevée chez les patients traités par JARDIANCE ont été :
 - les infections génitales mycosiques (vulvovaginite mycosique, mycose génitale, candidose vulvovaginale) et les troubles associés à ce type d'infection (prurit génital, balanite). La proportion des patients qui ont présenté une infection génitale a été deux fois plus élevée chez les femmes (6,9% sous empagliflozine) par rapport aux hommes (3,3 % sous empagliflozine). L'intensité des infections génitales était légère à modérée. La majorité des patients ayant présenté une infection génitale a rapporté 1 seul ou 2 épisodes.
 - les troubles liés à la diurèse osmotique, en relation avec le mécanisme d'action de l'empagliflozine : pollakiurie et polyurie, soif.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint.
- Médicament sous surveillance renforcée.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JARDIANCE est modéré en **bithérapie** avec la metformine et en **trithérapie** avec l'association de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'association de metformine et d'insuline et insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en **monothérapie** et en **bithérapie** avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline.
- JARDIANCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 (CT-13754) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »