

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

JARDIANCE (empagliflozine), antidiabétique oral

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés :

- en association avec la metformine
- en association avec la metformine et un sulfamide ou avec la metformine et 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 résultats d'une étude portant sur une population importante de patients à haut risque cardiovasculaire, précisent que l'empagliflozine n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo.
- ▶ Ces résultats ne permettent pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant que l'empagliflozine diminue les événements cardiovasculaires et/ou la mortalité totale des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

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 recommandé.
- 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, EMPA-REG OUTCOME, a eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance cardiovasculaire, secondairement l'efficacité, à long terme de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) versus placebo, en association aux traitements standards, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Cette étude randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles a inclus 7 020 patients. Le critère principal d'évaluation était le délai jusqu'à survenue d'un des 3 événements cardiaques majeurs confirmés composant le critère composite 3P-MACE (3 points Major Adverse Cardiac Events) : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (71,5%). L'âge moyen était de 63,1 ans (\pm 8,6 ans). La quasi-totalité (99%) des patients étaient à haut risque cardiovasculaire avec preuve de maladie coronarienne artérielle pour 75,6% des patients, un antécédent d'AVC pour 23,3%, une atteinte artérielle périphérique pour 20,8%.

- L'association de l'empagliflozine à un traitement antidiabétique standard a été non inférieure au placebo en association à un traitement antidiabétique standard, concernant le risque de survenue d'événements cardiaques majeurs (HR =0,86, (IC95% : [0,74 ; 0,99] ; $p < 0,0001$).
- Parmi les critères de jugement secondaires, des résultats en faveur du groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo ont été mis en évidence en termes de nombre de décès cardiovasculaires (HR=0,62, IC95% [0,49 ; 0,77] $p < 0,0001$), de risque de mortalité toutes causes (HR=0,68, IC95% : [0,57 ; 0,82] ; $p < 0,0001$), de risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR=0,65, IC95% : [0,50 ; 0,85] ; $p = 0,0017$). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes en termes d'infarctus du myocarde non mortels, d'AVC non mortels, d'hospitalisation pour angor instable ou de procédures pour revascularisation coronaire.
- Comme dans les autres études cliniques, les infections génitales ont été plus fréquentes chez les patients traités par l'empagliflozine par rapport à ceux sous placebo.
- Cette étude n'a pas été conçue pour démontrer une réduction des événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine, mais pour démontrer que l'empagliflozine n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires.

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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par JARDIANCE est :
 - important 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,
 - 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, 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.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 octobre 2016 (CT-15171) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »