



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 JANVIER 2022

empagliflozine
JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association sacubitril/valsartan.

► Quel progrès ?

Un progrès dans la prise en charge (incluant FORXIGA (dapagliflozine)).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

D'après les recommandations européennes et internationales actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG réduite repose, en complément des mesures hygiéno-diététiques et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux IEC, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), soit une association fixe sacubitril/valsartan chez les patients naïfs de traitement par un IEC (i.e. *de novo*),
- un bêtabloquant chez les patients cliniquement stables,
- un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (spironolactone ou éplérénone) chez les patients restant symptomatiques avec une FEVG $\leq 35\%$, malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) + bêtabloquant,
- \pm un diurétique de l'anse en cas de symptômes et de signes de congestion.

En cas de persistance des symptômes et d'une FEVG $\leq 35\%$ malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, l'association fixe sacubitril/valsartan est recommandée en remplacement de l'IEC (ou de l'ARA II). A noter que la Commission a considéré que la spécialité ENTRESTO (sacubitril/valsartan) peut être proposée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II ou III avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitent une modification de traitement (avis de réévaluation du 11 janvier 2017).

L'ajout d'un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) (empagliflozine ou dapagliflozine) au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II ou association fixe sacubitril/valsartan + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes est désormais recommandé, en l'absence de contre-indication, quel que soit le statut diabétique.

Place de JARDIANCE (empagliflozine) dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite repose sur les mesures hygiéno-diététiques, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et une stratégie médicamenteuse optimisée.

Dans la stratégie médicamenteuse, JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg est un traitement de recours qui peut être proposé en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient. A noter que dans l'étude *EMPEROR-reduced*, seuls 19,5% des patients étaient préalablement traités par l'association sacubitril/valsartan.

En l'absence de comparaison à FORXIGA (dapagliflozine), du fait d'un développement concomitant, JARDIANCE (empagliflozine) ne peut être positionné par rapport à cette spécialité.

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

S'agissant des signaux de tolérance de type acidocétose, infections génitales, amputation des membres inférieurs, gangrène de Fournier, qui ont été observés avec les gliflozines dans le traitement du diabète de type 2, il a été observé dans l'étude *EMPEROR-reduced* réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé :

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

La Commission rappelle ainsi que l'instauration d'un traitement par JARDIANCE (empagliflozine) nécessite un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de risque de survenue de ces événements. Une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements est nécessaire, tout particulièrement lorsque l'insuffisance cardiaque est associée à un diabète de type 2. Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020.

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE (empagliflozine) puis, à intervalles réguliers pendant le traitement (au moins une fois par an), et avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

► Recommandations particulières

Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation des membres inférieurs, d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT-2 de survenue de gangrène de Fournier, l'instauration d'un traitement par JARDIANCE (empagliflozine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2.

Dans l'étude *EMPEROR-reduced*, réalisée chez des patients insuffisants cardiaques, 49,8% des patients avaient un diabète de type 2 associé. La Commission rappelle que le profil de tolérance de JARDIANCE (empagliflozine) implique chez les patients diabétiques de type 2 des mises en garde relatives au risque d'amputation, d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT-2 de survenue de gangrène de Fournier.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.
SMR	<p>IMPORTANT en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association sacubitril/valsartan.</p>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans l'étude <i>EMPEROR-reduced</i> de la supériorité de l'empagliflozine en association à un traitement standard optimisé par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • réduction du premier évènement du critère principal composite cliniquement pertinent combinant décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente et objectivée par une différence absolue de 5,3% (HR=0,75 ; IC_{95%} [0,65 ; 0,86], p<0,0001), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes isolément (analyses exploratoires), • réduction de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes), critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR=0,70 (IC_{95%} [0,58 ; 0,85] ; p=0,0003), <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données robustes permettant de conclure sur la qualité de vie, particulièrement altérée dans cette pathologie, - du profil de tolérance marqué notamment par des événements d'infections génitales, amputation, gangrène de Fournier (un cas), rapportés dans l'étude <i>EMPEROR-reduced</i>, chez les patients insuffisants cardiaques, diabétiques de type 2, - de l'absence de données comparatives directes à la dapagliflozine, étant néanmoins considérée en développement concomitant dans cette indication, <p>la Commission considère que l'ajout de JARDIANCE (empagliflozine) à un traitement standard optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que FORXIGA (dapagliflozine), dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite restant symptomatiques malgré ce traitement.</p> <p><u>Dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite » (cf. SMR insuffisant) :</u> Sans objet.</p>
ISP	JARDIANCE (empagliflozine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite repose sur les mesures hygiéno-diététiques, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et une stratégie médicamenteuse optimisée.</p> <p>Dans la stratégie médicamenteuse, JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg est un traitement de recours qui peut être proposé en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec</p>

fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient. A noter que dans l'étude *EMPEROR-reduced*, seuls 19,5% des patients étaient préalablement traités par l'association sacubitril/valsartan.

En l'absence de comparaison à FORXIGA (dapagliflozine), du fait d'un développement concomitant, JARDIANCE (empagliflozine) ne peut être positionné par rapport à cette spécialité.

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

Concernant les signaux de tolérance de type acidocétose, infections génitales, amputation des membres inférieurs, gangrène de Fournier, qui ont été observés avec les gliflozines (dont l'empagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, il a été observé dans l'étude *EMPEROR-reduced* réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé :

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

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

- un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements,
- et une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2.

Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020¹.

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par empagliflozine et à intervalles réguliers pendant le traitement (au moins une fois par an), et avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque², faute de donnée, JARDIANCE (empagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Population cible

La population cible de JARDIANCE (empagliflozine) peut être estimée à un maximum de 116 000 patients.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA du 18/11/2020.

² Autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association sacubitril/valsartan

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante obtenue le 17 juin 2021 : « JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. ».

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

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

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

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir : « en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement ».

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication suivante : « JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite. ».

02 INDICATIONS

« Diabète de type 2

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

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

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

Insuffisance cardiaque

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

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de JARDIANCE du 21/10/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18623_JARDIANCE_PIC_REEV_INS_AvisDef_CT18623_EPI706.pdf (consulté en ligne le 11/10/2021).

03 POSOLOGIE

« Posologie

[...]

Insuffisance cardiaque

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

Toutes les indications

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

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

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. Les recommandations pour l'ajustement des doses en fonction du DFG_e ou de la ClCr sont détaillées dans le Tableau 1.

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

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

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

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFG_e ≥60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥60 ml/min.

[...]

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

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

Insuffisants hépatiques

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

Patients âgés

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

Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

04 BESOIN MEDICAL^{4,5,6,7,8,9}

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

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

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

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

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

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

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

⁴ HAS. Guide du parcours de soin. Insuffisance cardiaque. Juillet 2014.

⁵ Ponikowski P et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

⁶ Seferovic PM. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019.

⁷ Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:1495–539.

⁸ Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776–803.

⁹ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F et al. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2014;386-94.

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque a pour objectifs de :

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

D'après les recommandations européennes et internationales^{10,11} actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG réduite repose, en complément des mesures hygiéno-diététiques et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux IEC, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), soit une association fixe sacubitril/valsartan chez les patients naïfs de traitement par un IEC (i.e. *de novo*),
- un bêtabloquant chez les patients cliniquement stables¹²,
- un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (spironolactone ou éplérénone) chez les patients restant symptomatiques avec une FEVG $\leq 35\%$, malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) / bêtabloquant,
- \pm un diurétique de l'anse en cas de symptômes et de signes de congestion.

En cas de persistance des symptômes et d'une FEVG $\leq 35\%$ malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, l'association fixe sacubitril/valsartan est recommandée en remplacement de l'IEC (ou de l'ARA II). A noter que la Commission a considéré que la spécialité ENTRESTO (sacubitril/valsartan) peut être proposée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de **classe NYHA II ou III** avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitent une modification de traitement¹³ (avis de réévaluation du 11 janvier 2017).

L'ajout d'un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) (empagliflozine ou dapagliflozine) au traitement standard optimisé par IEC (ou ARA II) ou association fixe sacubitril/valsartan + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes est désormais recommandé, en l'absence de contre-indication, quel que soit le statut diabétique¹⁰.

L'ivabradine doit être envisagée chez les patients symptomatiques avec une FEVG $\leq 35\%$, en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm au repos, malgré un traitement standard optimisé par IEC (ou ARA II) + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes. A noter que la Commission a considéré la spécialité PROCORALAN (ivabradine) devrait être réservée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de **classe NYHA II et III** avec une FEVG réduite, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés¹⁴ (avis du 19 juillet 2017).

En cas de symptômes résistants, d'intolérance ou de contre-indications, l'ajout d'autres thérapeutiques médicamenteuses (digoxine, hydralazine/dinitrate d'isosorbide), d'un dispositif

¹⁰ McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

¹¹ Maddox T.M., Januzzi J.L., Larry A., et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;16;77(6):772-810.

¹² Un patient peut être considéré comme stabilisé par son traitement lorsque les symptômes et les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque sont inchangés depuis plus d'un mois.

¹³ Avis de la Commission de la Transparence du 11 janvier 2017 pour la réévaluation d'ENTRESTO. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15575_ENTRESTO_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15575.pdf

¹⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2017 pour le renouvellement d'inscription de PROCORALAN Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16235_PROCORALAN_PIS_RI_Avis2_CT16235&16315.pdf

d'assistance ventriculaire gauche ou le recours à la transplantation cardiaque doivent être envisagés.

La resynchronisation cardiaque et l'implantation d'un défibrillateur cardiaque peuvent également être envisagées selon le profil du patient.

► **Conclusion sur la couverture du besoin médical**

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

Le besoin médical est partiellement couvert par les produits actuellement disponibles (IEC ou ARA II, bêtabloquants, antagonistes des minéralocorticoïdes, association fixe sacubitril/valsartan qui ont démontré une efficacité dans la prévention des événements cardiovasculaires. L'ensemble de ces produits s'intègrent dans le traitement standard de l'insuffisance cardiaque chronique. Cependant, certains patients restent symptomatiques malgré un traitement standard optimisé, et avec peu d'alternatives à ce stade.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments supplémentaires efficaces et bien tolérés, et améliorant la qualité de vie, chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection réduite, en échec du traitement standard optimisé de l'insuffisance cardiaque.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

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

05.1 Médicaments

► **Dans l'indication de l'AMM**

D'après les recommandations européennes et internationales de 2021^{10,11}, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) à fraction d'éjection réduite repose sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) :
 - captopril : génériques de LOPRIL¹⁵ (AMM abrogée en octobre 2020), NOYADA (ETHYPHARM),
 - énalapril : RENITEC (MSD) et génériques,
 - fosinopril : génériques de FOZITEC¹⁶ (AMM abrogée en mars 2019),
 - lisinopril : ZESTRIL (ASTRAZENECA) et génériques,
 - périndopril : COVERSYL (SERVIER) et génériques,
 - quinalapril : ACUITEL (PFIZER) et génériques,
 - ramipril : TRIATEC (SANOFI-AVENTIS) et génériques,
 - trandolapril : ODRIK (MYLAN) et génériques.
- Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), en cas d'intolérance ou de contre-indication aux IEC :
 - candésartan : ATACAND (ASTRAZENECA), KENZEN (TAKEDA) et génériques,
 - losartan : COZAAR (MSD) et génériques,

¹⁵ Laboratoires ARROW, BIOGARAN, EG, MYLAN, SANDOZ, ZENTIVA, ZYDUS.

¹⁶ Laboratoires ARROW, BIOGARAN, EG, TEVA, ZENTIVA.

- valsartan : TAREG (NOVARTIS PHARMA), NISIS (NOVARTIS PHARMA) et génériques).

- Bétabloquant :

- bisoprolol : CARDENSIEL (MERCK) et génériques,
- carvedilol : KREDEX (CHEPLAPHARM) et génériques,
- métoprolol : SELOZOK (BOUCHARA RECORDATI),
- nébivolol : NEBILOX (MENARINI), TEMERIT (MENARINI) et génériques.

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

Ces produits ainsi que leurs associations fixes sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Il est désormais possible de prescrire chez les patients naïfs de traitement par un IEC (i.e. *de novo*) l'association fixe sacubitril/valsartan : ENTRESTO (NOVARTIS).

Chez les patients restant symptomatiques avec une FEVG $\leq 35\%$, malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) + bétabloquant, il est recommandé d'ajouter un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes : spironolactone : ALDACTONE (PFIZER) et génériques, et éplérénone : INSPRA (PFIZER) et génériques.

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

En cas de persistance des symptômes et d'une FEVG $\leq 35\%$ malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) + bétabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, il est recommandé d'ajouter l'association fixe sacubitril/valsartan : ENTRESTO (NOVARTIS), en remplacement de l'IEC ou ARA II, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II ou III avec une FEVG $\leq 35\%$, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitent une modification de traitement (avis du 11 janvier 2017).

L'ajout d'un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) au traitement standard optimisé par IEC (ou ARA II) ou association fixe sacubitril/valsartan + bétabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes est désormais recommandé : dapagliflozine : FORXIGA (ASTRAZENECA).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)						
FORXIGA (dapagliflozine) Astrazeneca	Oui	FORXIGA est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite	24/03/2021 (extension d'indication)	<p>IMPORTANT en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de FORXIGA (dapagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à dose maximale tolérée, dont ENTRESTO (sacubitril/valsartan) en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association valsartan/sacubitril (ENTRESTO).</p>	ASMR IV dans la prise en charge des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite restant symptomatiques malgré ce traitement, en ajout à un traitement standard optimisé	Oui
Antagonistes de l'angiotensine II en association						
ENTRESTO (sacubitril/valsartan) Novartis Pharma	Non	ENTRESTO est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.	11/05/2016 (inscription) 11/01/2017 (réévaluation)	<p>IMPORTANT chez des patients avec insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification de la NYHA avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou sartan et qui nécessitent une modification de traitement. (ISP faible)</p>	ASMR IV dans la sous-population	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que FORXIGA (dapagliflozine) ne disposait pas d'une AMM dans l'indication de l'insuffisance cardiaque à la date de réalisation de l'étude de JARDIANCE (empagliflozine) (date d'AMM : 03/11/2020 et date de début d'inclusion : 06/04/2017), compte-tenu d'un développement concomitant.

Par ailleurs, VERQUVO (vericiguat) a obtenu le 16 juillet 2021 une AMM dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV. Ce médicament n'a pas encore été évalué par la Commission de la Transparence à la date du présent avis. VERQUVO (vericiguat) est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent uniquement chez les patients adultes à fraction d'éjection réduite stabilisés après une décompensation récente ayant nécessité un traitement IV, dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite, cependant ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de JARDIANCE (empagliflozine) étant donné qu'ils ne sont pas destinés à la même population que pour cette spécialité :

- Les diurétiques : recommandés uniquement en cas de symptômes ou signes congestifs de la maladie.
- PROCORALAN (ivabradine) : recommandé uniquement chez les patients en rythme sinusal dont la fréquence cardiaque est ≥ 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés (avis du 19 juillet 2017).
- Les digitaliques (digoxine) : en dernier recours en cas d'échec thérapeutique.
- L'association hydralazine/dinitrate d'isosorbide : en dernier recours en cas d'échec thérapeutique.

► Dans les situations cliniques ayant obtenu un SMR suffisant

La spécialité FORXIGA (dapagliflozine), mentionnée dans le tableau ci-dessus, est indiquée en traitement de recours, en ajout au traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. De ce fait, elle est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux pouvant être recommandés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite sont, en fonction de l'état du patient :

- L'implantation d'un défibrillateur cardiaque,
- La resynchronisation cardiaque,
- Une transplantation cardiaque ou la mise en place d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche en dernier recours, en cas d'échec thérapeutique.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de JARDIANCE (empagliflozine) sont :

- **dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité aux patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite (FEVG $\leq 40\%$) restant symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré un traitement standard optimisé : la spécialité FORXIGA (dapagliflozine),**
- **dans le périmètre non retenu au remboursement : les médicaments cités ci-dessus.**

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU

INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité JARDIANCE (empagliflozine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 18 août 2021 avec un libellé superposable, à savoir : « *JARDIANCE is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated:*

- *as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.*
- *to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.*
- *to reduce the risk of cardiovascular death plus hospitalization for heart failure in adults with heart failure and reduced ejection fraction. ».*

► Prise en charge

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

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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Il s'agit du rappel des précédentes évaluations de JARDIANCE (empagliflozine) dans sa première indication, à savoir le diabète de type 2.

Date de l'avis	17 décembre 2014 (Inscription)
Indication	JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : <ul style="list-style-type: none">- en monothérapie, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.- en association, à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
SMR	<ul style="list-style-type: none">- en monothérapie : SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale- en bithérapie :<ul style="list-style-type: none">○ avec la metformine : SMR modéré○ avec un sulfamide : SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale○ avec l'insuline : SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale- en trithérapie :<ul style="list-style-type: none">○ avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant : SMR modéré○ avec l'insuline et la metformine : SMR modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none">- en monothérapie : En l'absence de données chez des patients ayant des contreindications ou une intolérance à la metformine et de données versus les comparateurs actifs recommandés, l'empagliflozine en monothérapie

	<p>n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques dans cette population.</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie : l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant. En l'absence de données cliniques disponibles, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiant. - en trithérapie, l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés. - en association avec l'insulinothérapie, les spécialités JARDIANCE ne peuvent être recommandées en bithérapie avec l'insuline. Les spécialités JARDIANCE constituent en revanche un moyen supplémentaire en trithérapie, associées à l'insuline et la metformine
ASMR	<p>Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide ou en association à la metformine et l'insuline :</p> <p>Compte tenu des données cliniques disponibles, à savoir des études avec l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour réalisées versus placebo, alors que des comparateurs actifs sont disponibles, des résultats modestes d'une étude de non infériorité puis de supériorité de l'empagliflozine utilisée à son dosage maximal de 25 mg par jour versus un comparateur actif, un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride utilisé à la posologie de 1 à 4 mg/jour (alors que sa posologie maximale est de 6 mg/jour), la Commission considère que les spécialités JARDIANCE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.</p> <p>Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline : Sans objet.</p>

Date de l'avis	19 octobre 2016 (réévaluation SMR et ASMR)
Indication	<p>JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <p>en association, à d'autres médicaments hypoglycémiant, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.</p>
SMR	<p>Important :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine, - en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie avec l'insuline et la metformine. <p>Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, - en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant, - en bithérapie avec l'insuline.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie : En l'absence de données chez des patients ayant des contre-indications ou une intolérance à la metformine et de données versus les comparateurs actifs recommandés, l'empagliflozine en monothérapie n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des mesures hygiéno-diététiques dans cette population. - en bithérapie : l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles

	<p>en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant. En l'absence de données cliniques disponibles, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiant.</p> <ul style="list-style-type: none"> - en trithérapie, l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés. - en association avec l'insulinothérapie, les spécialités JARDIANCE ne peuvent être recommandées en bithérapie avec l'insuline. Les spécialités JARDIANCE constituent en revanche un moyen supplémentaire en trithérapie, associées à l'insuline et la metformine
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données de tolérance disponibles, à savoir une étude avec l'empagliflozine 10 ou 25 mg/jour réalisée versus placebo, en association avec des antidiabétiques de type 2 selon divers schémas thérapeutiques, ayant mis en évidence l'absence de surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo dans une population de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, - mais de l'absence de démonstration avec un haut niveau de preuve de la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité avec l'empagliflozine, <p>la Commission considère que les spécialités JARDIANCE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, en bithérapie orale en association avec la metformine et en trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide ou en association avec la metformine et l'insuline.</p>

Date de l'avis	27 février 2019 (Réévaluation CCP et ASMR)
Indication	<p>JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. <p>en association, à d'autres médicaments hypoglycémiant, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.</p>
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité de JARDIANCE démontrée versus sulfamide hypoglycémiant ou placebo sur la réduction de l'HbA1c, critère de jugement intermédiaire, avec une quantité d'effet jugée modeste, - de l'absence de nouvelle donnée d'efficacité robuste avec JARDIANCE par rapport aux alternatives disponibles, - des résultats connus et rassurants de l'étude de tolérance EMPA-REG OUTCOME qui a démontré que l'empagliflozine, dont les résultats sur les 2 dosages 10 mg et 25 mg ont été regroupés, n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, dans un contexte où d'autres études ayant le même objectif de tolérance cardiovasculaire ont été réalisées avec d'autres antidiabétiques. A noter que les résultats de chaque groupe empagliflozine 10 mg et empagliflozine 25 mg n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative par rapport au placebo sur le critère 3P MACE (selon des analyses secondaires prévues au protocole), - du fait que l'étude EMPA-REG OUTCOME n'ait pas été conçue avec une démarche hypothético-déductive permettant de démontrer un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine par rapport aux alternatives, - des nouvelles données de tolérance issues d'une analyse des registres nationaux, suédois et danois, à savoir un signal d'amputation des membres

	<p>inférieurs plus élevé chez des patients exposés aux gliflozines, principalement la dapagliflozine et l'empagliflozine, que chez ceux traités par analogues du GLP-1, dans un contexte où ce signal n'avait pas été mis en évidence dans les essais cliniques versus placebo ou sulfamide hypoglycémiant,</p> <ul style="list-style-type: none"> - du surrisque d'acidocétose observé versus analogues du GLP-1 dans l'étude sur registres, effet indésirable déjà mentionné dans le RCP de JARDIANCE, - des cas documentés de gangrènes de Fournier avec les gliflozines (effet classe), - dans un contexte de besoin médical actuellement couvert par de nombreuses alternatives médicamenteuses disponibles en France, dont certaines depuis plusieurs années (cf paragraphe 06.1 Médicaments de l'avis), <p>la CT considère qu'il y a une perte de chance potentielle pour les patients de recevoir l'empagliflozine en lieu et place des alternatives disponibles. En conséquence, la Commission de la Transparence estime que JARDIANCE n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.</p>
ASMR	Sans objet.

Date de l'avis	21 octobre 2020 (Réévaluation)
Indication	<p>JARDIANCE est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance, - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. <p>Le laboratoire sollicite une inscription dans une indication restreinte par rapport à son AMM : Chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie avec la metformine, - - en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline et la metformine.
SMR	<p>IMPORTANT dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en bithérapie uniquement en association avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, - en trithérapie uniquement en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline. <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles en monothérapie et en bithérapie en association avec l'insuline.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Après échec de la monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, une gliflozine, telle que la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, peut être choisie en 1ère intention pour renforcer et compléter l'effet de la molécule prescrite en monothérapie, soit une seconde ligne de traitement médicamenteux en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. Une gliflozine peut également être prescrite en 3ème ligne de traitement médicamenteux dans le cadre d'une trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ainsi qu'en association avec la metformine et l'insuline.</p> <p>Le choix entre les différentes familles de molécule utilisables en seconde ou troisième ligne de traitement médicamenteux (gliflozines, gliptines, inhibiteurs de l'alpha glucosidase, analogues du GLP1 et insulines) se fera notamment en fonction du profil de tolérance des médicaments, de la disponibilité de résultats</p>

probants d'études de morbi-mortalité cardiovasculaire ou rénale ainsi que des préférences du patient après une information adaptée.

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

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

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

- une acidocétose qui nécessite une sensibilisation du patient en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par JARDIANCE (empagliflozine) doit immédiatement être arrêté,
- des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier,
- une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par JARDIANCE (empagliflozine) doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré. JARDIANCE (empagliflozine) fait l'objet d'une prescription initiale annuelle restreinte à certains spécialistes (diabétologue, maladie métabolique, endocrinologue, médecin interniste) ; avec un renouvellement de la prescription possible par tout prescripteur.

Compte tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation, du risque d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à cette classe de molécules de survenue de gangrène de Fournier, l'instauration d'un traitement par JARDIANCE (empagliflozine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements.

ASMR

La Commission estime que JARDIANCE (empagliflozine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que la canagliflozine et la dapagliflozine, dans la prise en charge du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de JARDIANCE (empagliflozine) repose sur :

- une étude clinique de phase III (étude *EMPEROR-reduced*) contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle réalisée chez des patients adultes avec une insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG $\leq 40\%$),
- une comparaison indirecte réalisée par le laboratoire à partir des données individuelles des patients de l'étude *EMPEROR-reduced* et de 3 études pivots réalisées avec les comparateurs suivants : dapagliflozine (DAPA-HF), sacubutril/valsartan (PARADIGM-HF), vericiguat (VICTORIA).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude *EMPEROR-reduced*^{17,18}

Référence	Etude <i>EMPEROR-reduced</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03057977
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'empagliflozine 10 mg versus placebo en ajout des traitements standards recommandés chez des patients avec une insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG $\leq 40\%$).
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, stratifiée selon la région géographique, le statut diabétique et le débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'inclusion.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 06/04/2017 – 08/11/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 28/05/2020 Etude conduite dans 520 centres dans 20 pays (dont 10 centres en France ayant inclus 55 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme, âgé(e) ≥ 18 ans à l'inclusion. Pour le Japon uniquement : âge ≥ 20 ans à l'inclusion. Les femmes en âge de procréer doivent être capables d'utiliser des méthodes de contraception, - Diagnostic établi d'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV depuis au moins 3 mois, avec une fraction d'éjection réduite définie par une FEVG $\leq 40\%$, - Taux de NT-proBNP :

¹⁷ Packer M et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:1413-1424.

¹⁸ Supplement appendix to Packer M et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:1413-1424.

	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 2\ 500$ pg/ml pour les patients sans fibrillation atriale (FA) ou $\geq 5\ 000$ pg/ml pour les patients avec FA, si FEVG $\geq 36\%$ et $\leq 40\%$, • $\geq 1\ 000$ pg/ml pour les patients sans FA ou $\geq 2\ 000$ pg/ml pour les patients avec FA, si FEVG $\geq 31\%$ et $\leq 35\%$, • ≥ 600 pg/ml pour les patients sans FA ou $\geq 1\ 200$ pg/ml pour les patients avec FA, si FEVG $\leq 30\%$ ou FEVG $\leq 40\%$ et hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque documentée dans les 12 mois précédant l'inclusion, <ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge par le traitement standard de l'insuffisance cardiaque, selon les recommandations locales et internationales. Le traitement devait être stable au moins 1 semaine avant à l'inclusion et jusqu'à la randomisation, à l'exception des diurétiques qui devaient être stables depuis une semaine avant la randomisation pour le contrôle des symptômes, - Utilisation appropriée de dispositifs médicaux tels que le défibrillateur cardiaque (DCI) ou une thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT), selon les recommandations locales ou internationales, - Indice de masse corporelle (IMC) < 45 kg/m² à l'inclusion.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par inhibiteur du SGLT-2 ou par combinaison d'inhibiteurs du SGLT-1/SGLT-2 dans les 12 semaines précédant l'inclusion ou jusqu'à la randomisation ou allergie/hypersensibilité à l'empagliflozine ou autre inhibiteur du SGLT-2, - Infarctus du myocarde, pontage aorto-coronarien, ou autre chirurgie cardiovasculaire majeure, accident vasculaire ou ischémique cérébral au cours des 90 jours précédant l'inclusion, - Patient receveur ou inscrit sur une liste d'attente d'une greffe de cœur, - Dispositif d'assistance ventriculaire (DAV) gauche implanté, - Cardiomyopathie liée à des maladies infiltrantes ou d'accumulation, des dystrophies musculaires, des cardiomyopathies à causes réversibles, une cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou une péricardite constrictive connue, - Cardiopathie valvulaire grave susceptible d'entraîner une intervention chirurgicale pendant l'étude, selon l'avis de l'investigateur, - Insuffisance cardiaque décompensée aiguë nécessitant des diurétiques, des inotropes, des vasodilatateurs par voie intraveineuse, ou un DAV gauche dans la semaine suivant l'inclusion et jusqu'à la randomisation, - Fibrillation ou flutter auriculaire avec une fréquence cardiaque au repos > 110 bpm documenté(e) par ECG, - Arythmie ventriculaire non traitée avec syncope chez les patients sans DCI documentée au cours des 3 mois précédant l'inclusion, - Diagnostic de cardiomyopathie induite par la chimiothérapie ou de péripartum dans les 12 mois précédant l'inclusion, - Bradycardie symptomatique ou bloc cardiaque de 2^{ème} ou 3^{ème} degré sans stimulateur cardiaque après un ajustement du traitement par bêta-bloquant, le cas échéant, - Pression artérielle systolique (PAS) ≥ 180 mmHg à la randomisation, - Hypotension symptomatique et/ou PAS < 100 mmHg aux inclusion et randomisation, - Maladie pulmonaire chronique nécessitant un traitement médicamenteux ou une hospitalisation pour exacerbation dans les 12 mois, ou maladie pulmonaire chronique importante selon l'investigateur, ou hypertension artérielle pulmonaire primaire, - Trouble hépatique (ALAT, ASAT ou PAL > 3 fois la LSN), - Fonction rénale altérée (DFG < 20 ml/min/1,73 m²) ou nécessitant une dialyse, - Hémoglobine < 9 g/dl, - Antécédent d'acidocétose, - Chirurgie majeure effectuée dans les 90 jours précédant l'inclusion, ou chirurgie électorale majeure programmée (par exemple, remplacement de la hanche) dans les 90 jours suivant l'inclusion, - Chirurgie gastro-intestinale ou affection gastro-intestinale, - Malignité active ou suspectée documentée ou tout antécédent de malignité dans les 2 ans précédant l'inclusion, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau, traité de manière appropriée, le carcinome in situ du col de l'utérus ou le cancer de la prostate à faible.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le diagramme illustre le schéma de l'étude. Il est divisé en trois phases principales : une phase de sélection de 1 à 4 semaines, une phase de traitement de 20 à 38 mois, et une phase de suivi de 30 jours. La phase de sélection mène à la visite 1 (= sélection). La phase de traitement est divisée en deux groupes : 'Empagliflozine 10 mg en association aux traitements standards' et 'Placebo en association aux traitements standards'. La visite 2 (= Randomisation) se situe au début de la phase de traitement. La phase de suivi se termine par la fin du traitement et la fin de l'étude.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe empagliflozine</u> : 10 mg d'empagliflozine administré une fois par jour par voie orale, - <u>Groupe placebo</u> : placebo administré une fois par jour par voie orale. <p>L'empagliflozine ou le placebo devait être interrompu en cas de grossesse ou d'acidocétose diabétique.</p> <p><u>Facteurs de stratification à la randomisation</u> : région géographique, statut diabétique et débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'inclusion.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : un traitement concomitant avec tout autre inhibiteur du SGLT-2 ou une association SGLT-1 et 2 n'était pas autorisé.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>Critère de jugement principal composite</u> Délai de survenue du premier évènement, confirmé par un comité d'évaluation externe indépendant, parmi les évènements composites suivants : décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque¹⁹.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Fréquence des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes), Variation de la pente du DFG par rapport à l'inclusion. <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue du premier évènement rénal défini par la survenue d'une dialyse chronique, d'une transplantation rénale ou d'une réduction durable du DFG $\geq 40\%$ (ou réduction durable du DFG < 15 ml/min/1,73m² pour les patients avec un DFG ≥ 30 ml/min/1,73ml à l'inclusion ou réduction durable du DFG < 10 ml/min/1,73m² pour les patients avec un DFG < 30 ml/min/1,73m² à l'inclusion), - Délai de survenue de la première hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, - Délai de survenue de décès cardiovasculaire, - Délai de survenue de décès toutes causes confondues, - Délai d'apparition d'un diabète, défini par un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 6,5\%$ ou diagnostiqué par l'investigateur chez des patients avec un pré-diabète (pas d'antécédent de diabète et taux d'HbA1c avant traitement comprise entre 5,7% et 6,5%), - Variation du score de résumé clinique mesuré par le questionnaire de vie <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion,

¹⁹ L'évènement « hospitalisation pour insuffisance cardiaque » était défini par l'ensemble des critères suivants : admission à l'hôpital pour insuffisance cardiaque avec :

- une durée de séjour d'au moins 12 heures,
- la présence de symptômes nouveaux ou aggravés d'insuffisance cardiaque (dyspnée, fatigue, baisse de tolérance à l'effort, surcharge volémique, etc.) objectivée par des résultats d'examen cliniques (œdème périphérique, distension abdominale, ascite, râles pulmonaires, etc.) et/ou biologiques (si obtenus dans les 24 heures : NT-proBNP, radiologie pulmonaire, pression capillaire pulmonaire, pression veineuse centrale, etc.),
- l'instauration ou la poursuite d'un traitement de l'insuffisance cardiaque (diurétiques par voie orale, diurétiques par voie intraveineuse ou agent vasoactif, intervention chirurgicale ou mécanique).

	<p>- Fréquence des hospitalisations toutes causes (initiale et récurrentes).</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo avec un HR de 0,80, une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,5%, le nombre d'événements du critère de jugement principal nécessaires a été de 841, soit 2 850 patients. En considérant un taux annuel d'événements de 15% dans le groupe placebo, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 2 850 patients sur la base d'une période d'inclusion prévue de 18 mois et d'une période de suivi de 20 mois.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyses principale et intermédiaire</u> Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée lorsqu'environ 60% des événements prévus pour l'analyse principale primaire étaient survenus (environ 500 événements), en utilisant la fonction α-spending de Hwang, Shih and DeCani. La supériorité de la empagliflozine par rapport au placebo a été testée avec un risque alpha unilatéral de 0,001. Suite à cette analyse, il a été décidé de poursuivre l'étude jusqu'à l'analyse finale prévue au protocole.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité</u> Les analyses des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT.</p> <p>Le critère de jugement principal a été analysé selon un modèle de risques proportionnels de Cox avec comme covariables le traitement, la région géographique, le statut diabétique (diabétique, prédiabétique, non diabétique), l'âge, le sexe, la FEVG et le DFG à l'inclusion, avec un risque alpha bilatéral de 0,0496 afin de prendre en compte l'analyse intermédiaire réalisée. Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer l'empagliflozine au placebo selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte.</p> <p>Des analyses en sous-groupes du critère de jugement principal ont également été effectuées en fonction des caractéristiques démographiques (âge, sexe, ethnie) et cliniques (statut diabétique, DFG, histoire de l'insuffisance cardiaque, traitements de fond).</p> <p>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fréquence des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes) : analyse à l'aide d'un modèle conjoint à afin de prendre en compte la dépendance, les hospitalisations récurrentes et la décès cardiovasculaire. Le modèle a été ajusté sur les mêmes covariables que celles de l'analyse du critère de jugement principal. 2. Variation de la pente du DFG par rapport à l'inclusion : analyse à l'aide d'un modèle à coefficient aléatoire permettant une interception et une pente aléatoires. Le modèle incluait les mêmes covariables que celles de l'analyse du critère de jugement principal ainsi que le temps, l'interaction traitement/temps, l'interaction DFG initial/temps. <p>L'analyse a été hiérarchisée afin de gérer la multiplicité des tests sur les critères de jugement principal et secondaires, en testant une hypothèse nulle. La séquence de hiérarchisation était la suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Délai de survenue du premier évènement parmi les évènements composites suivants : décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque (critère de jugement principal), 2. Fréquence des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes) (critère de jugement secondaire 1), 3. Variation de la pente du DFG par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire 2). <p>Si le test était significatif sur le critère de jugement principal, le premier critère de jugement secondaire était analysé avec un risque alpha bilatéral de 0,0496. Si ce dernier était significatif, le second critère de jugement secondaire était analysé selon un risque alpha bilatéral de 0,001.</p>

Des analyses en sous-groupes prédéfinies ont été réalisées sur l'ensemble des critères de jugement de l'étude. Compte-tenu de l'absence d'ajustement de la multiplicité, ces résultats ne seront pas présentés dans le présent avis.

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

Analyse de la tolérance

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

Les événements indésirables (EI) ont été analysés pendant la période de traitement, définis comme ceux survenus entre la première dose de traitement jusqu'à 7 jours après la dernière dose. Les troubles hépatiques ont été analysés jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement et les amputations d'un membre inférieur, les fractures osseuses et les tumeurs malignes des voies urinaires jusqu'à la fin de l'essai.

Population d'analyse

La population ITT correspond à tous les patients randomisés. Cette population a été utilisée pour l'évaluation des critères d'efficacité.

La population de tolérance (*safety analysis set*) correspond à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Cette population a été utilisée pour l'évaluation de la tolérance.

Principaux amendements au protocole

Amendement 1 (23/11/2017) : allongement de la période de recrutement (de 7 jours), ajout du critère d'inclusion NT-proBNP, ajout d'un critère de jugement secondaire exploratoire.

Amendement 2 (18/07/2018) : modifications mineures (administratives ou logistiques).

Amendement 3 (20/11/2019) : utilisation d'un inhibiteur SGLT-2 ou 1 autorisée pendant les 30 jours entre la visite de fin de l'étude clinique et la visite de suivi de clôture de l'étude.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 3730 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 1863 patients dans le groupe empagliflozine et 1867 patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 3726 (99,9%) ont reçu au moins une dose de traitement, dont 1863 patients dans chaque groupe.

Plus de 4% (158/3730) des patients ont eu une déviation majeure au protocole, dont 3,7% (138/3730) ont été randomisés sans remplir les critères d'inclusion.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

L'âge moyen des patients était de $68,8 \pm 11,0$ ans. Plus de la moitié des patients (62,1%, 2315/3730) étaient âgés de 65 ans ou plus et 26,8% (999/3730) avaient plus de 75 ans. La majorité des patients était des hommes (76,1%). L'IMC moyen était de $27,9 \pm 5,4$ kg/m².

Environ 49,8% (1856/3730) des patients avaient un diagnostic de diabète de type 2 à l'inclusion (critère de stratification) dont 42,5% (1586/3730) avaient un historique de diabète de type 2 et le taux d'HbA1c moyen (ET) était de $7,4 \pm 1,6$ %.

Le DFG moyen était de $62,0 \pm 21,6$ ml/min/1,73 m² (min-max : 18-139 ml/min/1,73 m²).

La majorité des patients (81,4%) avaient un diagnostic d'insuffisance cardiaque depuis au moins 1 an, dont 37,9% depuis moins de 5 ans. La principale étiologie de l'insuffisance cardiaque était ischémique (51,7%). Environ 31% des patients avaient un défibrillateur cardiaque.

La totalité des patients avaient une insuffisance cardiaque symptomatique : 75,1% avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, 24,4% de classe III **et seulement 0,5% de classe IV**.

La FEVG moyenne à l'inclusion était de $27,5 \pm 6,0$ % (min-max : 2-45%).

Près de 38% des patients avaient une fibrillation ou un flutter atrial à l'inclusion. La fréquence cardiaque moyenne était de $71,3 \pm 11,7$ battements/min et la pression artérielle systolique (PAS) de $122,0 \pm 15,6$ mmHg. Le taux de NT-proBNP médian était de 1910 pg/ml.

Lors de la randomisation dans l'étude :

- 88,3% (3293/3730) des patients recevaient un IEC ou un ARA II ou l'association sacubitril/valsartan avec : 45,7% (1703/3730) un IEC, 24,3% (908/3730) un ARA II et 19,5% (727/3730) l'association sacubitril/valsartan,
- 94,7% (3533/3730) recevaient un bêtabloquant,
- 71,3% (2661/3730) recevaient un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes,
- 95,0% (3545/3730) recevaient un diurétique, dont 84,5% (3150/3730) un diurétique de l'anse et 7,6% (285/3730) un diurétique thiazidique,
- 7,0% (260/3730) recevaient de l'ivabradine,
- 13,3% (496/3730) recevaient des vasodilatateurs,
- 15,9% (594/3730) recevaient des digitaliques.

Environ 85,0% (3170/3730) des patients ont reçu une bithérapie par IEC ou ARA II ou l'association sacubitril/valsartan + bêtabloquant et 61,8% (2306/3730) une trithérapie par l'ajout d'un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

En plus de la thérapie pharmacologique, certains patients étaient traités avec un dispositif médical : 11,9% (444/3730) par une thérapie de resynchronisation cardiaque (pacemaker ou stimulateur) et 22,8% (851/3730) par implantation d'un défibrillateur cardiaque.

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

	Placebo (n=1867)	Empagliflozine 10 mg (n=1863)	Total (n=3730)
Age (années), moyenne (ET)	66,5 (11,2)	67,2 (10,8)	66,8 (11,0)
< 65 ans	740 (39,6)	675 (36,2)	1415 (37,9)
≥ 65 ans	1127 (60,4)	1188 (63,8)	2315 (62,1)
≥ 75 ans	496 (26,6)	503 (27,0)	999 (26,8)
Sexe, n (%)			
Masculin	1411 (75,6)	1426 (76,5)	2837 (76,1)
FEVG (%), moyenne (ET)			
< 20%,	27,2 (6,1)	27,7 (6,0)	27,5 (6,0)
20 à 30%	185 (9,9)	136 (7,3)	321 (8,6)
> 30 à 35%	1207 (64,6)	1201 (64,5)	2408 (64,6)
> 35%	361 (19,3)	398 (21,4)	759 (20,3)
NT-proBNP (pg/ml)			
Médiane (Q1 ; Q3)	1926 (1153 ; 3525)	1887 (1077 ; 3429)	1910 (1115 ; 3481)
Pression artérielle (mmHg)			
Pression artérielle systolique, moyenne (ET)	121,4 (15,4)	122,6 (15,9)	122,0 (15,6)
Pression artérielle diastolique, moyenne (ET)	73,7 (10,6)	74,0 (11,0)	73,9 (10,8)
Fréquence cardiaque (bpm), moyenne (ET)	71,5 (11,8)	71,0 (11,7)	71,3 (11,7)
IMC (kg/m²), moyenne (ET)	27,78 (5,33)	27,97 (5,45)	27,88 (5,39)
< 30 kg/m ² , n (%)	1300 (69,6)	1263 (67,8)	2563 (68,7)
≥ 30 kg/m ² , n (%)	567 (30,4)	600 (32,2)	1167 (31,3)
DFG (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²), moyenne (ET)	62,2 (21,5)	61,8 (21,7)	62,0 (21,6)
≥ 60, n (%)	960 (51,4)	969 (52,0)	1929 (51,7)
≥ 90	220 (11,8)	229 (12,3)	449 (12,0)
60 à < 90	740 (39,6)	740 (39,7)	1480 (39,7)
< 60, n (%)	906 (48,5)	893 (47,9)	1799 (48,2)
45 à < 60	467 (25,0)	433 (23,2)	900 (24,1)
30 à < 45	349 (18,7)	345 (18,5)	694 (18,6)

20 à < 30	89 (4,8)	109 (5,9)	198 (5,3)
< 20	1 (0,1)	6 (0,3)	7 (0,2)
Rapport albumine urinaire/créatinine sérique (mg/g), n (%)			
Normal (< 30)	1040 (55,7)	1038 (55,7)	2078 (55,7)
Microalbuminurie (30 à ≤ 300)	628 (33,6)	608 (32,6)	1236 (33,1)
Macroalbuminurie (> 300)	189 (10,1)	207 (11,1)	396 (10,6)
Patients avec un antécédent de fibrillation ou flutter auriculaire, n (%)			
n (%)	705 (37,8)	664 (35,6)	1369 (36,7)
Statut diabétique, n (%)			
Absence de diabète	938 (50,2)	936 (50,2)	1874 (50,2)
Absence de diabète ou de prédiabète	302 (16,2)	304 (16,3)	606 (16,2)
Avec un prédiabète	636 (34,1)	632 (33,9)	1268 (34,0)
Diabétique	929 (49,8)	927 (49,8)	1856 (49,8)
Classe NYHA, n (%)			
I	0	0	0
II	1401 (75,0)	1399 (75,1)	2800 (75,1)
III	455 (24,4)	455 (24,4)	910 (24,4)
IV	11 (0,6)	9 (0,5)	20 (0,5)
Délai depuis le diagnostic de l'IC (années), moyenne (ET)			
≤ 1, n (%)	340 (18,2)	352 (18,9)	692 (18,6)
> 1 à 5, n (%)	705 (37,8)	710 (38,1)	1415 (37,9)
> 5 à 10, n (%)	414 (22,2)	422 (22,7)	836 (22,4)
> 10, n (%)	408 (21,9)	379 (20,3)	787 (21,1)
Utilisation d'un dispositif médical, n (%)			
Défibrillateur	593 (31,8)	578 (31,0)	1171 (31,4)
Thérapie de resynchronisation cardiaque	222 (11,9)	220 (11,8)	442 (11,8)

► Exposition au traitement (population de tolérance)

La durée moyenne de la phase de traitement a été de $1,32 \pm 0,57$ ans.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de $1,20 \pm 0,62$ ans. Plus de 87,7% (3266/3730) des patients ont été exposés au moins 6 mois au traitement, avec 60,9% (2268/3730) au moins 12 mois et 32,8% (1221/3730) au moins 18 mois. Seulement 11,4% (424/3730) ont été exposés au moins 24 mois au traitement.

La proportion de patients ayant eu au moins une interruption temporaire du traitement à l'étude a été de 14,4% dans le groupe empagliflozine et de 16,7% dans le groupe placebo.

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

Une réduction significative du premier événement du critère combiné, associant décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, a été observée dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo : 19,4% (361/1863) versus 24,7% (462/1867), soit une différence absolue de 5,3% (HR=0,75 ; IC_{95%} [0,65 ; 0,86], p<0,0001). Les résultats sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

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

Une analyse exploratoire par composante du critère principal (hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire) a été réalisée. Les résultats sont présentés à titre indicatif ci-dessous.

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

	Placebo (n=1867)	Empagliflozine 10 mg (n=1863)	Risque relatif empagliflozine versus placebo (IC _{95%})
Premier évènement du critère principal composite, n (%)	462 (24,7)	361 (19,4)	0,75 [0,65 ; 0,86] p<0,0001
dont hospitalisation pour IC	341 (18,3)	246 (13,2)	-
dont décès cardiovasculaire	120 (6,4)	115 (6,2)	-
Taux d'incidence pour 100 années à risque	21,00	15,77	-

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

- la présence d'un diabète de type 2 à l'inclusion : HR=0,72 ; IC_{95%} [0,60 ; 0,87] chez les patients diabétiques de type 2 et HR=0,78 ; IC_{95%} [0,64 ; 0,97] chez les patients non diabétiques de type 2 (p=0,5690),
- la valeur du DFG à l'inclusion : HR=0,67 ; IC_{95%} [0,55 ; 0,83] chez les patients avec un DFG ≥ 60 ml/min/1,73m² et HR=0,83 ; IC_{95%} [0,69 ; 1,00] chez les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73m² (p=0,1428).

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

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

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

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

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

	Placebo (n=1867)	Empagliflozine 10 mg (n=1863)	Différence absolue ou relative empagliflozine versus placebo (IC _{95%})
1. Fréquence des hospitalisations documentées pour IC (initiale et récurrentes), n (%) (population ITT)			
	342 (18,3)	246 (13,2)	HR=0,70 [0,58 ; 0,85] p=0,0003
Nombre total d'hospitalisations pour IC, n	553	388	-
2. Variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion pente (ml/min/1,73 m²/année), estimation (IC_{95%}) (cas observés sous traitement)			
	-2,278 [-2,728 ; -1,828]	- 0,546 [-0,991 ; -0,101]	1,733 [1,100 ; 2,366] p<0,0001

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

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

- Délai d'apparition d'un évènement rénal :

Un total de 30 (1,6 %) patients dans le groupe empagliflozine a eu un évènement rénal versus 58 (3,1%) patients dans le groupe placebo (HR=0,50 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,77]).

- Première hospitalisation pour IC (composante du critère principal) :

Un total de 246 (13,2%) événements de type hospitalisation pour IC a été rapporté dans le groupe empagliflozine versus 342 (18,3%) événements dans le groupe placebo (HR=0,69 ; IC_{95%} [0,59 ; 0,81]).

- **Décès cardiovasculaire :**

Un total de 187 patients (10,0%) dans le groupe empagliflozine a eu un événement de type décès cardiovasculaire versus 202 patients (10,8%) dans le groupe placebo (HR=0,92 ; IC_{95%} [0,75 ; 1,12]).

- **Décès toutes causes confondues :**

Un total de 249 patients (13,3%) dans le groupe empagliflozine est décédé, toutes causes confondues, versus 266 (14,2%) patients dans le groupe placebo (HR=0,92 ; IC_{95%} [0,77 ; 1,10]).

- **Délai d'apparition d'un diabète chez les patients prédiabétiques :**

A l'inclusion, 632 patients (33,9%) dans le groupe empagliflozine et 636 patients (34,1%) dans le groupe placebo étaient pré-diabétiques. Un total de 71/632 (11,2%) patients dans le groupe empagliflozine a développé un diabète de type 2 versus 80/636 (12,6%) patients dans le groupe placebo (HR=0,86 ; IC_{95%} [0,62 ; 1,19]).

- **Fréquence des hospitalisations toutes causes confondues (initiale et récurrentes) :**

Un total de 688 (36,9%) patients dans le groupe empagliflozine a été hospitalisé versus 796 (42,6%) dans le groupe placebo (HR=0,85 ; IC_{95%} [0,75 ; 0,95]).

- **Qualité de vie**

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

8.1.2 Comparaison indirecte

Une comparaison indirecte ajustée a été réalisée par le laboratoire (non publiée) à partir de données individuelles de patients de l'étude *EMPEROR-reduced* (empagliflozine) et des 3 études pivots suivantes : étude DAPA-HF (dapagliflozine), étude PARADIGM-HF (sacubutril/valsartan) et étude VICTORIA (vericiguat).

L'objectif de cette comparaison indirecte a été de mettre en perspective les résultats de l'étude *EMPEROR-reduced* au regard des autres traitements utilisés chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite.

Dans un premier temps, une revue systématique de la littérature a été réalisée et a permis d'identifier 45 études cliniques pertinentes correspondant à 354 publications qui ont été incluses dans la comparaison indirecte. Les traitements inclus dans la comparaison indirecte ont les suivants : dapagliflozine, empagliflozine, sacubutril/valsartan et vericiguat.

Les résultats décrits ci-après seront uniquement les résultats représentatifs de la prise en charge actuelle de l'insuffisance cardiaque en France dans le périmètre de remboursement sollicité « en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement », soit la comparaison indirecte empagliflozine (étude *EMPEROR-reduced*) versus dapagliflozine (étude DAPA-HF).

Les comparaisons indirectes entre les traitements empagliflozine et dapagliflozine ont été faites selon la méthode de Bucher pour l'analyse principale et selon la méthode d'ajustement par appariement (MAIC) pour l'analyse de sensibilité. La méthode de Bucher est une comparaison indirecte deux à deux qui prend en compte l'estimation de l'effet de A (empagliflozine) versus C (placebo) et celle de B (dapagliflozine) versus C (placebo), pour en déduire des informations sur l'effet comparé de A versus B. De ce fait, la randomisation est préservée, et les propriétés méthodologiques de l'essai contrôlé randomisé sont conservées.

La définition du critère de jugement principal a été différente entre les deux études, à savoir délai avant la survenue du premier événement, confirmé par un comité d'évaluation indépendant, parmi les événements composites suivants : décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour aggravation

de l'insuffisance cardiaque. L'événement composite « visite urgente pour insuffisance cardiaque » a également été inclus dans le critère de jugement principal composite de l'étude DAPA-HF, ce qui n'a pas été le cas dans l'étude *EMPEROR-reduced*.

La comparaison indirecte réalisée selon la méthode de Bucher pour l'analyse principale suggère qu'il n'y a pas de différence en termes de premier événement de décès cardiovasculaire documenté ou d'hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque entre empagliflozine et dapagliflozine (HR=1,0 ; IC_{95%} [0,82 ; 1,21]).

La comparaison indirecte réalisée selon la méthode MAIC pour l'analyse de sensibilité confirme ces résultats, excepté pour l'analyse de la survie chez les patients diabétiques qui rapporte un signal délétère (HR=1,58 ; IC_{95%} [1,09 ; 2,31]), qui est à mettre en perspective du risque d'erreur de type I non contrôlé, du risque de biais de confusion résiduel lié à des facteurs modificateurs de l'effet non pris en compte et de la taille d'échantillon pondéré relativement faible.

Ces résultats sont considérés comme exploratoires compte-tenu du risque d'erreur de type I lié au nombre élevé d'analyses réalisées, et des nombreuses sources de biais liées à l'absence de prise en compte de facteurs de confusion ou d'interaction par la méthode de Bucher, ou biais de confusion résiduel par la méthode MAIC.

Dans cette comparaison indirecte, aucune mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés n'a été proposée entre les différents traitements.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude randomisée, en double aveugle, *EMPEROR-reduced* réalisée chez des patients insuffisants cardiaques symptomatiques à fraction d'éjection réduite, à l'aide du questionnaire *Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ)*²⁰ et du questionnaire EQ-5D-5L.

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance

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

La tolérance a été évaluée dans la population de tolérance, soit 3730 patients : 1867 dans le groupe placebo et 1863 dans le groupe empagliflozine. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 1,19 ans dans le groupe empagliflozine et de 1,17 ans dans le groupe placebo.

► Arrêt de traitement

Au total, 26,7% (993/3726) des patients ont arrêté prématurément l'étude, dont 25,9% (482/1863) dans le groupe empagliflozine et 27,4% (511/1863) dans le groupe placebo. Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 17,3% (322/1863) dans le groupe empagliflozine et de 17,6% (328/1863) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents (0,2% des patients) ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'insuffisance cardiaque (65/1863 patients soit 3,5% dans le groupe empagliflozine et 68/1863 patients soit 3,7% dans le groupe placebo) et le décès (16 patients soit 0,9% dans le groupe empagliflozine et 26 patients soit 1,4% dans le groupe placebo)

► Ensemble des EI

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 76,2% (1420/1863) dans le groupe empagliflozine et de 78,5% (1463/1863) dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant

²⁰ Le questionnaire KCCQ est un auto-questionnaire spécifique de l'insuffisance cardiaque. Le score global résumé (KCCQ-OS) mesure les symptômes, les restrictions physiques et sociales, et la qualité de vie au cours des deux semaines précédentes. L'échelle des scores va de 0 à 100 : un haut score représente un meilleur état de santé. Pour le questionnaire KCCQ, une amélioration est considérée comme cliniquement pertinente lorsque celle-ci est ≥ 5 points. Une amélioration ≥ 5 points est considérée comme légère et une amélioration ≥ 15 points comme modérée ou importante.

rapporté un EI sévère a été de 24,6% (459/1863) et de 26,9% (502/1863), respectivement dans les groupes empagliflozine et placebo.

Les EI les plus fréquents ont été les affections cardiaques de type insuffisance cardiaque (332/1863 patients soit 17,8% des patients dans le groupe empagliflozine et 444/1863 soit 23,8% dans le groupe placebo) et hypotension (130/1863 patients, soit 7,0% dans le groupe empagliflozine et 119/1863 patients, soit 6,4% dans le groupe placebo).

► **EI grave**

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI grave (EIG) a été de 41,4% (772/1863) dans le groupe empagliflozine et de 48,1% (896/1863) dans le groupe placebo.

► **EI d'intérêt particulier**

- Insuffisance rénale

Des troubles rénaux ont été rapportés chez 105 patients dans le groupe empagliflozine (5,6%) versus 93 patients (5,0%) dans le groupe placebo. Un total de 175/1863 (9,4%) patients dans le groupe empagliflozine et 192/1863 (10,3%) patients dans le groupe placebo ont eu une insuffisance rénale aiguë. L'insuffisance rénale aiguë a entraîné l'arrêt du traitement chez 15 patients (0,8%) dans le groupe empagliflozine et chez 16 (0,9%) patients dans le groupe placebo. Au total, 59 (3,2%) insuffisances rénales aiguës dans le groupe empagliflozine et 95 (5,1%) dans le groupe placebo ont été considérées comme grave.

- Acidocétose

Aucun patient n'a présenté d'acidocétose parmi les 2 groupes de traitement.

- Amputation des membres inférieurs

Un total de 13 patients (0,7%) a rapporté une amputation des membres inférieurs dans le groupe empagliflozine et de 10 patients (0,5%) dans le groupe placebo. L'amputation des membres inférieurs a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,1%) dans le groupe empagliflozine et chez 1 patient (0,1%) dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 12 (1,3%) étaient diabétiques de type 2 dans le groupe empagliflozine et 9 (1,0%) dans le groupe placebo.

- Atteinte hépatique

Un total de 76 patients (4,1%) a rapporté une atteinte hépatique dans le groupe empagliflozine et de 84 patients (4,5%) dans le groupe placebo au cours de l'étude. Cet EI a été grave pour 13 patients (0,7%) dans le groupe empagliflozine et pour 17 patients (0,9%) dans le groupe placebo et a entraîné l'arrêt du traitement pour 2 patients (0,1%) dans le groupe empagliflozine et 4 patients (0,2%) dans le groupe placebo. Parmi les patients ayant eu des troubles hépatiques, 51 (5,5%) et 46 (5,0%) étaient diabétiques de type 2 dans les groupes empagliflozine et placebo, respectivement. Les troubles les plus fréquemment retrouvés ont été une fonction hépatique anormale et une augmentation des GGT.

- Déplétion volémique et hypotension

Un total de 197 patients (10,6%) a rapporté une déplétion volémique dans le groupe empagliflozine et de 184 patients (9,9%) dans le groupe placebo. Cet EI a été grave pour 43 patients (2,3%) dans le groupe empagliflozine et pour 33 patients (1,8%) du groupe placebo. Le traitement a été arrêté pour 14 patients (0,8%) du groupe empagliflozine et 6 patients (0,3%) du groupe placebo.

Un total de 176 patients (9,4%) a rapporté une hypotension dans le groupe empagliflozine et de 163 patients (8,7%) dans le groupe placebo. L'hypotension a entraîné l'arrêt du traitement pour 10 patients (0,5%) du groupe empagliflozine et 6 patients (0,3%) du groupe placebo.

- Hypoglycémie

La fréquence de survenue d'une hypoglycémie a été similaire dans les 2 groupes : 1,4% (27 patients) pour le groupe empagliflozine et 1,5% (28 patients) dans le groupe placebo. Parmi les patients, environ 75% étaient diabétiques de type 2 à l'inclusion (20 et 22 patients, respectivement).

- Infections génitales

La fréquence des infections génitales a été plus élevée dans le groupe empagliflozine (1,7%, 31 patients) que dans le groupe placebo (0,6%, 12 patients). Cet EI a été grave pour 6 patients (0,3%) du groupe empagliflozine et 5 patients du groupe placebo (0,3%). Parmi les patients ayant eu une infection génitale, 1,9% (18 patients) étaient diabétiques de type 2 dans le groupe empagliflozine et 0,4% (4 patients) dans le groupe placebo.

Les infections les plus retrouvées ont été la balanoposthite et les mycoses génitales.

- Infections urinaires

La fréquence des infections urinaires a été similaire entre les deux groupes : 4,9% (91 patients) dans le groupe empagliflozine versus 4,5% (83 patients) dans le groupe placebo.

► **EI liés au traitement**

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement a été de 15,2% (283 patients) dans le groupe empagliflozine et de 12,2 % (227 patients) dans le groupe placebo. Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été l'hypotension (43 patients soit 2,3% dans le groupe empagliflozine, et 34 patients soit 1,8% dans le groupe placebo), les infections urinaires (27 patients soit 1,4% dans le groupe empagliflozine, et 26 patients soit 1,4% dans le groupe placebo) et l'insuffisance rénale (27 patients soit 1,4% dans le groupe empagliflozine, et 20 patients soit 1,1% dans le groupe placebo).

Un cas de gangrène de Fournier considéré comme lié au traitement et ayant entraîné l'arrêt du traitement a été rapporté dans le groupe empagliflozine.

► **Décès**

Un total de 515 patients sont décédés au cours de l'étude : 249 (13,4%) dans le groupe empagliflozine et 266 (14,2%) dans le groupe placebo. Les décès ont été majoritairement d'origine cardiovasculaire : 187 patients (10,0%) dans le groupe empagliflozine et 202 patients (10,8%) dans le groupe placebo. La mort subite a représenté 37,4% (70 patients) des décès d'origine cardiovasculaire survenus dans le groupe empagliflozine et l'insuffisance cardiaque 34,2% (64 patients). Dans le groupe placebo, la mort subite a représenté 40,1% (81 patients) des décès d'origine cardiovasculaire et l'insuffisance cardiaque 30,1% (62 patients) des décès.

Dans le groupe empagliflozine, 7 décès considérés comme liés la toxicité du traitement ont été rapportés : 2 décès cardiovasculaires, 1 décès non détaillé, 1 pancréatite aigüe, 1 infection myocardique, 1 défaillance cardiaque et 1 accident cérébrovasculaire.

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

Le résumé des risques du PGR de JARDIANCE (empagliflozine) (version 15.2 du 9 juillet 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

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

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

- Une étude de cohorte observationnelle évaluant le risque de troubles hépatiques aigus, de troubles rénaux aigus et chroniques, de complications urinaires et génitales et d'acidocétose diabétique,
- Une étude de cohorte observationnelle comparative pour évaluer le risque de cancer rénal et urinaire en Europe,

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

8.3.3 Données issues des PBRER

Un nouveau PBRER a été fourni par le laboratoire depuis la dernière réévaluation de JARDIANCE (empagliflozine) par la Commission de la Transparence en octobre 2020 dans l'indication du diabète de type 2.

► Rappel des données issues des PBRER dans l'avis de réévaluation de 2020

« Le laboratoire a fourni le dernier PBRER concernant l'empagliflozine soumis à l'EMA couvrant la période du 18 avril 2018 au 17 avril 2019 qui ne met pas en évidence de nouveau signal. ».

► Nouvelles données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER concernant l'empagliflozine (\pm metformine) soumis à l'EMA couvrant la période du 18 avril 2019 au 17 avril 2021.

Durant la période couverte par le PBRER, l'exposition à JARDIANCE (empagliflozine) a été estimée à 9 437 939 patients-années (dont 1 996 416 patients-années en Europe).

Depuis le début de la commercialisation et jusqu'à fin avril 2021, l'exposition cumulée mondiale à JARDIANCE (empagliflozine) est estimée à 15 319 021 patients-années.

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

8.3.4 Données issues du RCP

► Rubrique « 4.8. Effets indésirables »

« Diabète de type 2 »

Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline.

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

Insuffisance cardiaque

L'étude *EMPEROR-reduced* a inclus 3 730 patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 10,6 %, placebo : 9,9 %). Les cas d'hypoglycémie majeure (événements ayant nécessité une assistance) ont été observés uniquement chez les patients diabétiques.

Le profil de sécurité général de l'empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié dans l'étude *EMPEROR-Reduced* sur l'insuffisance cardiaque.

[...]

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %).

Dans l'étude *EMPEROR-reduced* sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 4,2 %, placebo : 4,6 %).

Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)

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

Dans l'étude *EMPEROR-reduced* sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés uniquement chez des patients diabétiques en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 1,2 %, placebo : 1,5 %).

Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

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

Dans l'étude *EMPEROR-educed* sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 1,9 %, placebo : 0,4 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,4 %, placebo : 0,9 %) lorsqu'ils étaient

traités par empagliflozine comparé au placebo.

Augmentation des mictions

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

Dans l'étude *EMPEROR-reduced* sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,7 %, placebo : 0,4 %).

Infection des voies urinaires

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

Hypovolémie

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

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

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

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

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

Augmentation des lipides sériques

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

Augmentation de l'hématocrite

Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude

EMPA-REG outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement. ».

08.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de JARDIANCE (empagliflozine) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite repose sur les résultats de l'étude clinique de phase III EMPEROR-*reduced* versus placebo chez des patients adultes avec une insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG $\leq 40\%$), et d'une comparaison indirecte.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude EMPEROR-*reduced*, de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, stratifiée sur la présence ou non d'un diabète de type 2 et sur le DFG, a évalué l'effet de l'empagliflozine 10 mg en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au placebo chez des patients adultes avec une insuffisance cardiaque chronique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG $\leq 40\%$) malgré un traitement de fond standard.

Le critère de jugement principal a été le délai de survenue du premier événement du critère composite combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, évalué par un comité indépendant. Deux critères de jugement secondaires ont ensuite été testés selon une procédure hiérarchisée : la fréquence des hospitalisations documentées pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes) et la variation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'inclusion.

Au total, 3730 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 1863 patients dans le groupe empagliflozine et 1867 patients dans le groupe placebo.

L'âge moyen des patients était de $68,8 \pm 11,0$ ans. Plus de la moitié des patients (62,1%, 2315/3730) étaient âgés de 65 ans ou plus, dont 26,8% (999/3730) de plus de 75 ans. La majorité des patients était des hommes (76,1%). L'IMC moyen était de $27,9 \pm 5,4$ kg/m².

Environ 49,8% (1856/3730) des patients avaient un diagnostic de diabète de type 2 à l'inclusion (critère de stratification) dont 42,5% (1586/3730) avec un historique de diabète de type 2. Le taux d'HbA1c moyen était de $7,4 \pm 1,6\%$. La totalité des patients avaient une insuffisance cardiaque symptomatique : 75,1% avaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, 24,4% de classe III et seulement 0,5% de classe IV. La FEVG moyenne à l'inclusion était de $27,5 \pm 6,0\%$.

Le traitement standard était un IEC ou un ARA II ou l'association sacubitril/valsartan pour 88,3% des patients, un bêtabloquant pour 94,7% des patients, un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes pour 71,3% des patients et un diurétique pour 95,0% des patients, de l'ivabradine pour 7% des patients, des vasodilatateurs pour 13,3% des patients et des digitaliques pour 15,9% des patients.

Environ 85,0% (3170/3730) des patients ont reçu une bithérapie par IEC ou ARA II ou l'association sacubitril/valsartan + bêtabloquant et 61,8% (2306/3730) une trithérapie par l'ajout d'un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

En plus de la thérapie pharmacologique, certains patients étaient traités avec un dispositif médical : 11,9% (444/3730) par une thérapie de resynchronisation cardiaque (pacemaker ou stimulateur) et 22,8% (851/3730) par implantation d'un défibrillateur cardiaque.

Après un suivi médian de 16,9 mois, une réduction significative du premier événement du critère combiné, associant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque, a été observée dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo : 19,4% (361/1863) versus 24,7% (462/1867), soit une différence absolue de 5,3% (HR=0,75 ; IC_{95%} [0,65 ; 0,86], $p < 0,0001$).

Ce résultat repose principalement sur la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et pour lequel 246 événements dans le groupe empagliflozine versus 342 dans le groupe placebo ont été observés.

Aucune interaction n'a été mise en évidence entre les groupes de stratification selon la présence d'un diabète de type 2 ($p=0,5690$) et la valeur du DFG ($p=0,1428$) à l'inclusion.

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

- une diminution significativement plus importante de la fréquence des hospitalisations documentées pour cause d'insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes) dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo : 246 (13,2%) versus 342 (18,3%) (HR=0,70 ; IC_{95%} [0,58 ; 0,85] ; p=0,0003),
- une diminution de la pente du DFG moins marquée dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo : -0,546 versus -2,279 ml/min/1,73 m² par année, soit une différence absolue de 1,733 ml/min/1,73 m² par année (IC_{95%} [1,100 ; 2,366] ; p<0,0001).

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte (non publiée) dont l'objectif a été de mettre en perspective les résultats de l'étude EMPEROR-reduced au regard des autres traitements utilisés chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite. Compte-tenu des limites méthodologiques, les résultats sont considérés comme exploratoires.

► Tolérance

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

Dans l'étude EMPEROR-reduced, la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 76,2% (1420/1863) dans le groupe empagliflozine et de 78,5% (1463/1863) dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 41,4% (772/1863) dans le groupe empagliflozine et de 48,1% (896/1863) dans le groupe placebo.

Un total de 515 patients sont décédés au cours de l'étude : 249 (13,4%) dans le groupe empagliflozine et 266 (14,2%) dans le groupe placebo. Les décès ont été majoritairement d'origine cardiovasculaire : 187 patients (10,0%) dans le groupe empagliflozine et 202 patients (10,8%) dans le groupe placebo. Les causes principales étaient la mort subite (37,4% contre 40,1%) et l'insuffisance cardiaque (34,2% contre 30,1%).

L'incidence des événements d'indésirables d'intérêt particulier a été globalement similaire entre les deux groupes en termes d'acidocétose, d'amputation des membres inférieurs, d'atteinte hépatique, de déplétion volémique, d'hypoglycémie et d'infections urinaires. Des troubles rénaux ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe empagliflozine (5,6% versus 5,0%). Néanmoins, l'insuffisance rénale aiguë a été plus fréquemment rapportée dans le groupe placebo (10,3% versus 9,4%). Les infections génitales ont été environ deux fois plus élevées dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (1,7% contre 0,6%) mais sans différence sur les formes compliquées (0,3%, respectivement). Un cas de gangrène de Fournier considéré comme lié au traitement et ayant entraîné l'arrêt du traitement a été rapporté dans le groupe empagliflozine, chez un patient diabétique.

► Discussion

L'intérêt de l'ajout de l'empagliflozine à un traitement standard optimisé de l'insuffisance cardiaque (incluant un IEC ou ARA II ou association sacubitril/valsartan + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, le cas échéant) a été démontré dans l'étude EMPEROR-reduced versus placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critère principal composite de morbi-mortalité), quel que soit le statut diabétique. Le premier événement cardiovasculaire survenu le plus fréquemment a été l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,2% dans le groupe empagliflozine versus 18,3% dans le groupe placebo), suivi des décès cardiovasculaires (6,2% versus 6,4%).

La supériorité de l'empagliflozine a également été démontrée par rapport au placebo sur : la réduction de la fréquence des hospitalisations documentées pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes, critère secondaire hiérarchisé) : 246 versus 342 (HR=0,70 ; IC_{95%} [0,58 ; 0,85], p=0,0003).

Selon l'EPAR, concernant le deuxième critère secondaire hiérarchisé (variation de la pente du DFG par rapport à l'inclusion), une méta-analyse récente²¹ suggère qu'il est nécessaire d'avoir un suivi moyen minimal de 2 ans, voire de préférence de 3 ans, pour évaluer de manière fiable la pente du DFG en tant que critère de substitution de l'évolution de la fonction rénale. Dans l'étude *EMPEROR-reduced*, le suivi a été inférieur à 2 ans (16,9 mois). De ce fait, il est difficile de se prononcer sur une amélioration de la fonction rénale.

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

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

Enfin, il est à noter que seuls 0,5% des patients avaient une insuffisance cardiaque de stade NYHA IV alors que l'utilisation de JARDIANCE (empagliflozine) chez ces patients est autorisée d'après le RCP (stade NYHA II à IV). De ce fait, l'effet de l'empagliflozine ne peut être transposé à ces populations et ne peut être apprécié que chez les patients avec une insuffisance cardiaque de stade NYHA II et III.

De plus, la Commission rappelle que JARDIANCE (empagliflozine) est susceptible d'induire, tout particulièrement chez les patients diabétiques de type 2, une acidocétose, des infections génitales, une amputation et une gangrène de Fournier.

Son profil de tolérance implique une information complète et précise des professionnels de santé ainsi que des patients, sur les symptômes liés à chacun de ces événements. L'ANSM a par ailleurs récemment actualisé en décembre 2021 une note d'information destinée aux professionnels de santé rappelant que les médicaments à base d'empagliflozine et de dapagliflozine sont tous concernés par le risque d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier, ainsi que la conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes²².

Compte tenu des données disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de JARDIANCE (empagliflozine) sur les événements cardiovasculaires (critère de jugement principal composite de morbi-mortalité combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec fraction d'éjection réduite, en association à un traitement standard optimisé, sans toutefois d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes, analysées de façon exploratoire.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré, compte-tenu de l'analyse exploratoire.

JARDIANCE (empagliflozine) a un potentiel impact sur l'organisation des soins du fait de la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

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

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

²¹ Inker L. et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *JASN*. 2019 ;30 :1735-1745

²² ANSM. Informations de sécurité. Gliflozines (dapagliflozine et empagliflozine) : prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale). Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale> (consulté en ligne le 04/01/2022).

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1		
Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée	<p>Phase III randomised double-blind placebo-controlled event driven trial</p> <p>Key Inclusion Criteria: I2D and non-I2D, aged ≥18 years, chronic HF (NYHA class II-IV) with LVEF >40%, elevated NT-proBNP concentrations and structural heart changes or documented HFr within 12 months.</p> <p>Key Exclusion Criteria: Symptomatic hypotension and eGFR <20 mL/min/1.73m².</p>	Septembre 2021
Indication 2		
Insuffisance rénale chronique		Décembre 2022
Indication 3		
Post-infarctus du myocarde		Q2 2023
Indication 4		
Diabète de type 2 pédiatrique	Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.	Q3 2022

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque a pour objectifs de :

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

D'après les recommandations européennes et internationales^{23,24} actualisées en 2021, la prise en charge des patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une FEVG réduite repose, en complément des mesures hygiéno-diététiques et du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, sur un traitement standard optimisé qui comprend :

- soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux IEC, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), soit une association fixe sacubitril/valsartan chez les patients naïfs de traitement par un IEC (i.e. *de novo*),
- un bêtabloquant chez les patients cliniquement stables²⁵,

²³ McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

²⁴ Maddox T.M., Januzzi J.L., Larry A., et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;16;77(6):772-810.

²⁵ Un patient peut être considéré comme stabilisé par son traitement lorsque les symptômes et les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque sont inchangés depuis plus d'un mois.

- un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (spironolactone ou éplérénone) chez les patients restant symptomatiques avec une FEVG \leq 35%, malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) + bêtabloquant,
- \pm un diurétique de l'anse en cas de symptômes et de signes de congestion.

En cas de persistance des symptômes et d'une FEVG \leq 35% malgré un traitement optimal par IEC (ou ARA II) + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes, l'association fixe sacubitril/valsartan est recommandée en remplacement de l'IEC (ou de l'ARA II). A noter que la Commission a considéré que la spécialité ENTRESTO (sacubitril/valsartan) peut être proposée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de **classe NYHA II ou III** avec une FEVG \leq 35%, qui restent symptomatiques malgré un traitement par IEC ou ARA II et nécessitent une modification de traitement²⁶ (avis de réévaluation du 11 janvier 2017).

L'ajout d'un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) (empagliflozine ou dapagliflozine) au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II ou association fixe sacubitril/valsartan + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes est désormais recommandé, en l'absence de contre-indication, quel que soit le statut diabétique¹⁷.

L'ivabradine doit être envisagée chez les patients symptomatiques avec une FEVG \leq 35%, en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque \geq 70 bpm au repos, malgré un traitement standard optimisé par IEC (ou ARA II) + bêtabloquant + antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes. A noter que la Commission a considéré la spécialité PROCORALAN (ivabradine) devrait être réservée aux patients atteints d'insuffisance cardiaque de **classe NYHA II et III** avec une FEVG réduite, en rythme sinusal, dont la fréquence cardiaque est \geq 77 bpm malgré un traitement optimisé et chez lesquels les bêtabloquants sont contre-indiqués ou mal tolérés²⁷ (avis du 19 juillet 2017).

La resynchronisation cardiaque doit être envisagée chez les patients avec un segment QRS \geq 130 ms ou \geq 150 ms, avec présence d'un bloc de branche gauche en rythme sinusal. Elle peut être considérée chez les patients avec un segment QRS \geq 130 ms sans bloc de branche gauche.

En cas de symptômes résistants, d'intolérance ou de contre-indications l'ajout d'autres thérapeutiques (digoxine, hydralazine/dinitrate d'isosorbide), d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche ou la transplantation cardiaque doivent être envisagés.

L'implantation d'un défibrillateur cardiaque est recommandée en cas de FEVG $<$ 35% et un segment QRS $<$ 130 ms malgré une prise en charge médicale optimale chez les patients avec une espérance de vie supérieure à 1 an.

Place de JARDIANCE (empagliflozine) dans la stratégie thérapeutique :

► Dans le périmètre du remboursement

La prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite repose sur les mesures hygiéno-diététiques, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires et une stratégie médicamenteuse optimisée.

Dans la stratégie médicamenteuse, JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg est un traitement de recours qui peut être proposé en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement.

La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie

²⁶ Avis de la Commission de la Transparence du 11 janvier 2017 pour la réévaluation d'ENTRESTO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15575_ENTRESTO_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15575.pdf

²⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2017 pour le renouvellement d'inscription de PROCORALAN Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16235_PROCORALAN_PIS_RI_Avis2_CT16235&16315.pdf

recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient. A noter que dans l'étude *EMPEROR-reduced*, seuls 19,5% des patients étaient préalablement traités par l'association sacubitril/valsartan.

En l'absence de comparaison à FORXIGA (dapagliflozine), du fait d'un développement concomitant, JARDIANCE (empagliflozine) ne peut être positionné par rapport à cette spécialité.

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

Concernant les signaux de tolérance de type acidocétose, infections génitales, amputation des membres inférieurs, gangrène de Fournier, qui ont été observés avec les gliflozines (dont l'empagliflozine) dans le traitement du diabète de type 2, il a été observé dans l'étude *EMPEROR-reduced* réalisée chez des patients insuffisants cardiaques avec ou sans diabète de type 2 associé :

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

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

- un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements.
- et une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2.

Les précautions relatives à ces événements, en particulier chez les patients diabétiques, sont rappelées dans l'avis de réévaluation du 18 novembre 2020²⁸.

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par empagliflozine et à intervalles réguliers pendant le traitement (au moins une fois par an), et avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

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

Dans les autres situations cliniques de l'insuffisance cardiaque²⁹, faute de donnée, JARDIANCE (empagliflozine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

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

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

²⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de FORXIGA du 18/11/2020.

²⁹ Autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite », notamment en première intention ou en ajout d'un traitement standard non optimisé incluant l'association sacubitril/valsartan.

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

010.1 Service Médical Rendu

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

► La spécialité JARDIANCE (empagliflozine) est un médicament à visée préventive des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite.

► Compte-tenu :

- de la supériorité démontrée de l'empagliflozine par rapport au placebo sur la réduction des événements cardiovasculaires (critère principal composite combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque), uniquement chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite ($FEVG \leq 40\%$) restant symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré un traitement standard optimisé, incluant l'association sacubitril/valsartan,
- du profil de tolérance de l'empagliflozine,

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

Chez les autres patients, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi en l'absence de données permettant de documenter l'efficacité et la tolérance de JARDIANCE (empagliflozine).

► Il existe une alternative thérapeutique chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite ($FEVG \leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré un traitement standard optimisé : la spécialité FORXIGA (dapagliflozine).

► Dans la stratégie médicamenteuse, JARDIANCE (empagliflozine) 10 mg est un traitement de recours, qui peut être proposé en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite ($FEVG \leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. La Commission considère que l'optimisation du traitement préalable à la prescription de JARDIANCE (empagliflozine) implique d'avoir utilisé les médicaments selon la stratégie recommandée et à la dose maximale tolérée, dont l'association sacubitril/valsartan en éventuel remplacement d'un IEC ou ARA II, si leur association est compatible avec le profil clinique du patient.

En l'absence de comparaison à FORXIGA (dapagliflozine), du fait d'un développement concomitant, JARDIANCE (empagliflozine) ne peut être positionné par rapport à cette spécialité.

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

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la forte prévalence de l'insuffisance cardiaque symptomatique à fraction d'éjection réduite,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement standard optimisé,
- de la réponse partielle au besoin identifié du fait de :
 - son impact démontré, en association à un traitement standard optimisé, sur les événements cardiovasculaires (critère principal composite combinant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes isolément (analyses exploratoires),

- malgré l'absence d'impact sur la qualité de vie, faute de données robustes,
 - son impact potentiel sur l'organisation des soins, avec une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque marquée dans le critère composite de jugement principal,
- JARDIANCE (empagliflozine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la sous-population de l'indication « en traitement de recours, en ajout au traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite ($FEVG \leq 40\%$) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite ».

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans l'étude *EMPEROR-reduced* de la supériorité de l'empagliflozine en association à un traitement standard optimisé par rapport à un placebo, dans une population sélectionnée, en termes de :
 - réduction du premier évènement du critère principal composite cliniquement pertinent combinant décès cardiovasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, avec une quantité d'effet jugée pertinente et objectivée par une différence absolue de 5,3% (HR=0,75 ; IC_{95%} [0,65 ; 0,86], p<0,0001), malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes isolément (analyses exploratoires),
 - réduction de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (initiale et récurrentes), critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR=0,70 (IC_{95%} [0,58 ; 0,85] ; p=0,0003),

mais au regard :

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

- de l'absence de données comparatives directes à la dapagliflozine, étant néanmoins considérée en développement concomitant dans cette indication, la Commission considère que l'ajout de JARDIANCE (empagliflozine) à un traitement standard optimisé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que FORXIGA (dapagliflozine), dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite restant symptomatiques malgré ce traitement.

Dans les autres populations de l'indication « insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite » (cf. SMR insuffisant) : sans objet.

010.3 Population cible

La population cible de JARDIANCE (empagliflozine) correspond aux patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque chronique symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) malgré un traitement standard optimisé.

L'introduction de JARDIANCE (empagliflozine) dans la stratégie thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique (stade NYHA II à IV) avec une fraction d'éjection réduite (FEVG \leq 40%) malgré un traitement standard optimisé n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission pour la spécialité FORXIGA (dapagliflozine) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 24 mars 2021³⁰).

Ainsi, la population cible de JARDIANCE (empagliflozine) peut être estimée à un maximum de 116 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte-tenu de son profil de tolérance qui implique des mises en garde relatives au risque d'amputation des membres inférieurs, d'acidocétose, d'infection génitale, du risque très rare mais grave et spécifique à la classe des inhibiteurs du SGLT-2 de survenue de gangrène de Fournier, l'instauration d'un traitement par JARDIANCE (empagliflozine) nécessite non seulement un examen approfondi du patient afin de s'assurer qu'il ne présente pas de surrisque de survenue de ces événements mais aussi une information complète et précise du patient sur les symptômes liés à chacun de ces événements, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec un diabète de type 2.

³⁰ Avis de la Commission de Transparence de FORXIGA du 24/03/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18989_FORXIGA_PIC_EI_AvisDef_CT18989.pdf (consulté en ligne le 02/11/2021).

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30/07/2021 Date d'examen et d'adoption : 24/11/2021 Date d'audition du laboratoire : 05/01/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Fédération Française des Diabétiques)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé Boite de 30 (CIP : 34009 278 928 5 1) Boite de 90 (CIP : 34009 586 781 5 8)
Demandeur	BOEHRINGER INGELHEIM
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/05/2014 Date des rectificatifs et teneur : 17/06/2021 (extension d'indication)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A10BK03

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