

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 19 novembre 2014
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 3 et le 17 décembre 2014*

JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 278 928 5 1)

JARDIANCE 25 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 278 929 1 2)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM

DCI	Empagliflozine
Code ATC (2013)	A10BX12 (antidiabétiques oraux)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : <u>En monothérapie</u> 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. <u>En association</u> En association à d'autres médicaments hypoglycémiants, 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	<p>Monothérapie : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale</p> <p>Bithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec la metformine : Modéré - avec un sulfamide : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale - avec l'insuline : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale <p>Trithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant : Modéré - avec l'insuline et la metformine : Modéré
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 hypoglycémiants ou à l'insuline :</p> <p>Sans objet.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>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 hypoglycémiants. En l'absence de données cliniques disponibles, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémiants.</p> <p>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.</p> <p>En association avec l'insulinothérapie, les spécialités JARDIANCE ne peuvent être recommandées en bithérapie avec l'insuline.</p> <p>Les spécialités JARDIANCE constituent en revanche un moyen supplémentaire en trithérapie, associées à l'insuline et la metformine.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 22 mai 2014 (procédure centralisée, rapporteur : Pays-Bas)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne. Renouvellement non restreint. Médicament sous surveillance renforcée.
Classification ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques, hors insuline A10BX Autres antidiabétiques, insulines exclues A10BX12 Empagliflozine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités JARDIANCE, antidiabétique oral, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du diabète de type 2 de l'adulte non équilibré par d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique.

Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans l'indication en monothérapie chez les patients intolérants à la metformine. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer le SMR de JARDIANCE dans toutes les indications de son AMM.

Le principe actif de JARDIANCE est l'empagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2), bloquant en partie la réabsorption rénale du glucose et entraînant une glycosurie. Les spécialités JARDIANCE existent sous 2 dosages d'empagliflozine : 10 mg (dose initiale recommandée) et 25 mg (dose quotidienne maximale). Il s'agit du 3^{ème} représentant de cette classe thérapeutique examiné par la Commission de transparence.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« JARDIANCE est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :

En monothérapie¹

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

En association à d'autres médicaments hypoglycémiants, 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 (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations). »

¹ Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans l'indication en monothérapie.

« Monothérapie et en association

La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémiant, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFG_e (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg.

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.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine 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.

L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFG_e chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFG_e est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min.

L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients.

Patients 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.

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. 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.

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. »

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

D'après les recommandations de la HAS de 2013⁴, l'objectif glycémique des patients ayant un diabète de type 2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie : la cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %. Il s'avère qu'une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif $\leq 6,5\%$ est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels l'objectif glycémique est moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations de la HAS, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en première intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémifiants. En cas de contre-indications à ces deux molécules, les alternatives sont :

- le répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration à chaque repas (demi-vie courte) ;
- les inhibiteurs des alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante.

En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10 %, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée.

² NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

³ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁴ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

⁵ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

Associations préconisées en bithérapie :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée, associant metformine et sulfamides hypoglycémiantes en première intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + répaglinide (si irrégularité de la prise alimentaire),
- association metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases (si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante),
- association metformine + inhibiteurs de la DPP-4/gliptines (si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes).

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases,
- association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est envisageable au stade de la bithérapie, si l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

Associations préconisées en trithérapie :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases
- association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4/gliptine.

Associations préconisées avec l'insulinothérapie :

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évaluée en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules :

- la metformine sera poursuivie,
- la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du répaglinide sera adaptée, si besoin, en fonction du schéma insulinaire,
- les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs des alphaglucosidases seront arrêtés.

Dans ses recommandations, la HAS précise que l'association analogue du GLP-1/insuline relève d'un avis spécialisé.

Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2

A ce jour, cette nouvelle classe thérapeutique comprend trois molécules : la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine ; l'empagliflozine faisant l'objet de la présente évaluation. Selon l'avis de la Commission de la transparence⁶, la dapagliflozine ne peut être recommandée en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline. Elle est en revanche un moyen thérapeutique supplémentaire pour les diabétiques de type 2, en bithérapie avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiantes, ou en trithérapie après échec de l'association insuline/metformine. L'American Association of Clinical Endocrinologists a récemment intégré les SGLT2 dans chacune des lignes de la stratégie thérapeutique, en mentionnant une utilisation prudente de ceux-ci⁷.

⁶ Avis de la Commission de la transparence du 23 avril 2014 pour FORXIGA.

⁷ American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. https://www.aace.com/files/aace_algorithm.pdf [Accédé le 5/11/2014]

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

- ✓ Dans l'indication en monothérapie :

En monothérapie, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant. En cas d'intolérance ou de contre-indication à ces 2 molécules, les alternatives sont :

- Le répaglinide,
- Les inhibiteurs des alphaglucosidases.

- ✓ Dans l'indication en association :

- **En bithérapie avec la metformine** chez les patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine, en association avec des mesures hygiéno-diététiques : sulfamides hypoglycémiant, puis en cas d'échec, les glinides, les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales, les gliptines (voie orale), les analogues du GLP1 (voie injectable), ou la dapagliflozine ;

- **En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant** chez les patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de metformine+sulfamide hypoglycémiant, en association avec des mesures hygiéno-diététiques : les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales, les gliptines, les analogues du GLP1 ou la dapagliflozine,

- **En association avec l'insuline (± metformine)** chez les patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées d'insuline (±metformine), en association avec des mesures hygiéno-diététiques : metformine, sulfamides hypoglycémiant, les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales, gliptines, analogues du GLP1 ou la dapagliflozine (en trithérapie avec la metformine).

Les comparateurs sont présentés en annexe de ce document.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents. Parmi ces comparateurs, il existe une seule spécialité appartenant à la même classe thérapeutique que l'empagliflozine déjà évaluée par la Commission mais non encore inscrite sur les listes sécurité sociale et collectivités : FORXIGA à base de dapagliflozine.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités JARDIANCE ont obtenu l'AMM en 2014 en Europe, en Australie et aux Etats-Unis. L'évaluation est en cours au Canada et au Japon.

JARDIANCE n'est pas pris en charge à l'étranger. L'évaluation est en cours en Angleterre, en Espagne, en Italie et en Allemagne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge des spécialités JARDIANCE s'appuie sur les données d'études cliniques de phase III réalisées chez des patients diabétiques de type 2, n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat avec leur traitement antidiabétique :

- En bithérapie avec la metformine dans deux études, versus les associations :
 - metformine+placebo dans l'étude 1245.23a⁸,
 - metformine+glimépiride (sulfamide hypoglycémiant) dans l'étude 1245.28⁹,
- En trithérapie en association avec metformine+sulfamide hypoglycémiant versus l'association metformine+sulfamide+placebo dans l'étude 1245.23b¹⁰,
- En association à l'insuline : avec un schéma d'insuline basale±metformine±sulfamide hypoglycémiant dans l'étude 1245.33 versus placebo, et avec un schéma d'insuline basale/bolus ±metformine dans l'étude 1245-49 versus placebo.

En monothérapie, indication dans laquelle l'inscription au remboursement n'est pas sollicitée par le laboratoire, une étude versus placebo et bras contrôle actif (sitagliptine) est disponible (étude 1245.20)¹¹.

Ces données cliniques sont complétées par 2 études de phase III réalisées dans des populations particulières, ayant comparé l'empagliflozine au placebo :

- chez les patients insuffisant rénaux (étude 1245.36)¹²,
- chez les patients avec hypertension artérielle (étude 1245.48).

Dans toutes les études cliniques, le critère principal était la variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion.

⁸ Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al; for the EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-9.

⁹ Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, et al ; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208 week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:129.

¹⁰ Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396-404.

¹¹ Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al, on behalf of the EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 208–19.

¹² Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2):369-84.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude en monothérapie (étude 1245.20)

Les résultats de cette étude sont présentés bien que l'inscription de JARDIANCE en monothérapie ne soit pas sollicitée par le laboratoire.

L'objectif principal de cette étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, groupes parallèles, multicentrique¹³ était d'évaluer l'efficacité de l'empagliflozine par rapport au placebo, sur une durée de 24 semaines, chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques.

Déroulement de l'étude

Une période permettait de sélectionner les patients présentant une HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$. Après une période de run-in de 2 semaines, les patients sélectionnés ayant une valeur d'HbA1c $\geq 7\%$ à $\leq 10\%$ étaient randomisés, selon un ratio 1:1:1:1 dans l'un des 4 groupes de traitement suivants :

- placebo
- empagliflozine 10 mg 1 fois par jour
- empagliflozine 25 mg 1 fois par jour
- sitagliptine 100 mg 1 fois par jour, correspondant à un bras contrôle actif.

Le critère de jugement principal de l'étude était la variation du taux d'HbA1c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

L'analyse statistique reposait sur une hypothèse de supériorité de chacune des deux doses d'empagliflozine (10 mg et 25 mg) versus placebo selon une analyse statistique confirmatoire avec un risque alpha à 5%. Pour chaque dose, une hypothèse nulle était d'abord testée (empagliflozine non différente du placebo) suivie d'une hypothèse alternative confirmatoire pour la supériorité (empagliflozine différente du placebo). Les analyses ont été réalisées pour chaque dose selon un risque alpha à 0,025 afin de conserver un risque alfa total à 0,05.

Il n'était pas prévu de comparaison entre l'empagliflozine et la sitagliptine.

Résultats

Au total, 899 patients ont été randomisés en 4 groupes : placebo (n=228), empagliflozine 10 mg (n=224), empagliflozine 25 mg (n=224) et sitagliptine (n=223).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes. L'IMC moyen des patients était de 28,36 kg/m², le poids moyen de 78,4 kg. A l'inclusion, la valeur moyenne de l'HbA1c était de 7,9%. La majorité des patients (78,8%) avait une ancienneté du diabète inférieure à 5 ans. Une proportion de 95,6% des patients avait un débit de filtration glomérulaire (DFG) >60 ml/min/1,73 m².

Critère de jugement principal

A 24 semaines, la supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo a été montrée en terme de la variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion avec :

- -0,66% pour le groupe empagliflozine 10 mg,
- -0,78% pour le groupe empagliflozine 25 mg,
- +0,08% dans le groupe placebo,
- -0,66% dans le bras contrôle actif sitagliptine.

La différence moyenne ajustée entre le groupe empagliflozine et le groupe placebo était de :

- -0,74% (IC97,5% : [-0,90 ; -0,57], p<0,0001) pour le groupe empagliflozine 10 mg,
- -0,85% (IC97,5% : [-1,01 ; -0,69], p<0,0001) pour le groupe empagliflozine 25 mg.

¹³ 124 centres dans 9 pays (Allemagne, Belgique, Canada, Chine, Inde, Irlande, Japon, Suisse et USA).

8.1.2 Etudes en bithérapie avec la metformine (versus placebo et versus glimépiride)

Deux études (1245-23a et 1245.28) de phase III, randomisées, comparatives, en double aveugle, groupes parallèles, avaient pour objectif principal d'évaluer, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par une dose efficace de metformine en monothérapie, l'efficacité de la bithérapie empagliflozine+metformine par rapport à :

- l'association placebo+metformine, après 24 semaines de traitement (étude de supériorité). L'étude comportait un groupe empagliflozine à la posologie de 10 mg par jour et un groupe à la posologie de 25 mg par jour.
- la bithérapie glimépiride+metformine, après 52 semaines de traitement (étude de non-infériorité). Si la non infériorité était prouvée, la supériorité était testée à 104 semaines. Dans cette étude, seule la posologie maximale de 25 mg par jour d'empagliflozine a été testée.

Les méthodes de ces deux études sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Méthodes des 2 études évaluant l'empagliflozine en bithérapie avec la metformine

	Etude 1245.23a : Versus placebo+metformine	Etude 1245.28 : Versus glimépiride+metformine
Dates et lieux	Juillet 2010 – février 2012 dans 148 centres répartis dans 12 pays (dont la France n=36).	Août 2010 – Septembre 2013 dans 181 centres répartis dans 23 pays ¹⁴
Principaux critères d'inclusion	HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$ malgré une posologie de metformine à dose maximale tolérée ≥ 1500 mg/jour stable depuis au moins 12 semaines, \pm sulfamide hypoglycémiant égale à au moins la moitié de la dose maximale tolérée (et jusqu'à la dose maximale tolérée), Indice de masse corporelle ≤ 45 kg/m ² .	HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$ malgré une posologie quotidienne de metformine à la dose maximale tolérée ≥ 1500 mg/jour stable depuis au moins 12 semaines avant la randomisation, Indice de masse corporelle ≤ 45 kg/m ² .
Principaux critères de non inclusion	Syndrome coronaire aigu dans les 3 mois précédents Pathologie hépatique Traitement de l'obésité Antécédent de cancer ou de traitement du cancer dans les 5 ans précédents	Syndrome coronaire aigu dans les 3 mois précédents Pathologie hépatique Traitement de l'obésité Antécédent de cancer ou de traitement du cancer dans les 5 ans précédents Insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min)
Traitements administrés	Les patients sélectionnés étaient scindés en 2 cohortes distinctes selon le traitement d'inclusion reçu, soit metformine seule (étude 1245.23a), soit metformine et sulfamide hypoglycémiant (étude 1245.23b). Les patients étaient randomisés, selon un ratio 1 :1 :1, dans l'un des bras de traitement : - placebo + traitement d'inclusion ; - empagliflozine 10 mg per os une fois par jour + traitement d'inclusion ; - empagliflozine 25 mg per os une fois par jour + traitement d'inclusion. Les critères de stratification étaient le niveau d'HbA1c, la fonction rénale (niveau du débit de filtration glomérulaire), la région géographique.	Les patients sélectionnés étaient randomisés, selon un ratio 1 :1, dans l'un des bras de traitement : - glimépiride : dose initiale de 1 mg puis titration jusqu'à un maximum de 4 mg par jour, per os associé à la metformine à la dose stable d'inclusion ; - empagliflozine : 25 mg par jour, per os, associé à la metformine à la dose stable d'inclusion. Les critères de stratification étaient le niveau d'HbA1c, la fonction rénale (niveau du débit de filtration glomérulaire), la région géographique.
Phase d'extension	52 semaines	104 semaines de traitement supplémentaires
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 24 semaines par rapport à l'inclusion.	Variation d'HbA1c à 104 semaines par rapport à l'inclusion.
Parmi les critères de jugement secondaires	Variation : - Du poids par rapport à l'inclusion (en kg), - De la glycémie quotidienne moyenne	A 104 semaines : Variation du poids par rapport à l'inclusion (en kg), Fréquence d'une hypoglycémie confirmée (définie par la survenue d'une hypoglycémie symptomatique, asymptomatique ou sévère, associée à un taux de glucose sérique bas et nécessitant l'aide d'un tiers), Variation de la pression artérielle systolique par rapport à l'inclusion (en mmHg), Variation de la pression artérielle diastolique par rapport à l'inclusion (en mmHg).
Analyse statistique	L'analyse principale reposait une hypothèse de supériorité de chacune des deux doses d'empagliflozine par rapport au placebo testées selon : empagliflozine 10 mg vs. placebo puis empagliflozine 25 mg vs. placebo. Pour chaque dose, une hypothèse nulle était d'abord testée (empagliflozine non différente du placebo) suivie d'une hypothèse alternative (empagliflozine supérieure au placebo). Les analyses ont été réalisées pour chaque dose selon un alpha à 0,025 afin de conserver un risque alfa total à 0,05.	Critère principal : analyse hiérarchique : - Sur 52 semaines : étude de non infériorité entre empagliflozine et glimépiride sur la variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion, selon une analyse ANCOVA. - Sur 104 semaines : Si la non-infériorité était prouvée dans un premier test, la possibilité de tester la supériorité dans un deuxième temps était alors faisable. La non-infériorité, à 104 semaines, de la bithérapie empagliflozine/MET par rapport à la bithérapie glimépiride/MET était établie sur la base d'un Test unilatéral si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% (IC97,5%)

¹⁴ La France n'a pas participé à cette étude.

	Etude 1245.23a : Versus placebo+metformine	Etude 1245.28 : Versus glimépiride+metformine
	<p>Les critères secondaires étaient analysés selon l'hypothèse d'une supériorité empagliflozine vs. placebo par ordre de test hiérarchique suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. réduction du poids 2. réduction du taux moyen de glucose journalier 	<p>de la différence moyenne ajustée de variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion entre les 2 bras était <0,3%. Une analyse de la supériorité était prévue en cas d'atteinte de la non-infériorité.</p> <p>Pour renforcer les conclusions éventuelles sur la supériorité, le protocole prévoyait de manière formelle une analyse de la supériorité à 104 semaines de la bithérapie empagliflozine/MET par rapport à la bithérapie glimépiride/MET.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Afin de mettre en évidence une différence entre empagliflozine et placebo au seuil de significativité de 0,025 pour chacune des doses (10 mg et 25 mg), et en prenant en compte une distribution normale des valeurs d'HbA1c, la randomisation de 174 patients par bras était nécessaire pour atteindre une puissance de 95% pour les comparaisons et de 90% pour la puissance totale. En considérant un taux de sortie d'étude de 15%, il a été prévu de randomiser 205 patients par bras.</p>	<p>Selon l'hypothèse d'une différence de variation d'HbA1c par rapport à l'inclusion de 0% avec un écart type de $\pm 1\%$ (calculé avec un test unilatéral et une erreur de type I de 0,0125 pour la comparaison de chaque dosage de empagliflozine versus glimépiride), la randomisation de 485 patients par bras était nécessaire pour atteindre une puissance de 95%. 698 patients évaluables par bras permettraient d'atteindre une différence significative avec un risque alpha à 5%.</p>

✓ **Résultats de l'étude metformine+empagliflozine versus metformine+placebo (1245.23a)**

La population en intention de traiter (ITT) était constituée de 637 patients : 217 dans le groupe empagliflozine 10 mg, 213 dans le groupe empagliflozine 25 mg, 207 dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les bras.

A l'inclusion, la valeur moyenne de l'HbA1c était de 7,9%. Plus de la moitié des patients (57,6%) avait une valeur d'HbA1c >8% et 12,1% des patients avaient une HbA1c à l'inclusion >9%.

La durée moyenne d'ancienneté du diabète était de 1 à 5 ans pour 36,1% des patients, de 5 à 10 ans pour 32,5%, de plus de 10 ans pour 22,3% des patients.

Un taux de 44,3% de patients avait un débit de filtration glomérulaire (DFGe) normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²), et la moitié (50,2%) une IR légère (DFGe compris entre 60 et 90).

Tableau 2 : Etude 1245.23a – Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT – MET)

	Placebo (n=207)	Empagliflozine	
		10 mg (n=217)	25 mg (n=213)
Homme/ Femme	116 (56,0%)/ 91(44,0%)	125(57,6%)/ 92(42,4%)	120(56,3%)/ 93(43,7%)
Age, années, moyenne (ET)	56,0 (9,7)	55,5 (9,9)	55,6 (10,2)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	28,7 (5,2)	29,1 (5,5)	29,7 (5,7)
Origine asiatique, n (%)	92 (44,4)	99 (45,6)	98 (46,0)
Origine caucasienne (blancs), n (%)	113 (54,6)	112 (51,6)	113 (53,1)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	7,90 (0,88)	7,94 (0,79)	7,86 (0,87)
Metformine seule	204 (98,6)	212 (97,7)	212 (99,5)
Dose MET ≥ 1500 mg/jour	196 (94,7)	207 (95,4)	203 (95,3)
Dose moyenne MET (mg) (ET)	1777 (422,4)	1753 (379,0)	1776 (410,7)
DFGe, mL/min/1,73m ² , moyen (ET)	89,70 (21,40)	89,48 (19,63)	87,71 (19,26)
≥ 90 , n (%)	95 (45,9)	96 (44,2)	91 (42,7)
$\geq 60 - < 90$, n (%)	100 (48,3)	112 (51,6)	108 (50,7)
$\geq 30 - < 60$, n (%)	12 (5,8)	9 (4,1)	14 (6,6)

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD ; MET : metformine

Critère de jugement principal :

A 24 semaines, la variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion était de :

- -0,70% pour le groupe empagliflozine 10 mg/metformine,
- -0,77% pour le groupe empagliflozine 25 mg/metformine.
- -0,13% pour le groupe placebo/metformine.
-

La différence moyenne ajustée entre les deux bras empagliflozine versus placebo était de :

- **-0,57%** ($\pm 0,07\%$) ; IC97,5% : [-0,72 ; -0,42] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ;
- **-0,64%** ($\pm 0,07\%$) ; IC97,5% : [-0,79 ; -0,48] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.

Critères de jugement secondaires :

Dans le groupe bithérapie metformine+empagliflozine, il a été mis en évidence, par rapport au groupe metformine+placebo :

- une réduction du poids corporel en faveur de l'empagliflozine avec une différence de -1,63 kg, IC97,5% [-2,17 ; -1,08] (p<0,0001) dans le groupe empagliflozine 10 mg; -2,01 kg, IC97,5% [-2,56 ; -1,46] (p<0,0001) dans le groupe empagliflozine 25 mg,
- une réduction du taux moyen de glucose journalier en faveur de l'empagliflozine de -9,64 mg/dL (p=0,0055) dans le groupe empagliflozine 10 mg; -14,36 mg/dL (p<0,0001) dans le groupe empagliflozine 25 mg.

✓ **Résultats de l'étude metformine+empagliflozine versus metformine+glimépiride (1245.28)**

La population ITT était composée de 1 545 patients : 765 dans le bras empagliflozine 25 mg et 780 dans le bras glimépiride.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les bras (cf Tableau 2). A l'inclusion, la valeur moyenne de l'HbA1c était de 7,92%, identique dans les deux bras. Un taux de 43,8% de patients avait une durée moyenne d'ancienneté du diabète comprise entre 1 et 5 ans, pour 27,5% des patients elle était entre 5 et 10 ans, pour 17,5% de plus de 10 ans. Une majorité de patients (97,8%) avait un débit de filtration glomérulaire (DFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Tableau 3 : Etude 1245.28 – Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Empagliflozine 25 mg (n=765)	Glimépiride (n=780)
Homme/femme, n	432(56,5%)/ 333 (43,5%)	421(54,0%)/ 359(46,0%)
Caucasien (blanc), n (%)	498 (65,1)	519 (66,5)
Asiatique, n(%)	254 (33,2)	253 (32,4)
Age, années, moyenne (ET)	56,2 (10,3)	55,7 (10,4)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	29,95 (5,28)	30,27 (5,29)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	7,92 (0,81)	7,92 (0,86)
DFGe, mL/min/1,73m ² , moyen (ET)	87,97 (16,82)	88,11 (17,85)
≥ 90 , n (%)	314 (40,9)	318 (40,8)
$\geq 60 - < 90$, n (%)	439 (57,4)	440 (56,4)
$\geq 30 - < 60$, n (%)	13 (1,7)	22 (2,8)
<30	0	0

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD

Critère de jugement principal :

Tableau 4 : Variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion (population ITT, 104 semaines)

	Empagliflozine 25 mg N=765	Glimépiride* N=780
HbA1c (%)		
Valeur moyenne à l'inclusion	7,92	7,92
Variation par rapport à l'inclusion**	-0,66	-0,55
Différence vs. Glimépiride** (IC97,5%)		-0,11* [-0,20, -0,01]
p non-infériorité		p <0,0001
p supériorité		p = 0,0153

* jusqu'à 4 mg de glimépiride (2,71 mg/jour en moyenne [1,24])

** Moyenne ajustée par rapport à l'inclusion

Sur la population ITT, la différence moyenne ajustée entre les deux bras était de -0,11% (IC97,5% : [-0,20 ; -0,01] ; $p < 0,0001$)¹⁵. La borne supérieure de l'IC97,5% entre les groupes, inférieure au seuil prédéfini de 0,3 permettait de conclure à la **non-infériorité de la bithérapie empagliflozine+MET par rapport à la bithérapie glimépiride+MET** ($p < 0,0001$).

A 104 semaines, la bithérapie metformine+empagliflozine (25 mg/jour) permettait un meilleur contrôle glycémique, en terme de variation du taux d'HbA1c, par rapport à la bithérapie de référence metformine+sulfamide hypoglycémiant (à la posologie moyenne de 2,71 mg/jour [1,24]¹⁶) ($p = 0,0153$).

A 104 semaines, il a été montré un bénéfice en faveur de la bithérapie empagliflozine+metformine par rapport à la bithérapie glimépiride+metformine sur les critères secondaires :

- variation du poids avec une différence moyenne ajustée entre les groupes de -4,46 kg en faveur de la bithérapie metformine+empagliflozine ($p < 0,0001$);
- diminution de la fréquence des hypoglycémies confirmées : empagliflozine (2,5%, 19/765) versus 24,2% (189/780) pour le glimépiride ($p < 0,0001$) ;
- diminution de la pression artérielle systolique avec une différence moyenne ajustée entre les groupes de -5,6 mmHg ($p < 0,0001$) en faveur de la bithérapie metformine+empagliflozine ;
- diminution de la pression artérielle diastolique avec une différence moyenne ajustée entre les groupes de -2,7 mmHg ($p < 0,0001$) en faveur de la bithérapie metformine+empagliflozine.

8.1.3 Etude en trithérapie avec la metformine et les sulfamides hypoglycémiants

Les patients sélectionnés pour l'étude 1245.23 et qui avaient une HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$ étaient scindés en 2 cohortes distinctes selon le traitement reçu, soit metformine seule (étude en bithérapie 1245.23a décrite au chapitre 8.1.2) soit metformine + sulfamide hypoglycémiant (étude 1245.23b) (cf tableau 1). Les résultats de la cohorte traitée en trithérapie figurent ci-après.

Résultats

La population ITT en trithérapie était composée de 666 patients dont :

- 225 patients dans le groupe empagliflozine 10 mg,
- 216 patients dans le groupe empagliflozine 25 mg,
- 225 patients dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les bras (Tableau 5).

A l'inclusion, la majorité des patients avait une hyperglycémie modérée, avec une valeur moyenne de l'HbA1c à l'inclusion de 8,1% (soit $> 1\%$ au-dessus de l'objectif glycémique cible). La durée d'ancienneté du diabète était de 5 à 10 ans pour 37,1% des patients, de 1 à 5 ans pour 20,7% des patients, de plus de 10 ans pour 40,4% des patients.

42% des patients avait un débit de filtration glomérulaire (DFGe) normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²), et environ la moitié (49,2%) une IR légère (DFGe compris entre 60 et 90).

¹⁵ Une analyse de sensibilité a été effectuée sur la population PP.

¹⁶ La posologie moyenne de glimépiride était de 2,71 mg [1,24] avec $n = 205$ patients (26,3%) à 1 mg/jour, $n = 127$ patients (16,3%) à 2 mg/jour, $n = 135$ patients (17,3%) à 3 mg/jour, $n = 131$ patients (40,1%) à 4 mg/jour.

Tableau 5 : Etude 1245.23b – Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT, MET+SU)

	Placebo (n=225)	Empagliflozine	
		10 mg (n=225)	25 mg (n=216)
Homme/ Femme	112(49,8%)/ 113(50,2%)	113(50,2%)/ 112(49,8%)	114(52,8%)/ 102(47,2%)
Age, années, moyenne (ET)	56,9 (9,2)	57,0 (9,2)	57,4 (9,3)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	27.90 (4,93)	28.32 (5,43)	28.32 (5,45)
Origine asiatique, n (%)	127 (56,4)	129 (57,3)	125 (57,9)
Origine caucasienne (blanc), n (%)	88 (39,1)	89 (39,6)	85 (39,4)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	8.15 (0,83)	8.07 (0,81)	8.10 (0,83)
Antidiabétiques reçus, n (%)			
MET + SU	224 (99,6)	222 (98,7)	215 (99,5)
MET + SU + insuline	0	1 (0,4)	0
Dose MET ≥1500 mg/jour	218 (96,9)	205 (91,1)	202 (93,5)
Dose moyenne MET (mg) (ET)	1850 (445)	1765 (466)	1830 (447)
DFGe, mL/min/1.73m ² , moyen (ET)	86.91 (20,11)	86.49 (21,79)	88.33 (22,63)
≥90, n (%)	94 (41,8)	92 (40,9)	94 (43,5)
60 – <90, n (%)	109 (48,4)	114 (50,7)	105 (48,6)
30 – <60, n (%)	22 (9,8)	19 (8,4)	17 (7,9)

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD ;
MET : metformine ; SU : sulfamide hypoglycémiant ; DPP-4 : inhibiteur de la DPP-4

Critère de jugement principal :

A 24 semaines, la variation de l'HbA_{1c} par rapport à l'inclusion était de :

- -0,82% pour le groupe empagliflozine 10 mg/metformine/sulfamide hypoglycémiant,
- -0,77% pour le groupe empagliflozine 25 mg/metformine/sulfamide hypoglycémiant.
- -0,17% pour le groupe placebo/metformine/sulfamide hypoglycémiant.

La différence moyenne ajustée entre les deux bras empagliflozine versus placebo était de :

- -0,64% (±0,07%) ; IC97,5% [-0,79 ; -0,49] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ;
- -0,59% (±0,07%) ; IC97,5% [-0,74 ; -0,44] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.

Critères de jugement secondaires :

A 24 semaines, il a été mis en évidence dans le groupe empagliflozine/metformine/sulfamide hypoglycémiant par rapport au groupe placebo/metformine/sulfamide hypoglycémiant :

- une réduction du poids (p<0,0001),
- une réduction de la glycémie quotidienne moyenne (p<0,0001).

8.1.4 Etudes en association avec l'insuline

L'étude 1245.33 (EMPA-REG BASAL), de phase IIb, avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) chez des patients DT2 sous traitement par **insuline basale** (insuline glargine, detemir ou NPH) ± metformine ± sulfonylurée et n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat malgré ce traitement (Tableau 6).

L'étude 1245.49 (EMPA-REG MDI), de phase III, avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) chez des patients DT2 sous traitement par **insuline basal/bolus** ± metformine et n'atteignant pas un contrôle glycémique adéquat malgré ce traitement (Tableau 6).

Tableau 6 : Méthodes des 2 études évaluant l'empagliflozine en association avec l'insuline

	Etude 1245.33 : insuline basale±metformine±sulfamide hypoglycémiant	Etude 1245.49 : insuline basale/bolus ± metformine
Dates et lieux	Novembre 2009 – Mai 2012 dans 97 centres répartis dans 7 pays (dont la France, n=51)	Mars 2011 – Avril 2013 dans 104 centres répartis dans 14 pays dont la France (n=29)
Critères d'inclusion	HbA1c >7,0% et ≤10% à la visite de sélection malgré une posologie stable d'insuline basale (glargine ou detemir ≥20 UI/jour, ou NPH ≥14 UI/jour) associée ou non à des antidiabétiques (metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant).	HbA1c ≥ 7,5% et ≤10% malgré une posologie stable d'insuline basale/bolus associée ou non à la metformine (dose totale d'insuline >60 UI/jour). Indice de masse corporelle ≥30 et ≤45 kg/m ²
Principaux critères de non inclusion	Episodes d'hypoglycémie sous insuline basale Antécédent cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire) Insuffisance hépatique Insuffisance rénale (Débit de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73m ²)	Antécédent cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire) Insuffisance hépatique Insuffisance rénale (Débit de filtration glomérulaire <60ml/min)
Traitements administrés	Une visite de sélection puis une période d'adaptation de 2 semaines permettaient de sélectionner les patients qui étaient randomisés, selon un ratio 1 :1 :1, dans l'un des bras de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • placebo ; • empagliflozine 10 mg per os une fois par jour ; • empagliflozine 25 mg per os une fois par jour. Pour chaque bras, la dose d'insuline basale restait fixe et stable pendant les 18 premières semaines suivant la randomisation. Le schéma basal pouvait ensuite être ajusté pendant 60 semaines (durée de traitement totale de 78 semaines). Les critères de stratification étaient le niveau d'HbA1c à la sélection : HbA1c <8,5% vs. HbA1c ≥ 8,5%, le centre d'inclusion.	Une période de sélection d'une semaine puis de run-in de 2 semaines permettait de sélectionner les patients qui étaient randomisés, selon un ratio 1 :1 :1, dans l'un des bras de traitement suivant : <ul style="list-style-type: none"> • placebo ; • empagliflozine 10 mg per os une fois par jour ; • empagliflozine 25 mg per os une fois par jour. La dose totale quotidienne d'insuline devait rester fixe et stable pendant les 18 premières semaines suivant la randomisation. La dose d'insuline devait ensuite être ajustée pendant 22 semaines pour atteindre des niveaux cibles de glucose définis préalablement au protocole. La dose ajustée devait ensuite rester stable ¹⁷ pendant les 12 semaines restantes de traitement, et seul un ajustement pour des raisons de tolérance était possible. Les critères de stratification étaient :

¹⁷ dans la fourchette des 10% de la dose prescrite à la semaine 40.

	Etude 1245.33 : insuline basale±metformine±sulfamide hypoglycémiant	Etude 1245.49 : insuline basale/bolus ± metformine
		<ul style="list-style-type: none"> le niveau d'HbA1c à la sélection : HbA1c <8,5% vs. HbA1c ≥ 8,5% ; le traitement concomitant : insuline seule vs. insuline + MET ; le débit de filtration glomérulaire : normal >90 vs. IR légère [≥60 ; <90] la région géographique : Europe vs. Amérique du Nord vs. Amérique latine.
Phase d'extension	-	-
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c à 18 semaines par rapport à l'inclusion.	Variation d'HbA1c à 18 semaines par rapport à l'inclusion.
Parmi les critères de jugement secondaires	A 78 semaines : Variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion Variation de la dose d'insuline basale par rapport à l'inclusion.	A 52 semaines : Variation de la dose insuline par rapport à l'inclusion; Variation du poids par rapport à l'inclusion; Variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion.
Analyse statistique	<p>Les deux doses d'empagliflozine étaient testées en parallèle. Les analyses ont été réalisées pour chaque dose selon un alpha à 0,025 afin de conserver un risque alpha total à 0,05.</p> <p>Pour chaque dose, le critère principal et les critères secondaires ont été testés dans l'ordre hiérarchique suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) variation de l'HbA1c à 18 semaines par rapport à l'inclusion (test de supériorité) 2) variation à 78 semaines de la dose d'insuline basale par rapport à l'inclusion (test de supériorité) 3) variation de l'HbA1c à 78 semaines par rapport à l'inclusion (test de non-infériorité) 4) variation de l'HbA1c à 78 semaines par rapport à l'inclusion (test de supériorité) <p>L'analyse du critère principal était réalisée sur la population des patients ITT traités jusqu'à la semaine 18 et pour lesquels une valeur d'HbA1c à la semaine 18 était disponible.</p>	<p>Les deux doses d'empagliflozine étaient testées en parallèle. Les analyses ont été réalisées pour chaque dose selon un alpha à 0,025 afin de conserver un risque alfa total à 0,05. Pour chaque dose, le critère principal et les critères secondaires majeurs ont été testés dans l'ordre hiérarchique suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) variation de l'HbA1c à 18 semaines par rapport à l'inclusion (test de supériorité) 2) variation de la dose d'insuline à 52 semaines par rapport à l'inclusion (test de supériorité) 3) variation du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion (test de supériorité) 4) variation de l'HbA1c à 52 semaines par rapport à l'inclusion (test de non-infériorité) 5) variation de l'HbA1c à 52 semaines par rapport à l'inclusion (test de supériorité) <p>L'analyse du critère principal a été réalisée sur les patients de la population ITT. Les analyses des critères secondaires majeurs ont été réalisées les patients de la population ITT sans violation majeure du protocole, ayant été traités jusqu'à la semaine 52 et ayant une valeur disponible d'Hba1c à la semaine 52 (population PPS-completers 52).</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un échantillon de 150 patients par groupe permettait de détecter, avec une puissance de 88% et un risque alpha de 0,025, une différence de 0,40 entre les groupes (avec un écart type de 1,0%).	

✓ Résultats de l'étude 1245.33

La population ITT était constituée de 494 patients dont :

- 169 patients dans le groupe empagliflozine 10 mg,
- 155 patients dans le groupe empagliflozine 25 mg,
- 170 patients dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient relativement homogènes entre les bras (Tableau 7). L'IMC moyen était compris entre 31,75 et 32,65 kg/m². Plus de la moitié des patients présentaient une obésité morbide (IMC>30).

A l'inclusion, la valeur médiane de l'HbA1c était de 8,2% (hyperglycémie modérée). La durée moyenne d'ancienneté du diabète était en majorité > 5 ans (86 à 92%).

La majorité des patients avait un débit de filtration glomérulaire (DFGe) normal (>90) ou était en insuffisance rénale légère (≥60 à <90).

Une part plus importante de patients dans le groupe placebo recevait au moment de l'inclusion de l'insuline seule (14,1% vs. respectivement 9,5% et 7,1% pour empagliflozine 10 mg et 25 mg). Les deux tiers des patients recevaient de l'insuline associée à la metformine :

- Insuline + MET : 35% à 45% selon les groupes,
- Insuline + MET + SU : environ 40%.

Tableau 7 : Etude 1245.33 – Caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS)

	Placebo (n=170)	Empagliflozine	
		10 mg (n=169)	25 mg (n=155)
Homme/ femme	90(52,9%)/ 80(47,1%)	93(55,0%)/ 76(45,0%)	93(60,0%)/ 62(40,0%)
Age, années, moyenne (ET)	58,1 (9,4)	58,6 (9,8)	59,9 (10,5)
Origine, n (%)			
Asiatique	33 (19,4)	37 (21,9)	28 (18,1)
Noir/Afro-américain	21 (12,4)	12 (7,1)	15 (9,7)
Caucasien (blanc)	113 (66,5)	119 (70,4)	111 (71,6)
Poids, kg, moyen (ET)	90,46 (22,47)	91,59 (20,05)	94,71 (20,70)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	31,75 (5,98)	32,13 (5,77)	32,65 (5,90)
<30	75 (44,1)	67 (39,6)	55 (35,5)
30-<35	44 (25,9)	53 (31,4)	42 (27,1)
35-<40	32 (18,8)	31 (18,3)	40 (25,8)
≥40	19 (11,2)	18 (10,7)	18 (11,6)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	8,18 (0,79)	8,27 (0,83)	8,27 (0,84)
≥ 9,0%	32 (18,8)	39 (23,1)	39 (25,2)
Traitement concomitant, n (%)			
Insuline seule	24 (14,1)	16 (9,5)	11 (7,1)
MET + insuline	61 (35,9)	70 (41,4)	69 (44,5)
MET + SU + insuline	68 (40,0)	68 (40,2)	58 (37,4)
SU + insuline	17 (10,0)	15 (8,9)	17 (11,0)
Dose insuline à l'inclusion, UI (ET)	46,94 (2,22)	46,73 (2,30)	46,75 (2,25)

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD ;

UI : unité internationale ; MET : metformine ; SU : sulfamide hypoglycémiant

Critère de jugement principal

A 18 semaines (période au cours laquelle la dose d'insuline était restée stable), la variation de l'HbA1c par rapport à l'inclusion était de :

- -0,57% pour le groupe empagliflozine 10 mg,

- -0,71% pour le groupe empagliflozine 25 mg,
- -0,01% pour le groupe placebo.

La différence moyenne ajustée entre les deux bras empagliflozine *versus* placebo était de :

- -0,56% ; IC97,5% : [-0,78 ; -0,33] ; $p < 0,0001$ pour empagliflozine 10 mg ;
- -0,70% ; IC97,5% : [-0,93 ; -0,47] ; $p < 0,0001$ pour empagliflozine 25 mg.

Différentes analyses en sous-groupes selon le traitement associé ont été réalisées, sans que celles-ci n'aient été prévues a priori dans le protocole, portant de plus sur de faibles effectifs (en particulier en association à l'insuline seule). De ce fait, leurs résultats au caractère exploratoire ne sont pas présentés.

Critères de jugement secondaires

Après 18 semaines, la dose d'insuline pouvait être ajustée. Parmi les patients en ITT ayant été traités jusqu'à 78 semaines et ayant une valeur d'HbA1c à la semaine 78 (population FAS78-completers), il a été mis en évidence que la dose d'insuline avait pu être significativement réduite dans les bras empagliflozine, par rapport au placebo, respectivement :

- -6,66 UI pour empagliflozine 10 mg ($p=0,0024$) ;
- -5,92 UI pour empagliflozine 25 mg ($p=0,0090$).

À 78 semaines, la réduction de l'HbA1c restait significativement supérieure dans les bras empagliflozine (quelle que soit la dose) par rapport au placebo :

- Différence empagliflozine 10 mg versus placebo : -0,46 IC97,5% [-0,73,-0,19], $p=0,0001$
- Différence empagliflozine 25 mg versus placebo : -0,62 IC97,5% [-0,90,-0,34], $p < 0,0001$.

✓ **Résultats de l'étude 1245.49**

La population en ITT était composée de 563 patients, dont :

- 186 patients dans le groupe empagliflozine 10 mg,
- 189 patients dans le groupe empagliflozine 25 mg,
- 188 patients dans le groupe placebo.

La population pour l'évaluation des critères secondaires à 52 semaines était composée de 352 patients (62,5% de la population en ITT).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les trois bras (Tableau 8). Les patients étaient majoritairement des hommes. Tous les patients étaient obèses ($IMC > 30$ kg/m²) (il s'agissait d'un des critères d'inclusion de l'étude). Environ un tiers des patients recevait au moment de l'inclusion de l'insuline seule et deux tiers de l'insuline associée à la metformine.

Tableau 8 : Etude 1245.49 – Caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS)

	Placebo (n=188)	Empagliflozine	
		10 mg (n=186)	25 mg (n=189)
Homme/femme, n	75/113	97/89	84/105
Age, années, moyenne (ET)	55,3 (10,1)	56,7 (8,7)	58,0 (9,4)
Ethnicité, n (%)			
Caucasien	174 (92,6)	175 (94,1)	182 (96,3)
IMC, kg/m ² , moyenne (ET)	34,65 (4,30)	34,72 (3,83)	34,99 (4,04)
<25	0	0	0
25-<30	8 (4,3)	6 (3,2)	8 (4,2)
30-<35	108 (57,4)	99 (53,2)	104 (55,0)
≥35	72 (38,3)	81 (43,5)	77 (40,7)
Poids > 90 kg, n (%)	109 (58,0)	115 (61,8)	116 (61,4)
HbA _{1c} , %, moyenne (ET)	8,33 (0,72)	8,39 (0,74)	8,29 (0,72)
Ancienneté du diabète, n (%)			
≤1 an	1 (0,5)	0	0
>1 an, ≤5 ans	17 (9,0)	22 (11,8)	11 (5,8)
>5 ans	40 (21,3)	44 (23,7)	38 (20,1)
<10	130 (69,1)	120 (64,5)	140 (74,1)
DFGe, mL/min/1.73m ² , moyenne (ET)	83,41 (15,40)	84,14 (17,76)	84,35 (16,59)
≥90, n (%)	60 (31,9)	65 (34,9)	70 (37,0)
60 – <90, n (%)	120 (63,8)	108 (58,1)	112 (59,3)
30 – <60, n (%)	8 (4,3)	13 (7,0)	7 (3,7)
< 30, n (%)	0	0	0
Traitement antidiabétique, n (%)			
Insuline seule	53 (28,2)	58 (31,2)	52 (27,5)
MET + insuline	135 (71,8)	128 (68,8)	137 (72,5)

ET : écart type ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé calculé par la formule MDRD ; UI : unité internationale ; MET : metformine

Critère de jugement principal

A 18 semaines (période au cours laquelle les doses d'insuline étaient restées stables), la variation de l'HbA_{1c} par rapport à l'inclusion était de :

- -0,94% pour le groupe empagliflozine 10 mg,
- -1,02% pour le groupe empagliflozine 25 mg,
- -0,50% pour le groupe placebo.

La différence moyenne ajustée entre les deux bras empagliflozine *versus* placebo était de :

- -0,44% ; IC97,5% : [-0,61 ; -0,27] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ;
- -0,52% ; IC97,5% : [-0,69 ; -0,35] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.

Différentes analyses en sous-groupes selon le traitement associé ont été réalisées, sans que celles-ci n'aient été prévues a priori dans le protocole, portant de plus sur de faibles effectifs (en particulier en association à l'insuline seule). De ce fait, leurs résultats au caractère exploratoire ne sont pas présentés.

Critères de jugement secondaires

Tableau 9 : Etude 1245.49 – Résultats des critères secondaires (population PPS-completers 52 semaines)

	Placebo	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
Variation dose insuline à 52 semaines (UI/jour)			
<i>N</i>	115	119	118
Valeur moyenne à l'inclusion	89.94	88.57	90.38
Variation par rapport à l'inclusion*	10.16	1.33	-1.06
Différence ajustée vs. placebo (IC97.5%)		-8.83 (-15.59, -1.97)	-11.22 (-18.09, -4.36)
<i>p</i>		<i>p</i> =0.0040	<i>p</i> =0.0003
Poids (kg)			
<i>N</i>	115	119	118
Valeur moyenne à l'inclusion	96.34	96.47	95.37
Variation par rapport à l'inclusion ¹	0.44	-1.95	-2.04
Différence ajustée vs. placebo (IC97.5%)		-2.39 (-3.54, -1.24)	-2.48 (-3.63, -1.33)
<i>p</i>		<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001
HbA1c à 52 semaines (%)			
<i>N</i>	115	119	118
Valeur moyenne à l'inclusion	8.25	8.40	8.37
Variation par rapport à l'inclusion ¹	-0.81	-1.18	-1.27
Différence ajustée vs. placebo (IC97.5%)		-0.38 (-0.62, -0.13)	-0.46 (-0.70, -0.22)
<i>p</i> (non-infériorité)		<i>p</i> <0.0001	<i>p</i> <0.0001
<i>p</i> (supériorité)		<i>p</i> =0.0005	<i>p</i> <0.0001

Moyenne ajustée par rapport à l'inclusion

8.1.5 Etudes en populations particulières

8.1.5.1 Patients insuffisants rénaux (étude 1245.36)

Une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique¹⁸, contrôlée contre placebo avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine, à 24 semaines, chez des patients insuffisant rénaux légers ou modérés, avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c [7,0;10,0]) sous traitement antidiabétique adéquat.

Une période d'adaptation de 2 semaines permettait de sélectionner les patients présentant une HbA1c > 7.0% et ≤ 10% malgré un traitement antidiabétique adéquat. Les patients sélectionnés à l'issue de cette période étaient randomisés selon le niveau de leur insuffisance rénale (IR) mesurée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) :

- IR légère = DFG ≥60 à <90 mL/min/1,73 m²
- IR modérée = DFG ≥30 à <60 mL/min/1,73 m²
- IR sévère = DFG ≥15 à <30 mL/min/1,73 m²

Les deux doses d'empagliflozine 10 mg et 25 mg pouvaient être utilisées chez les patients avec une IR légère. Pour les patients avec IR modérée ou IR sévère, seule l'empagliflozine 25 mg a été évaluée (le choix de cette dose repose sur le constat que l'IR réduit l'efficacité des antidiabétiques et qu'en conséquence des doses plus importantes sont nécessaires).

¹⁸ 127 centres répartis dans 15 pays incluant la France (n=19).

Le critère de jugement principal était la variation d'HbA1c à 24 semaines par rapport à l'inclusion. L'analyse principale reposait sur une hypothèse de supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo selon une série de tests hiérarchiques :

1. Comparaison empagliflozine 25 mg vs. placebo chez les IR légers et modérés ;
2. Comparaison empagliflozine 25 mg vs. placebo chez IR légers ;
3. Comparaison empagliflozine 10 mg vs. placebo chez IR légers ;
4. Comparaison empagliflozine 25 mg vs. placebo chez IR modérés.

Résultats

La population en ITT était constituée de 682 patients, dont :

- IR légère : 292 patients dont 98 patients dans le groupe empagliflozine 10 mg, 97 dans le groupe empagliflozine 25 mg et 97 dans le groupe placebo ;
- IR modérée : 375 patients dont 188 dans le groupe empagliflozine 25 mg et 187 dans le groupe placebo ;
- IR sévère : 74 patients dont 37 dans chaque groupe (empagliflozine 25 mg et placebo).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les bras de traitement (quel que soit le niveau d'IR).

Critère de jugement principal

Conformément à l'analyse statistique prévue au protocole (test hiérarchique 1), le résultat poolé de la réduction de l'HbA1c de l'empagliflozine 25 mg à 24 semaines chez les patients avec IR légère ou modérée était statistiquement supérieur par rapport au placebo : -0,45% pour empagliflozine 25 mg vs. +0,04% pour le placebo ; soit une différence entre les groupes de -0,51% en faveur de l'empagliflozine (IC95% : [-0,62 ; -0,39] ; $p < 0,0001$).

La série des tests hiérarchiques a donc été poursuivie et a montré de manière statistiquement significative ($p < 0,0001$) :

2. la supériorité de l'empagliflozine 25 mg vs. placebo chez les patients avec IR légère ;
3. la supériorité de l'empagliflozine 10 mg vs. placebo chez les patients avec IR légère ;
4. la supériorité de l'empagliflozine 25 mg vs. placebo chez les patients avec IR modérée.

Tableau 10 : Variation HbA1c par rapport à l'inclusion (population FAS ; 24 semaines)

	IR légère DFG ≥ 60 and < 90			IR modérée DFG ≥ 30 and < 60	
	Placebo	Empagliflozine 10mg	Empagliflozine 25mg	Placebo	Empagliflozine 25mg
HbA1c à l'inclusion (%)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Variation à 24 sem.	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Différence [IC95%]		-0,52 [-0,72 ; -0,32]	-0,68 [-0,88 ; -0,49]		-0,42 [-0,56 ; -0,28]
P		<0,0001	<0,0001		<0,0001

8.1.5.2 Patients hypertendus (étude 1245.48)

L'étude 1245.48 (EMPA-REG BP), de phase III, avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) sur le contrôle glycémique et la pression artérielle de patients DT2 avec hypertension artérielle (HTA).

Il s'agissait d'une étude randomisée, double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, en groupes parallèles, internationale et multicentrique d'une durée de 12 semaines.

Une période d'adaptation de 2 semaines permettait de sélectionner les patients présentant une HbA1c $\geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$. A l'issue de cette période, pour être éligibles, les patients devaient être

hypertendus avec une pression artérielle systolique comprise entre 130 et 159 mmHg et une pression artérielle diastolique comprise entre 80 et 99 mmHg.

Les patients étaient randomisés, selon un ratio 1 :1 :1, dans l'un des bras de traitement :

- placebo ;
- empagliflozine 10 mg per os une fois par jour ;
- empagliflozine 25 mg per os une fois par jour.

Dans chaque bras, les patients poursuivaient leur traitement antidiabétique et anti-hypertenseur de l'inclusion à dose stable pendant toute la durée de l'étude.

Les critères de stratification étaient :

- le niveau d'HbA1c à la sélection ;
- le nombre de traitements antihypertenseurs reçus à l'inclusion ;
- la région géographique ;
- la fonction rénale (selon le niveau de DFGe) à l'inclusion.

Les deux **co-critères de jugement principaux** étaient :

- Variation de l'HbA1c à 12 semaines par rapport à l'inclusion (analyse principale).
- Variation de la pression artérielle systolique (valeur moyenne sur 24h) à 12 semaines par rapport à l'inclusion. La pression artérielle systolique était mesurée selon un monitoring ambulatoire de mesure de la pression artérielle (MAPA) programmé pour mesurer la pression toutes les 20 minutes nuit et jour. La valeur retenue correspondait à la moyenne des mesures valides et lisibles effectuées chaque heure.

Un des **critères secondaires** était la variation de la pression artérielle diastolique (valeur moyenne sur 24h) à 12 semaines par rapport à l'inclusion. La pression artérielle diastolique moyenne sur 24h était mesurée selon un dispositif MAPA de la même façon que pour la pression artérielle systolique.

L'analyse principale reposait une hypothèse de supériorité de chacune des doses d'empagliflozine par rapport au placebo selon une série de tests hiérarchiques :

1. Variation HbA1c à 12 semaines empagliflozine 25 mg vs. placebo ;
2. Variation pression artérielle systolique (valeur moyenne sur 24h) à 12 semaines empagliflozine 25 mg vs. placebo ;
3. Variation HbA1c à 12 semaines empagliflozine 10 mg vs. placebo;
4. Variation pression artérielle systolique (valeur moyenne sur 24h) à 12 semaines empagliflozine 10 mg vs. placebo.

L'analyse principale était réalisée sur la population ITT correspondant à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement et pour lesquels une valeur d'HbA1c et une mesure de la pression artérielle systolique à l'inclusion était disponible.

Résultats

L'étude a été conduite du 20 juin 2011 au 13 juillet 2012 dans 121 centres répartis dans 12 pays¹⁹, dont la France (n=45 patients).

La population en ITT était constituée de :

- 272 patients dans le bras placebo,
- 276 dans le bras empagliflozine 10 mg,
- 277 patients dans le bras empagliflozine 25 mg.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les bras.

Les patients étaient majoritairement des hommes (de 56,5% à 62,0%). A l'inclusion, la majorité des patients avait une valeur moyenne de l'HbA1c de 7,9% pour tous les bras.

La majorité des patients randomisés (71,7%) était diagnostiquée comme diabétique depuis plus de 5 ans. La pression artérielle systolique moyenne sur 24h était de 131,4 (12,3) mmHg et la pression artérielle diastolique moyenne sur 24h de 75,0 (7,8) mmHg.

¹⁹ Canada, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Liban, Pays-Bas, Norvège, Suède, USA.

Co-critère principaux

L'ajout de l'empagliflozine (quelle que soit la dose 10 mg et 25 mg) a permis de mieux contrôler la glycémie, sur le critère du taux d'HbA1c, des patients DT2 hypertendus :

- Différence versus placebo -0,62 IC95% [-0,72, -0,52] dans le groupe empagliflozine 10 mg, (p<0,0001).
- Différence versus placebo -0,65 IC95% [-0,75, -0,55] dans le groupe empagliflozine 25 mg, (p<0,0001).

Dans les groupes empagliflozine (quelle que soit la dose 10 mg et 25 mg), la pression artérielle systolique moyenne sur 24h a diminué :

- Différence versus placebo -3,44 IC95% [-4,78, -2,09] dans le groupe empagliflozine 10 mg, (p<0,0001).
- Différence versus placebo -4,16 IC95% [-5,50, -2,83] dans le groupe empagliflozine 25 mg, (p<0,0001).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

✓ Données de tolérance des études cliniques principales

L'analyse de la tolérance a été effectuée de manière groupée sur l'ensemble des études cliniques (de phase I, II, III) incluant des patients DT2 (population dite « SAF-5 » correspondant à tous les patients quelle que soit leur comorbidité (incluant les patients IR et ceux à risque cardiovasculaire accru) soit 12 873 patients :

- 8 197 patients qui avaient reçu de l'empagliflozine. Parmi ces patients, 4415 ont été traités par empagliflozine pendant plus de 52 semaines et 1486 patients pendant 76 semaines.
- 4 676 patients avaient reçu un comparateur : en majorité le placebo (n= 3 522), metformine, sitagliptine ou glimépiride.

Dans la population «SAF-5 », la proportion de patients ayant présenté au moins un EI a été similaire chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine (10 ou 25 mg) et chez ceux ayant reçu un comparateur (Tableau 11). Les EI rapportés étaient en majorité d'intensité légère à modérée. Environ 10% des patients de chaque groupe a rapporté un événement indésirable grave (EIG) et 5% des patients ont présenté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Tableau 11 : Résumé des événements indésirables (population SAF-5)

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Comparateurs*
N patients, n** (%)	3522 (100)	3630 (100)	4602 (100)	4676 (100)
Exposition, moyenne (ET), jours	286,0 (169,8)	327,8 (173,7)	353 (176,2)	326,9 (183,2)
N avec au moins un EI, n (%)	2415 (68,6)	2472 (68,1)	3199 (69,5)	3291 (70,4)
EI d'intensité légère, n(%)	1210 (34,4)	1352(37,2)	1748 (38,0)	1660 (35,5)
EI d'intensité modérée, n (%)	912 (25,9)	894 (24,6)	1154 (25,1)	1266 (27,1)
EI d'intensité sévère, n (%)	291 (8,3)	222 (6,1)	297 (6,5)	363 (7,8)
EI relié au traitement, n (%)	536 (15,2)	747 (20,6)	917 (19,9)	1721 (20,5)
EIG, n (%)	446 (12,7)	347 (9,6)	474 (10,3)	529 (11,3)

* inclus placebo, glimépiride, metformine et sitagliptine

** un même patient a pu être inclus dans les bras 10 et 25mg

Les EI les plus fréquemment rapportés considérés par l'investigateur comme étant **reliés au traitement** et dont la fréquence était plus élevée chez les patients des groupes empagliflozine étaient (Tableau 12) :

- les « infections et infestations »
- les « troubles rénaux et urinaires » et les « troubles généraux et du site d'administration » liés à la diurèse osmotique (en relation avec le mécanisme d'action de l'empagliflozine) : pollakiurie et polyurie, soif,
- les « affections des organes de reproduction et des seins » associées aux infections génitales mycosiques : prurit génital, prurit vulvovaginal, balanite

Les hyperglycémies reliées au traitement étaient plus fréquentes dans les groupes comparateurs.

Tableau 12 : EI jugés reliés au traitement (population SAF-5)

SOC n (%)	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Comparateurs*
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	268 (7.6)	285 (7.9)	316 (6.9)	430 (9.2)
Hyperglycémies	41 (1.2)	17 (0.5)	32 (0.7)	70 (1.5)
<i>Infections et infestations</i>	116 (3.3)	197 (5.4)	245 (5.3)	157 (3.4)
Infections urinaires	83 (2.4)	91 (2.5)	119 (2.6)	116 (2.5)
Vulvovaginite mycosique	1 (<0.1)	14 (0.4)	17 (0.4)	3 (<0.1)
Mycose génitale	2 (<0.1)	11 (0.3)	19 (0.4)	2 (<0.1)
Candidose vulvovaginale	1 (<0.1)	14 (0.4)	15 (0.3)	1 (<0.1)
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	61 (1.7)	157 (4.3)	207 (4.5)	72 (1.5)
Pollakiurie	23 (0.7)	62 (1.7)	91 (2.0)	28 (0.6)
Polyurie	10 (0.3)	38 (1.0)	47 (1.0)	11 (0.2)
<i>Troubles généraux et du site d'administration</i>	28 (0.8)	51 (1.4)	86 (1.9)	48 (1.0)
Soif	3 (<0.1)	20 (0.6)	56 (1.2)	4 (<0.1)
Asthénie	6 (0.2)	8 (0.2)	6 (0.1)	13 (0.3)
<i>Affections des organes de reproduction et des seins</i>	16 (0.5)	68 (1.9)	86 (1.9)	23 (0.5)
Prurit vulvovaginal	3 (<0.1)	22 (0.6)	27 (0.6)	6 (0.1)
Balanite	3 (<0.1)	14 (0.4)	19 (0.4)	4 (<0.1)
Prurit génital	5 (0.1)	13 (0.4)	15 (0.3)	5 (0.1)

* inclus placebo, glimépiride, metformine et sitagliptine

Les fréquences des événements indésirables graves (EIG), y compris les événements fatals, figurent dans le tableau 13.

Tableau 13 : Evénements indésirables graves (population SAF-5)

SOC n (%)	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Comparateurs*
N patients, n (%)	3522 (100)	3630 (100)	4602 (100)	4676 (100)
EIG, n (%)	446 (12,7)	347 (9,6)	474 (10,3)	529 (11,3)
<i>Troubles cardiaques</i>	142 (4,0)	78 (2,1)	106 (2,3)	156 (3,3)
Angor instable	25 (0,7)	20 (0,6)	18 (0,4)	26 (0,6)
Infarctus aigu du myocarde	22 (0,6)	9 (0,2)	19 (0,4)	27 (0,6)
Maladie coronarienne	16 (0,5)	6 (0,2)	10 (0,2)	20 (0,4)
Insuffisance cardiaque	20 (0,6)	10 (0,3)	5 (0,1)	20 (0,4)
Angor	11 (0,3)	7 (0,2)	14 (0,3)	13 (0,3)

SOC n (%)	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Comparateurs*
Infarctus du myocarde	16 (0,5)	9 (0,2)	7 (0,2)	16 (0,3)
<i>Infections et infestations</i>	75 (2,1)	54 (1,5)	75 (1,6)	81 (1,7)
Pneumonies	14 (0,4)	7 (0,2)	14 (0,3)	16 (0,3)
<i>Troubles du SNC</i>	55 (1,6)	43 (1,2)	67 (1,5)	67 (1,4)
Accident vasculaire cérébral	7 (0,2)	13 (0,4)	18 (0,4)	8 (0,2)
Accident ischémique transitoire	9 (0,3)	4 (0,1)	14 (0,3)	10 (0,2)
Ischémie cérébrale	9 (0,3)	4 (0,1)	6 (0,1)	10 (0,2)

* inclus placebo, glimépiride, metformine et sitagliptine

Événements indésirables d'intérêt

Hypoglycémies : l'hypoglycémie était définie par la confirmation d'un taux de glucose plasmatique ≤ 70 mg/dL ou par la nécessité d'assistance par un tiers d'une hypoglycémie qui était qualifiée de sévère lors de la prise en charge.

Le traitement par empagliflozine ne conduisait pas à une augmentation des cas d'hypoglycémie confirmée dans la majorité des études. Seules dans les études où les patients étaient traités par metformine et sulfonyles, la fréquence des hypoglycémies confirmées a été plus élevée dans les groupes empagliflozine par rapport au groupe placebo. La fréquence des hypoglycémies confirmées sous empagliflozine était moins élevée que sous glimépiride avec 2,5% (19/765) versus 24,2% (189/780).

Infections urinaires : Dans toutes les études, la proportion de patients présentant des infections urinaires (en termes de fréquence absolue et de taux d'incidence ajusté à l'exposition au traitement) était similaire entre les bras de traitement, avec une fréquence de (population SAF-5):

- 8,1% dans le groupe placebo (incidence de 10,9 pour 100 patients-années)
- 8,9% dans les groupes empagliflozine 10 mg (10,5 pour 100 patients-années)
- 8,8% dans les groupes empagliflozine 25 mg (9,6 pour 100 patients-années)
- 8,1% dans le groupe comparateur (9,6 pour 100 patients-années)

Les infections urinaires rapportées étaient en grande majorité d'intensité légère à modérée.

Infections génitales : Dans toutes les études, la proportion de patients présentant des infections génitales (en termes de fréquence absolue et de taux d'incidence ajusté à l'exposition au traitement) était **supérieure dans les bras empagliflozine** par rapport au bras comparateurs, respectivement (population SAF-5) :

- 1,0% dans le groupe placebo (incidence de 1,27 pour 100 patients-années),
- 1,1% dans les groupes comparateurs (placebo ou glimépiride ou metformine ou sitagliptine) (1,24 pour 100 patients-années),
- 4,4% dans les groupes empagliflozine 10 mg (5,02 pour 100 patients-années)
- 4,7% dans les groupes empagliflozine 25 mg (5,05 pour 100 patients-années)

La proportion des patients qui ont présenté une infection génitale a été deux fois plus élevée chez les femmes (6,9% sous empagliflozine) par rapport aux hommes (3,3 % sous empagliflozine). L'intensité des infections génitales était légère à modérée. La majorité des patients ayant présenté une infection génitale a rapporté 1 seul ou 2 épisodes.

Déplétion volémique : Dans toutes les études, la proportion de patients présentant des hypovolémies (en termes de fréquence absolue et de taux d'incidence ajusté à l'exposition au traitement) était **très faible et similaire pour tous les bras** de traitement :

- 1,4% dans le groupe placebo
- 1,4% dans les groupes empagliflozine 10 mg
- 1,5% dans les groupes empagliflozine 25 mg
- 1,2% dans le groupe comparateur

Atteintes hépatiques : Aucun signal d'augmentation du risque d'atteinte hépatique n'a été rapporté chez les patients traités par empagliflozine.

✓ **Tolérance à long terme**

L'étude 1245.31 était une étude de suivi de la tolérance à long terme des patients traités par empagliflozine au cours de son développement clinique pivot. Parmi les 2700 patients traités initialement dans 3 études cliniques, 1857 patients ont accepté de participer à cette étude d'extension, dont 1190 traités par empagliflozine. Ce suivi à long terme (la majorité des patients avaient reçu l'empagliflozine pendant plus de 76 semaines) confirme le profil de tolérance de l'empagliflozine décrit dans l'analyse poolée de tous les essais cliniques à plus court terme. A long terme, il n'est pas constaté une accumulation des effets indésirables. Les données indiquent qu'en majorité 1 seul épisode d'infection urinaire survient au cours du traitement, de même pour les infections génitales.

Tolérance cardio-vasculaire

Afin d'évaluer le risque cardiovasculaire de l'empagliflozine, une méta-analyse a été réalisée. Le critère principal de jugement était le **critère composite MACE** (*Major adverse cardiovascular event*) comprenant :

- décès pour cause cardiovasculaire (dont accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde fatals),
- infarctus du myocarde ne conduisant pas au décès,
- AVC ne conduisant pas au décès
- hospitalisation pour angor instable.

Tous les événements ont été centralisés par un comité indépendant d'adjudication en aveugle. Cette méta-analyse réalisée à partir des données poolées des études de phase III versus placebo d'une durée > 12 semaines, a inclus 1314 patients traités par placebo et 2395 patients traités par empagliflozine (1098 patients par empagliflozine 10 mg et 1297 patients par empagliflozine 25 mg).

Concernant le critère principal évalué sur la population traitée, l'incidence des MACE était de :

- 1,98% dans le groupe placebo (26 patients avec un événement),
 - 0,92% dans les groupes empagliflozine (22 patients avec un événement),
- soit un taux d'incidence de :

- 22,2 événements pour 1000 patients-années pour le groupe placebo,
- et 9,8 événements pour 1000 patients-années pour empagliflozine.

Le hazard ratio correspondant (selon un modèle de régression de Cox) pour empagliflozine par rapport au placebo était de HR MACE = 0,48 (IC95% : [0,27 ; 0,85]).

8.2.2 Données issues du RCP

« **Résumé du profil de sécurité**

Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline.

Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 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 »).

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de JARDIANCE repose sur les données de 5 études de phase III, randomisées, contrôlées, en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à un traitement antidiabétique.

Les résultats sur le critère de jugement principal commun à toutes ces études, à savoir la variation d'HbA1c, sur des périodes prédéfinies figurent dans le tableau ci-après.

Tableau 14 : résultats d'efficacité avec l'empagliflozine

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
Monothérapie (Etude 1245.20)	Patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques. HbA1c \geq 7,0% et \leq 10%.	Placebo (n=228) Empagliflozine 10 mg (n=224) Empagliflozine 25 mg (n=224) Sitagliptine (n=223)	<u>A 24 semaines :</u> Différence moyenne ajustée : entre empagliflozine 10 mg et placebo -0,74% (IC97,5% : [-0,90 ; -0,57], p<0,0001). entre empagliflozine 25 mg et placebo -0,85% (IC97,5% : [-1,01 ; -0,69], p<0,0001).
Bithérapie avec metformine (Etude 1245.28)	HbA1c \geq 7,0% et \leq 10% malgré une posologie quotidienne de metformine à la dose maximale tolérée \geq 1500 mg/jour stable depuis au moins 12 semaines avant la randomisation	Glimépiride: dose initiale de 1 mg puis titration jusqu'à un maximum de 4 mg/jour, per os (n=780) Empagliflozine : 25 mg par jour, per os, (n=765) associé à la metformine à la dose stable d'inclusion	<u>A 104 semaines :</u> Différence moyenne ajustée -0,11% (IC97,5% : [-0,20 ; -0,01] ; p<0,0001). Borne supérieure de l'IC97,5% entre les groupes < au seuil prédéfini de 0,3 : non-infériorité de la bithérapie empagliflozine+MET par rapport à la bithérapie glimépiride+MET (p<0,0001). (p supériorité = 0,0153)
Bithérapie avec metformine (Etude 1245.23a)	HbA1c \geq 7,0% et \leq 10% malgré une posologie de metformine à dose maximale tolérée \geq 1500 mg/jour stable depuis au moins 12 semaines, \pm sulfamide hypoglycémiant Les patients sélectionnés et qui avaient une HbA1c \geq 7,0% et \leq 10% étaient scindés en 2 cohortes distinctes selon le traitement d'inclusion reçu,	Placebo (n=207) Empagliflozine 10 mg (n=217) Empagliflozine 25 mg (n=213) Associé à la metformine	<u>A 24 semaines :</u> Différence moyenne ajustée versus placebo: -0,57% (\pm 0,07%) ; IC97,5% : [-0,72 ; -0,42] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg -0,64% (\pm 0,07%) ; IC97,5% : [-0,79 ; -0,48] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.
Trithérapie avec metformine+sulfamide hypoglycémiant (Etude 1245.23b)	soit metformine seule (étude 1245.23a), soit metformine et sulfamide hypoglycémiant (étude 1245.23b).	Placebo (n=225) Empagliflozine 10 mg (n=225) Empagliflozine 25 mg (n=216) Associé à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	<u>A 24 semaines :</u> Différence moyenne ajustée versus placebo: -0,64% (\pm 0,07%) ; IC97,5% [-0,79 ; -0,49] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; -0,59% (\pm 0,07%) ; IC97,5% [-0,74 ; -0,44] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.

Indications	Types de patients inclus	Traitements étudiés	Résultats sur le critère principal : variation du taux d'HbA1c
Association avec l'insuline (bi- ou trithérapie) (Etude 1245.33)	HbA1c >7,0% et ≤10% malgré une posologie stable d'insuline basale (glargine ou detemir ≥20 UI/jour, ou NPH ≥14 UI/jour) ± antidiabétiques (metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant).	Placebo (n=170) Empagliflozine 10 mg (n=169) Empagliflozine 25 mg (n=155)	A 18 semaines : Différence moyenne ajustée versus placebo était de : -0,56% ; IC97,5% : [-0,78 ; -0,33] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; -0,70% ; IC97,5% : [-0,93 ; -0,47] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.
Association avec l'insuline (bi- ou trithérapie) (Etude 1245.49)	HbA1c ≥ 7,5% et ≤10% malgré une posologie stable d'insuline basale/bolus associée ou non à la metformine (dose totale d'insuline >60 UI/jour).	Placebo (n=188) Empagliflozine 10 mg (n=186) Empagliflozine 25 mg (n=189)	A 18 semaines : Différence moyenne ajustée versus placebo de : -0,44% ; IC97,5% : [-0,61 ; -0,27] ; p<0,0001 pour empagliflozine 10 mg ; -0,52% ; IC97,5% : [-0,69 ; -0,35] ; p<0,0001 pour empagliflozine 25 mg.

Une étude a été réalisée dans l'indication en monothérapie, chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par des mesures hygiéno-diététiques, mais qui n'avaient pas reçu de metformine. Or, en monothérapie, d'après le libellé de l'indication de l'AMM, JARDIANCE serait réservé aux patients intolérants à la metformine. Les résultats de cette étude ne peuvent donc être pris en compte.

En bithérapie avec un sulfamide, on ne dispose pas de données cliniques.

En association avec l'insuline seule (bithérapie), les populations incluses représentaient moins de 15% de l'effectif dans l'étude avec l'insuline basale et environ 30% de l'effectif dans celle avec l'insuline basale/bolus. Ces faibles effectifs ne permettent pas d'interpréter de façon fiable les résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association avec l'insuline seule. Pour évaluer la quantité d'effet de l'empagliflozine en trithérapie avec l'insuline et la metformine, on ne dispose que de données d'études ayant inclus une population hétérogène de patients dont seulement 40% dans l'étude avec insuline basale et environ 70% dans l'étude avec insuline basale/bolus étaient non contrôlés sous une bithérapie insuline+metformine. Les résultats en termes de variation de l'HbA1c dans ces populations de patients, issues d'analyses en sous-groupes non prévues à priori dans le protocole, n'ont qu'un caractère exploratoire et ne peuvent, par conséquent, pas être pris en compte. De plus, l'évaluation de l'efficacité de l'empagliflozine en association avec l'insuline a été réalisée sur une durée courte de 18 semaines.

En bithérapie avec la metformine, l'étude versus placebo ne met pas en évidence une différence notable d'efficacité entre les 2 dosages d'empagliflozine.

En trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, une efficacité plus importante sur la variation d'HbA1c était observée par rapport au placebo avec 10 mg/jour d'empagliflozine qu'avec 25 mg/jour. L'effet de l'empagliflozine sur la baisse de l'HbA1c apparaît modeste dans cette étude. Au regard des résultats de ces 2 études, la Commission s'interroge sur la pertinence de l'utilisation d'une posologie de 25 mg/jour.

Dans l'étude en bithérapie avec la metformine réalisée versus un sulfamide hypoglycémiant, le glimépiride, l'empagliflozine à la posologie de 25 mg/jour (soit la posologie maximale de l'AMM) a été comparée à une posologie journalière de glimépiride comprise entre 1 et 4 mg/jour (alors que la dose maximale de glimépiride recommandée par l'AMM est de 6 mg/jour). Dans ces conditions, même si les résultats statistiques mettent en évidence une supériorité de l'empagliflozine versus le glimépiride, il est nécessaire de moduler cette conclusion au regard des posologies utilisées dans les 2 groupes de cette étude.

Une étude conduite sur 24 semaines chez des patients insuffisant rénaux, avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c [7,0;10,0]) sous traitement antidiabétique adéquat a mis en évidence une réduction modeste et de pertinence clinique discutable de l'HbA1c avec l'empagliflozine versus placebo de -0,42 % [-0,56, -0,28] ($p < 0,0001$) chez les patients avec insuffisance rénale modérée.

Chez des patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, hypertendus (pression artérielle systolique comprise entre 130 et 159 mmHg et pression artérielle diastolique comprise entre 80 et 99 mmHg), l'ajout de l'empagliflozine (quelle que soit la dose 10 mg et 25 mg) a permis de contrôler la glycémie, sur le critère du taux d'HbA1c à court terme (12 semaines), avec une différence versus placebo de -0,62 ou -0,65%. Dans les groupes empagliflozine (quelle que soit la dose), la pression artérielle systolique moyenne sur 24h a diminué.

On ne dispose pas de données de morbi-mortalité mais une étude est en cours dont les résultats sont attendus fin 2015.

Dans la population groupée sur l'ensemble des études cliniques de phase I, II, III pour **l'analyse de tolérance**, la proportion de patients ayant présenté au moins un EI a été similaire chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine 10 mg (68,1%) ou 25 mg (69,5%) et chez ceux ayant reçu un comparateur (70,4%) ou un placebo (68,6%). Les EI rapportés étaient en majorité d'intensité légère à modérée. Environ 10% des patients de chaque groupe a rapporté un événement indésirable grave (EIG) et 5% des patients ont présenté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés considérés par l'investigateur comme étant reliés au traitement et dont la fréquence était plus élevée chez les patients des groupes empagliflozine étaient :

- les « infections et infestations » (vulvovaginite mycosique, mycose génitale, candidose vulvovaginale). La proportion de patients présentant des infections génitales (en termes de fréquence absolue et de taux d'incidence ajusté à l'exposition au traitement) était supérieure dans les bras empagliflozine par rapport au bras comparateurs :
 - o 1,0% dans le groupe placebo (incidence de 1,27 pour 100 patients-années), 1,1% dans les groupes comparateurs (placebo ou glimépiride ou metformine ou sitagliptine) (1,24 pour 100 patients-années),
 - o 4,4% dans les groupes empagliflozine 10 mg (5,02 pour 100 patients-années) et 4,7% dans les groupes empagliflozine 25 mg (5,05 pour 100 patients-années)
- les « troubles rénaux et urinaires » et les « troubles généraux et du site d'administration » liés à la diurèse osmotique (en relation avec le mécanisme d'action de l'empagliflozine) : pollakiurie et polyurie, soif. La proportion de patients présentant des infections urinaires (en termes de fréquence absolue et de taux d'incidence ajusté à l'exposition au traitement) était similaire entre les bras de traitement, avec une fréquence entre 8 et 9%.
- les « affections des organes de reproduction et des seins » associées aux infections génitales mycosiques : prurit génital, prurit vulvovaginal, balanite. La proportion des patients qui ont présenté une infection génitale a été deux fois plus élevée chez les femmes (6,9% sous empagliflozine) par rapport aux hommes (3,3 % sous empagliflozine). L'intensité des infections génitales était légère à modérée.

Le traitement par empagliflozine ne conduisait pas à une augmentation des cas d'hypoglycémie confirmée dans la majorité des études. Seules dans les études où les patients étaient traités par metformine et sulfonyles, la fréquence des hypoglycémies confirmées a été plus élevée dans les groupes empagliflozine par rapport au groupe placebo. La fréquence des hypoglycémies confirmées sous empagliflozine était moins élevée que sous glimépiride avec 2,5% (19/765) versus 24,2% (189/780).

Dans toutes les études, la proportion de patients présentant des hypovolémies, événement indésirable en lien avec le mécanisme d'action de l'empagliflozine, en termes de fréquence

absolue et de taux d'incidence ajusté à l'exposition au traitement, était très faible (entre 1,2% et 1,5%) et similaire pour tous les bras de traitement.

Au regard de leur mécanisme d'action ciblé au niveau rénal, entraînant une glycosurie, la Commission souhaite être tenue informée des nouvelles données de tolérance qui pourraient donner lieu à évaluation au niveau européen de cette nouvelle classe thérapeutique.

08.4 Programme d'études

Le programme d'études en cours ou prévues figure dans le tableau ci-après.

Etude	Objectifs	Statut	Dates rapport
EMPA-REG Outcome research CV (1245.25) Phase III	Etude randomisée, double-aveugle, contrôlée vs. placebo et en groupes parallèles visant à évaluer la tolérance cardiovasculaire à long terme de l'empagliflozine (10 mg et 25 mg) par rapport au placebo chez les patients DT2 possédant un risque cardiovasculaire élevé N=7000 patients	En cours depuis 2010	Deuxième semestre 2015
PASS (1245.96) Etude prévue dans le PGR	Evaluation du risque d'atteintes rénales et hépatiques, et d'infections urinaires et génitales	Prévue 2015	-
PASS (1245.97)	Etude prévue dans le PGR Evaluation du risque de tumeur du tractus urinaire	Prévue 2016	-
EMPA-REG H2H-SITA (1245.22) Phase IIIb	Etude randomisée, double-aveugle, contrôlée en groupes parallèles, comparative EMPA versus SITA Efficacité et tolérance EMPA 25 mg vs. SITA 100 mg à 52 semaines chez des patients DT2 naïfs ou non contrôlés par MET (bithérapie). N=834	Prévue 2015-2017	2018
1245.29 Phase III	Efficacité et tolérance EMPA 10 mg et 25 mg chez les afro-américains DT2 avec hypertension artérielle N=280	Prévue 2014-2015	2016
(1245.87) Plan investigation pédiatrique	Etude ouverte randomisée, multicentrique, dose unique et groupes parallèles évaluant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents DT2 ≥10 ans	Prévue 2014-2017	2018

Des développements sont en cours dans le diabète de type 1 en association à l'insuline et en pédiatrie. La commercialisation d'une association fixe empagliflozine+metformine est envisagée.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, notamment grâce à un contrôle glycémique correct. D'après les recommandations de la HAS de 2013⁴, l'objectif glycémique des patients ayant un diabète de type 2 est à définir pour chaque patient en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie : la cible d'HbA1c varie entre 6,5 % et 8 %. Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée pour la plupart des patients. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%.

En monothérapie

Selon les recommandations de la HAS, dans le cas général, si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, une monothérapie doit être instaurée avec la metformine en première intention ou, en cas de contre-indications, les sulfamides hypoglycémisants (en cas de contre-indications à ces deux molécules, le répaglinide ou les inhibiteurs des alphasglucosidases sont recommandés).

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 chez cette population.

En bithérapie avec les antidiabétiques oraux

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée associant metformine et sulfamides hypoglycémisants en première intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants²⁰, la metformine peut être associée aux inhibiteurs des alphasglucosidases, aux inhibiteurs de la DPP-4/gliptines, et au répaglinide. Dans les études cliniques fournies, l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg, en association à la metformine a été supérieure au placebo à 24 semaines (sans différence notable entre les 2 dosages). L'efficacité en termes de diminution d'HbA1c était modeste à 104 semaines sur la base d'une étude de non infériorité puis de supériorité de l'empagliflozine utilisée à son dosage maximal de 25 mg/jour versus le glimépiride (1 à 4 mg/jour). Compte tenu de ces données, l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants.

En l'absence de données cliniques disponibles, l'empagliflozine ne peut être recommandée en bithérapie avec les sulfamides hypoglycémisants.

En trithérapie avec les antidiabétiques oraux

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant, un inhibiteur des alphasglucosidases ou une gliptine peuvent être ajoutés.

Dans les études cliniques fournies, l'empagliflozine 10 ou 25 mg, en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant a été supérieure au placebo à 24 semaines, avec une diminution plus importante de l'HbA1c dans le groupe traité par 10 mg/jour par rapport au groupe traité par 25 mg/jour. Le niveau d'efficacité apparaît modeste. Compte tenu de ces données, l'empagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en trithérapie en association à la metformine et au sulfamide, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.

En association avec l'insulinothérapie

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques oraux doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules. Ainsi, le cas échéant, la metformine ou les sulfamides (après adaptation posologique) pourront être poursuivis^{21,22,23}.

Dans les études cliniques fournies, l'empagliflozine a été évaluée en association à l'insuline ainsi qu'à d'autres antidiabétiques oraux, et la part de patients sous insuline seule était minoritaire (15 ou 30% selon l'étude). Les patients non contrôlés sous une bithérapie insuline+metformine représentaient seulement 40% de l'effectif dans une des études et environ 70% dans l'autre étude. Les résultats en termes de variation de l'HbA1c dans ces populations de patients, issues

²⁰ si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c

²¹ Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012 Apr 19;344:e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.

²² Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

²³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

d'analyses en sous-groupes non prévues à priori dans le protocole, n'ont qu'un caractère exploratoire et ne peuvent, par conséquent, pas être pris en compte. De plus, l'évaluation de l'efficacité de l'empagliflozine en association avec l'insuline (\pm metformine) a été réalisée sur une durée courte de 18 semaines.

Compte tenu des difficultés de transposabilité de ces résultats sur les patients en bithérapie avec insuline, et du fait que les associations validées en bithérapies soient insuline/metformine et insuline/sulfamide, 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.

Populations particulières :

Le bénéfice de l'ajout de l'empagliflozine 25 mg chez l'insuffisant rénal modéré non contrôlé sous traitement antidiabétique adéquat apparaît modeste.

Il convient de rappeler qu'en raison de l'action diurétique de l'empagliflozine, une prudence est recommandée chez les patients pour lesquels une baisse de tension artérielle pourrait présenter un risque : patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, les patients sous traitement antihypertenseur avec des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

► Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de la glycémie du diabète de type 2.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- Non quantifiable en monothérapie (absence de données dans l'indication de l'AMM), en bithérapie avec l'insuline (absence de données probantes) ou avec un sulfamide hypoglycémiant (absence de données),
- Modeste en bithérapie avec la metformine (sur la base d'une étude de non infériorité puis de supériorité versus glimépiride, avec utilisation de la posologie maximale d'empagliflozine mais pas pour le glimépiride), en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (pas de différence d'efficacité entre les 2 doses d'empagliflozine et niveau d'efficacité modeste) ou avec l'insuline et la metformine (données dans des sous-groupes de patients non prévus à priori).

► Place dans la stratégie thérapeutique :

- 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 chez cette population.
- 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.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Intérêt de santé publique :

Du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées, le poids sur la santé publique représenté par le diabète de type 2 est important. Le poids sur la santé publique correspondant à la sous population des patients relevant de chacune des indications de JARDIANCE est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques de type 2 constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Objectif 55 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011). Disposer de

traitements efficaces et bien tolérés chez les patients diabétiques de type 2 représente un besoin de santé publique.

Au vu des résultats des études cliniques réalisées dans l'ensemble des indications, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur le contrôle glycémique pour la spécialité JARDIANCE. De plus, les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de JARDIANCE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, par rapport aux traitements actuellement disponibles.

Il n'est pas attendu d'impact de JARDIANCE sur l'organisation des soins.

Par ailleurs, la transposabilité des données expérimentales à la pratique clinique n'est pas assurée en raison d'incertitudes sur l'effet à long terme de ce traitement y compris sur le contrôle glycémique.

En l'état actuel des connaissances, la spécialité JARDIANCE apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Il n'est donc pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité JARDIANCE dans l'ensemble des indications de son AMM.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JARDIANCE est :

- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie,
- modéré en bithérapie en association à la metformine,
- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline,
- modéré en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide,
- modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline.

Dans les indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline :

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 aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline :

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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 :

Compte tenu des données 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.

Dans les indications en monothérapie, et en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémisants ou à l'insuline :

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible correspond aux patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous metformine contre-indiqués pour les sulfamides ou sous bithérapie metformine/sulfamide ou metformine/insuline.

Le calcul de la population cible de JARDIANCE a été réalisé à partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires et du panel LPD-CEGEDIM.

En 2012, l'EGB a permis d'identifier 26 308 patients diabétiques, soit 2 943 147 après extrapolation à la France. Selon l'étude ENTRED 2007-2010, 91,9 % des patients diabétiques auraient un diabète de type 2. Ainsi le nombre de patients diabétiques de type 2 en France serait de 2 714 292. Le nombre de patients traités par :

- Monothérapie avec metformine serait de : 702 905, parmi lesquels 8 % présenteraient des hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémisants (étude HAS 2006), ce qui représenterait une intolérance, soit 56 232 patients.
- Bithérapie metformine/sulfamide: 274 733,
- Trithérapie orale (susceptible d'être la population source de patients traités par insulinothérapie) : 261 741.

Le panel LPD-CEGEDIM correspond à un recueil de données longitudinales effectué par un échantillon représentatif de médecins libéraux en France. Dans cette base de données, 4 208 patients étaient en monothérapie orale sous metformine dont 19,4 % avaient une HbA1c > 7,0 %.

De la même façon, 1 486 patients étaient sous bithérapie metformine/sulfamide, dont 45,4 % avaient une HbA1c < 7,0 %. Ce pourcentage s'élevait à 56,2 % pour les patients sous trithérapie orale.

Ainsi, sur la base de ces données, le nombre de patients en France insuffisamment contrôlés sous metformine en monothérapie avec intolérance aux sulfamides serait de 10 185, de 124 795 sous bithérapie metformine/sulfamide et de 147 098 pour les patients sous metformine/insuline.

Par conséquent, la population cible de JARDIANCE se situe au sein d'une population d'environ 282 100 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

ANNEXE

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Biguanide					
metformine et génériques	GLUCOPHAGE (Merck Santé)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
Insulinosécréteurs					
sulfamides hypoglycémiantes et leurs génériques			important		Oui
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi Aventis)	5 septembre 2012 (RI)	important		Oui
répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (non indiqués en monothérapie)					
exénatide	BYETTA (AstraZeneca)	28 février 2007	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	-	Oui
			<i>en cours d'évaluation en association avec l'insuline+metformine</i>	-	Non
exénatide	BYDUREON 2 mg (AstraZeneca)	22 octobre 2014	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide et en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant	V	Non
liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	IV	Oui
lixisénatide	LYXUMIA (Sanofi Aventis)		<i>en cours d'évaluation</i>		Non
Gliptines					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre)	18 juillet 2012	insuffisant en monothérapie	-	Non
		6 juin 2007	important en bithérapie en association à la metformine	IV	Oui
		24 juin 2009	faible en bithérapie en association à un sulfamide	V	Oui
		18 juillet 2012	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	Non
		18 juillet 2012	important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	V	Oui
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma)	21 nov. 2012	insuffisant en monothérapie	-	Non
		10 décembre 2008	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
			<i>en cours d'évaluation en trithérapie orale et en association à l'insuline</i>	-	Non
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA 5 mg (AstraZeneca)	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui
		15 mai 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline faible en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	- V	Non Oui
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA 5 mg (Boehringer Ingelheim)	20 juin 2012	insuffisant en monothérapie important en bithérapie en association à la metformine	- V	Non
		20 mars 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	
			important en trithérapie en association à l'insuline et la metformine	V	
<i>Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2</i>					
dapagliflozine	FORXIGA (AstraZeneca)	23 avril 2014	insuffisant en monothérapie	-	Non
			modéré en bithérapie en association à la metformine	V	
			insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	
			modéré en trithérapie en association à l'insuline et la metformine	V	
canagliflozine et son association fixe	INVOKANA VOKANAMET (Janssen Cilag)	5 novembre 2014	insuffisant en monothérapie	-	Non
			important en bithérapie en association à la metformine	V	
			insuffisant en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline	-	
			important en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant	V	
			modéré en trithérapie en association à la metformine et l'insuline	V	