



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 5 JANVIER 2022

empagliflozine
JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

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

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

Place de JARDIANCE (empagliflozine) dans la stratégie thérapeutique

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

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

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

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

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

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

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

- un cas de gangrène de Fournier dans le bras empagliflozine rapporté chez un patient diabétique, contre aucun cas dans le groupe placebo.

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

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

► Recommandations particulières

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

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

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence
disponible sur www.has-sante.fr