Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Octobre 2015

Médicament	empagliflozine (Jardiance)
Indication	Le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte pour améliorer la maitrise de la glycémie en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la bithérapie formée de la metformine et de la sulfonylurée ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique.
Demande d'inscription	Inscrire sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes modalités que les autres inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et que les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4).
Forme pharmaceutique	Comprimés de 10 mg et de 25 mg
Date de l'avis de conformité	Le 23 juillet 2015
Fabricant(s)	Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dument mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines.*

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par l'élévation persistante de la glycémie (hyperglycémie). Cette élévation tenace de la glycémie causera à terme des lésions microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires (maladie vasculaire périphérique, maladie cardiovasculaire). Il y a deux grandes formes de diabète, le diabète insulinodépendant ou de type 1 qui résulte d'une incapacité des cellules bêta du pancréas à sécréter une quantité suffisante d'insuline et le diabète de type 2 qui comporte d'emblée une résistance périphérique à l'action de l'insuline. L'empagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2); en inhibant ce transporteur au rein, le médicament augmente l'excrétion de glucose et ainsi exerce un effet antihyperglycémiant. Il occasionne également une diurèse osmotique, qui peut amener une diminution de poids et de pression artérielle.

Indication à l'étude
Le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte pour améliorer la maitrise de la glycémie en association avec la metformine et une sulfonylurée lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la bithérapie formée de la metformine et de la sulfonylurée ne parviennent pas à rétablir l'équilibre glycémique.
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Inscrire selon les mêmes modalités que les autres inhibiteurs du SGLT2 et que les inhibiteurs de la DPP 4.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique entrepris pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'empagliflozine dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte dont la glycémie est mal maitrisée par la bithérapie composée de metformine et d'une sulfonylurée.

Résultats et interprétation

Études retenues

Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR), à double insu, multinational et parrainé par le fabricant (étude 23) et sa phase de prolongation à double insu (étude 31) satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique. L'étude 23 se compose de deux sous-études, l'une dont les participants sont des diabétiques dont la glycémie est mal maitrisée par la metformine, l'autre, l'étude d'intérêt ici, dont les 668 participants sont des diabétiques dont la glycémie est mal maitrisée par la metformine et une sulfonylurée. Dans les deux sous-études, les participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans les groupes de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et du placébo, administrés une fois par jour en plus du traitement en place déjà. Les participants de la phase de prolongation, l'étude 31, proviennent de quatre ECR à double insu distincts; chacun de ces essais cliniques a fait l'objet d'analyses et de comptes rendus distincts. La variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) en 24 semaines constitue le principal paramètre d'intérêt de l'étude 23. Nous ne connaissons pas le principal paramètre d'intérêt de la phase de prolongation, et cette étude ne prévoit pas d'analyses en bonne et due forme de résultats. La variation de la glycémie à jeun, du poids et de la pression artérielle dans la période à l'étude sont les principaux paramètres d'intérêt secondaire de l'étude 23.

Les principaux aspects qui compliquent l'évaluation critique ont trait au nombre, une seulement, et à la taille de l'étude, relativement petite, sur laquelle se fonde l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'empagliflozine dans un contexte où le diabète de type 2 est assez courant et où la maitrise glycémique n'est pas chose aisée. L'absence de données objectives, notamment la morbidité et la mortalité, et le recours à des indicateurs de substitution telle l'HbA1c viennent également limiter la portée de l'étude; notons cependant que c'est le cas souvent de l'essai clinique effectué en vue de l'homologation. Les patients qui cessent le traitement au cours de la phase de prolongation sont en grande proportion, ce qui complique l'interprétation des données. La majorité des participants sont des Asiatiques et, chose courante chez les diabétiques de cette origine, leur indice de masse corporelle est inférieur à la moyenne dans la population diabétique en général. Cet aspect peut poser problème dans l'application des résultats à la population canadienne, quoique, selon le clinicien expert, l'origine ethnique n'influe pas, semble-t-il, sur le cours clinique du diabète de type 2.

Efficacité

L'on dénombre un décès dans chacun des groupes au terme des 76 semaines. La morbidité n'est pas évaluée précisément et au vu du suivi relativement bref, cela semble approprié. La qualité de vie est évaluée à titre exploratoire, sans faire l'objet d'analyses statistiques.

La variation de la valeur initiale de l'HbA1c en 24 semaines représente le principal résultat d'intérêt dans l'étude 23. Il y a une baisse statistiquement significative du taux (%) d'HbA1c en 24 semaines dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg (différence de variation moyenne ajustée avec le placébo de –0,64; intervalle de confiance [IC] à 95 % de –0,79 à –0,49; $P < 0,0001$) et dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg (différence de variation moyenne ajustée avec placébo de –0,59; IC à 95 % de –0,74 à –0,44; $P < 0,0001$). La proportion de patients dont le taux d'HbA1c correspond à un objectif précis (< 7,0 %) est elle aussi un paramètre examiné à titre exploratoire, sans mention d'analyses à ce sujet. La proportion de patients des groupes de l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de l'empagliflozine à la dose de 25 mg dont l'HbA1c est < 7,0 % au terme de 24 semaines est respectivement de 31 % et de 34 %, alors qu'elle est de 11 % dans le groupe du placébo. Ce taux peut être considéré comme un seuil standard de maitrise glycémique au Canada. Les différences avec le placébo sur ce plan se maintiennent pendant la phase de prolongation, soit durant 76 semaines au total. Des analyses de sous groupes formés selon le taux d'HbA1c initial révèlent une interaction statistiquement significative ($P = 0,0005$) selon laquelle les patients dont le taux initial est haut (≥ 8,5 %) sont ceux qui voient leur taux baisser le plus en 24 semaines par comparaison avec le placébo, et ce, dans les deux groupes de l'empagliflozine. Ces données laissent entrevoir que l'empagliflozine pourrait être particulièrement utile dans les cas difficiles à traiter, mais il faut se rappeler qu'elles proviennent d'une seule étude de petite envergure qui ne compare pas l'empagliflozine avec un traitement de référence. Dans l'analyse de sous-groupe formé selon le débit de filtration glomérulaire estimé à l'aide de la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), il n'y a pas d'interaction statistiquement significative. Relativement peu de patients (N = 58) se rangent dans le groupe du plus bas débit de filtration glomérulaire estimé (insuffisance rénale modérée); toutefois, les résultats au terme de 24 semaines sont toujours statistiquement significatifs comparativement au placébo dans les groupes de l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de l'empagliflozine à la dose de 25 mg.

La glycémie à jeun diminue en 24 semaines de traitement par l'empagliflozine à la dose de 10 mg (différence de variation moyenne ajustée avec le placébo de –28,82 mg/dl; IC à 95 % de –34,25 à –23,40; $P < 0,0001$) et par l'empagliflozine à la dose de 25 mg (différence de variation moyenne ajustée avec le placébo de –28,80 mg/dl; IC à 95 % de –34,29 à –23,30; $P < 0,0001$); ces différences sont statistiquement significatives et elles se maintiennent tout au long de la phase de prolongation.

Pour ce qui est du poids, il y a une perte de poids moyenne en 24 semaines dans tous les groupes; toutefois, c'est dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg (différence de variation moyenne ajustée avec le placébo de –1,76 kg; IC à 95 % de –2,25 à –1,28 kg; $P < 0,0001$) et dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg (différence de variation moyenne ajustée avec le placébo de –1,99 kg; IC à 95 % de –2,48 à –1,50 kg; $P < 0,0001$) que la baisse de poids par rapport au poids initial est la plus grande comparativement au placébo, et les différences sont statistiquement significatives. La perte de poids est observée dans tous les groupes au cours de la phase de prolongation également, et même si l'étude ne présente pas d'analyses sur ce point, il y a encore une baisse du poids par rapport au placébo dans les groupes de l'empagliflozine à la dose de 10 mg et de l'empagliflozine à la dose de 25 mg. Même si la diminution de poids est relativement faible, il faut la voir dans la perspective où le gain de poids participe à la physiopathologie de la maladie et où nombre d'interventions majeures peuvent provoquer un gain de poids.

Dans tous les groupes d'intervention, on note une réduction moyenne de la pression artérielle systolique (PAS) et de la pression artérielle diastolique (PAD) en 24 semaines. La baisse de PAS dans les deux groupes de l'empagliflozine est plus grande que celle dans le groupe du placébo (différence de variation moyenne ajustée entre empagliflozine 10 mg et placébo de –2,7 mm Hg; IC à 95 % de –4,6 à –0,8 mm Hg; $P = 0,0049$) (différence de variation moyenne ajustée entre empagliflozine 25 mg et placébo de –2,1 mm Hg; IC à 95 % de –4,0 à –0,2 mm Hg; $P = 0,0321$); ces différences sont statistiquement significatives. Cependant, la baisse de PAD dans les groupes de l'empagliflozine n'est pas statistiquement significative comparativement au placébo (différence de variation moyenne ajustée entre empagliflozine 10 mg et placébo de –0,4 mm Hg; IC à 95 % de –1,6 à 0,9 mm Hg; $P = 0,5566$) (différence de variation moyenne ajustée entre empagliflozine 25 mg et placébo de –0,4 mm Hg; IC à 95 % de –1,6 à 0,8 mm Hg; $P = 0,5343$). Les analyses statistiques des données de la phase de prolongation, le cas échéant, ne sont pas présentées. L'une des principales limites de ces données relève de la grande quantité de données manquantes en raison des abandons; la prudence s'impose donc dans leur interprétation. La baisse de la pression artérielle en général, PAS et PAD, serait au mieux de légère ampleur et d'importance clinique restreinte, surtout si on la compare à la diminution de pression sous l'effet d'un antihypertenseur.

Nous ne disposons pas de données comparatives directes sur l'empagliflozine et ses principaux comparateurs dans cette indication; ainsi, la métaanalyse en réseau présentée par le fabricant constitue une source de données comparatives indirectes sur ce médicament. Selon cette métaanalyse, l'empagliflozine est de même efficacité sur le plan de l'HbA1c et de même innocuité sur les plans de l'hypoglycémie et de l'infection urinaire que les autres inhibiteurs du SGLT2, que les inhibiteurs de la DDP 4 et que les analogues du GLP-1 (glucagon like peptide-1). Aux deux doses, l'empagliflozine amène une perte de poids statistiquement significative comparativement aux inhibiteurs de la DPP 4 et une réduction de la PAS statistiquement significative comparativement à la sitagliptine à la dose de 100 mg.

Effets néfastes

Les patients qui subissent un incident indésirable grave en 24 semaines de traitement sont en proportion semblable dans les groupes de l'empagliflozine à la dose de 10 mg (5 %) et du placébo (6 %), tandis qu'ils sont en proportion moindre dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg (< 1 %). Au terme de 76 semaines de traitement, la phase de prolongation terminée, la proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave est semblable dans les trois groupes : 13 % dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 11 % dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 14 % dans le groupe du placébo. Il n'y a pas de tendance précise quant à des incidents indésirables graves plus fréquents dans un groupe que dans un autre.

Pour ce qui est des incidents indésirables dans l'ensemble au cours des 24 semaines de traitement, 68 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 64 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 63 % du groupe du placébo en rapporte un. La rhinopharyngite et l'infection urinaire sont les incidents indésirables associés à l'empagliflozine les plus fréquents. Il en va ainsi au cours de la phase de prolongation, qui porte la période de traitement à 76 semaines, où la rhinopharyngite et l'infection urinaire sont aussi les incidents indésirables de l'empagliflozine les plus fréquents et où la proportion de patients subissant un incident indésirable est sensiblement la même dans les trois groupes : 82 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg et du groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg, et 81 % du groupe du placébo.

La proportion des patients cessant le traitement pour cause d'effets indésirables est du même ordre dans les trois groupes : 3 % dans les groupes de l'empagliflozine et 4 % dans le groupe du placébo en 24 semaines de traitement. Dans la phase de prolongation, la proportion des abandons est toujours semblable dans les trois groupes : 5 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 7 % du groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 7 % du groupe du placébo. Il n'y a pas de tendance nette quant aux motifs d'abandon.

Les patients traversant un épisode d'hypoglycémie confirmée sont plus nombreux dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 10 mg que dans le groupe du placébo (16 % contre 8 %); ils sont en proportion de 12 % dans le groupe de l'empagliflozine à la dose de 25 mg. Bien que la proportion de patients aux prises avec de l'hypoglycémie avérée augmente au cours de la phase de prolongation, la différence de proportion entre les groupes est semblable à celle notée au terme des 24 semaines de traitement de l'étude principale. Les épisodes d'hypoglycémie les plus courants sont symptomatiques et marqués par une glycémie allant de 3 à 3,9 mmol/l (11 % des patients traités par l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 7 % des patients traités par l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 4 % des patients prenant le placébo en 24 semaines de traitement). L'hypoglycémie est une complication importante du traitement antidiabétique, en particulier de l'insulinothérapie et du traitement par une sulfonylurée; c'est d'ailleurs une source d'inquiétude pour les patients, comme l'illustrent les observations transmises au PCEM. L'infection urinaire est numériquement plus courante dans les groupes de l'empagliflozine (18 % des femmes des deux groupes) que dans le groupe du placébo (13 %) au cours de l'étude et au cours de sa phase de prolongation. L'infection des voies génitales en tant qu'incident indésirable est peu fréquente : 3 % des patients traités par l'empagliflozine à la dose de 10 mg, 2 % des patients traités par l'empagliflozine à la dose de 25 mg et 1 % des patients prenant le placébo. La fréquence augmente au cours de la phase de prolongation dans les deux groupes de l'empagliflozine (5 % et 6 %), mais demeure la même dans le groupe du placébo (1 %). En raison de son mécanisme d'action, l'inhibiteur du SGLT2 favorise l'excrétion du glucose, ce qui crée un environnement propice à l'infection urogénitale. Il n'y a rien d'autre de remarquable à propos des effets néfastes notables d'intérêt ici.

Conclusion

Un ECR multinational de 24 semaines, à double insu, parrainé par le fabricant et sa phase de prolongation à double insu portant la période de traitement à 76 semaines satisfont les critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique. Chez des personnes diabétiques (diabète de type 2) dont la glycémie est mal maitrisée par la metformine et une sulfonylurée, l'adjonction d'empagliflozine produit une amélioration statistiquement significative comparativement au placébo, et ce, aux deux doses étudiées (10 mg et 25 mg). L'adjonction d'empagliflozine à la bithérapie a également pour effet d'améliorer la glycémie à jeun et d'amener une perte de poids, dans une mesure statistiquement significative, et encore là, aux deux doses étudiées. La perte de poids est légère (environ 2 kg en moyenne), mais elle serait importante en pratique clinique, car le poids influe sur

la physiopathologie du diabète et parce que les interventions thérapeutiques entrainent pour beaucoup un gain de poids. En outre, l'empagliflozine aux deux doses produit une baisse de la PAS statistiquement significative comparativement au placébo; la diminution est faible (2 à 3 mm Hg) et son importance clinique douteuse. L'étude examinée ici n'est pas conçue pour évaluer la qualité de vie. Par ailleurs, elle est de petite taille et relativement brève au vu de la maladie à l'étude, dont les complications microvasculaires et macrovasculaires ne se manifestent qu'après des années. L'étude n'est pas conçue non plus pour évaluer l'effet de l'empagliflozine sur la morbidité ou sur la mortalité. Le risque global d'effets néfastes (incidents indésirables, incidents indésirables graves) semble être le même pour l'empagliflozine aux deux doses et le placébo, quoique l'étude n'ait pas la puissance suffisante pour évaluer les effets néfastes. Apparemment, le risque d'infection urinaire et d'infection des voies génitales chez la femme serait accru avec l'empagliflozine, bien que cette constatation n'ait rien de certain compte tenu de la puissance statistique. Associée à une sulfonylurée et à la metformine, l'empagliflozine peut augmenter le risque d'hypoglycémie comparativement à la bithérapie; soulignons à nouveau que l'étude n'a pas la puissance suffisante pour évaluer le risque d'hypoglycémie. Notons également l'absence de données comparatives directes sur l'empagliflozine et les traitements de référence comparateurs; toutefois, une métaanalyse en réseau indique que l'empagliflozine a un profil d'efficacité (effet sur l'HbA1c) et d'innocuité semblable à celui des principaux comparateurs et qu'elle amène une perte de poids statistiquement significative comparativement aux inhibiteurs de la DPP 4.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	Étude 23 (metformine + SU)			Étude 31 — Prolongation jusqu'à semaine 76 (patients présents au terme de 76 semaines)		
	Empa 10 N = 225	**Empa 25 N = 216**	**Placébo N = 225**	**Empa 10 N = 225**	**Empa 25 N = 216**	**Placébo N = 225**
Mortalité						
Patients, n	1	0	0	1	1	1
Glycémie à jeun en mmol/l				N = 153	N = 152	N = 127
Moyenne initiale (ET)	8,4 (0,1)	8,7 (0,1)	8,4 (0,1)	8,5 (0,1)	8,7 (0,1)	8,1 (0,2)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	–1,3 (0,1)	–1,3 (0,1)	0,3 (0,1)			
Variation moyenne ajustée en 76 sem. (ET)	–	–	–	–1,2 (0,1)	–1,2 (0,1)	0,6 (0,2)
Différence de variation moyenne ajustée avec placébo (IC à 95 %)[a]	**10 mg :** –1,6 (–1,9 à –1,3), *P* < 0,0001 **25 mg :** –1,6 (–1,9 à –1,3), *P* < 0,0001			**10 mg :** –1,8 (–2,3 à –1,4), *P* < 0,0001 [b] **25 mg :** –1,8 (–2,3 à –1,4), *P* < 0,0001 [b]		
Taux (%) d'HbA1c				N = 153	N = 152	N = 127
Moyenne initiale (ET)	8,07 (0,05)	8,10 (0,06)	8,15 (0,06)	8,09 (0,06)	8,10 (0,07)	8,11 (0,07)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	–0,82 (0,05)	–0,77 (0,05)	–0,17 (0,05)	–	–	–
Variation moyenne ajustée en 76 sem. (ET)	–	–	–	–0,80 (0,07)	–0,79 (0,07)	–0,07 (0,08)
Différence de variation moyenne ajustée avec placébo (IC à 95 %)[c]	**10 mg :** –0,64 (–0,79 à –0,49), *P* < 0,0001 **25 mg :** –0,59(–0,74 à –0,44), *P* < 0,0001			**10 mg :** –0,72 (–0,93 à –0,52)[d] **25 mg :** –0,72 (–0,92 à –0,52)[d]		
Patients dont HbA1c < 7,0 %, n (%)	70 (31)	74 (34)	25 (11)			
Poids en kg				N = 153	N = 152	N = 127
Moyenne initiale (ET)	77,08 (1,22)	77,50 (1,28)	76,23 (1,13)	79,07 (1,47)	79,70 (1,62)	76,90 (1,51)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	–2,16 (0,15)	–2,39 (0,16)	–0,39 (0,15)	-	-	-
Variation moyenne ajustée en 76 sem. (ET)	–	–	–	–2,59 (0,26)	–2,37 (0,26)	–0,71 (0,28)
Différence de variation moyenne ajustée avec placébo (IC à 95 %)[e]	**10 mg :** –1,76 (–2,25 à –1,28), *P* < 0,0001 **25 mg :** –1,99 (–2,48 à –1,50), *P* < 0,0001			**10 mg :** –1,88 (–2,64 à –1,13)[f] **25 mg :** –1,67 (–2,42 à –0,91)[f]		
Pression artérielle systolique en mm Hg				N = 153	N = 152	N = 127
Moyenne initiale (ET)	128,7 (0,9)	129,3 (1,0)	128,8 (1,0)	128,9 (1,1)	130,2 (1,2)	127,4 (1,3)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	–4,1 (0,7)	–3,5 (0,7)	–1,4 (0,7)	–	–	–
Variation moyenne ajustée en 76 sem. (ET)	–	–	–	–3,7 (0,9)	–4,0 (0,9)	–2,2 (0,9)
Différence de variation moyenne ajustée avec placébo (IC à 95 %)[g]	**10 mg :** –2,7 (–4,6 à –0,8), *P* = 0,0049 **25 mg :** –2,1 (–4,0 à –0,2), *P* = 0,0321			**10 mg :** –1,5 (–4,0 à 1,0)[h] **25 mg :** –1,8 (–4,3 à 0,7)[h]		
Pression artérielle diastolique en mm Hg				N = 153	N = 152	N = 127
Moyenne initiale (ET)	78,4 (0,6)	79,0 (0,6)	78,3 (0,6)	78,7 (0,7)	79,5 (0,7)	78,3 (0,7)
Variation moyenne ajustée en 24 sem. (ET)	–2,1 (0,4)	–2,2 (0,4)	–1,8 (0,4)	–	–	–

	Étude 23 (metformine + SU)			Étude 31 — Prolongation jusqu'à semaine 76 (patients présents au terme de 76 semaines)		
Variation moyenne ajustée en 76 sem. (ET)	–	–	–	–3,0 (0,6)	–2,7 (0,6)	–2,0 (0,6)
Différence de variation moyenne ajustée avec placébo (IC à 95 %)[i]	**10 mg :** –0,4 (–1,6 à 0,9), *P* = 0,5566 **25 mg :** –0,4 (–1,6 à 0,8), *P* = 0,5343			**10 mg :** –1,0 (–2,7 à 0,7) **25 mg :** –0,7 (–2,3 à 1,0)		
Incidents indésirables graves						
Patients ayant subi > 0 IIG, N (%)	11 (5)	1 (< 1)	14 (6)	29 (13)	24 (11)	31 (14)
Effets néfastes notables, patients n (%)						
Hypoglycémie (avérée)	36 (16)	25 (12)	19 (8)	53 (24)	42 (19)	35 (16)
Infection des voies génitales	6 (3)	5 (2)	2 (1)	10 (5)	13 (6)	2 (1)
Infection urinaire (femmes)	20 (18)	18 (18)	15 (13)	31 (28)	31 (30)	26 (23)

ANCOVA = analyse de la covariance; Empa = empagliflozine; ET = erreur type; HbA1c = hémoglobine glyquée; IC = intervalle de confiance; IIG = incident indésirable grave; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; PAD = pression artérielle diastolique; PAS = pression artérielle systolique; SU = sulfonylurée.

[a]Modélisation ANCOVA prenant en considération le traitement, la fonction rénale, la région, le taux d'HbA1c initial et le débit de filtration glomérulaire initial.

[b]Modélisation ANCOVA prenant en considération le débit de filtration glomérulaire initial et le taux d'HbA1c initial en tant que covariables linéaires, et le débit de filtration glomérulaire initial estimé selon la formule MDRD, la région géographique et le traitement comme variables à effet fixe.

[c]Modélisation ANCOVA prenant en considération le traitement, la fonction rénale, la région et le taux d'HbA1c initial.

[d]Modélisation prenant en considération le taux d'HbA1c initial en tant que covariable linéaire, et le débit de filtration glomérulaire initial estimé selon la formule MDRD, la région géographique et le traitement comme variables à effet fixe.

[e]Modélisation ANCOVA prenant en considération le traitement, la fonction rénale, la région, le taux d'HbA1c initial et le poids initial.

[f]Modélisation prenant en considération le poids initial et le taux d'HbA1c initial en tant que covariables linéaires, et le débit de filtration glomérulaire initial estimé selon la formule MDRD, la région géographique et le traitement comme variables à effet fixe.

[g]Modélisation ANCOVA prenant en considération le traitement, la fonction rénale, la région, le taux d'HbA1c initial et la PAS initiale.

[h]Modélisation prenant en considération la PAS ou la PAD initiale et le taux d'HbA1c initial en tant que covariables linéaires, et le débit de filtration glomérulaire initial estimé selon la formule MDRD, la région géographique et le traitement comme variables à effet fixe.

[i]Modélisation ANCOVA prenant en considération le traitement, la fonction rénale, la région, le taux d'HbA1c initial et la PAD initiale.

Note : Équivalence en glycémie : 1 mg/dl = 18,018018 mmol/l.

Sources : rapport d'étude clinique 23[1] et rapport d'étude clinique 31[2]