



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Septembre 2017

Médicament	Association à dose fixe d'empagliflozine et de metformine (Synjardy)
Indication	<p>SYNJARDY (empagliflozine et chlorhydrate de metformine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer l'équilibre glycémique chez l'adulte atteint d'un diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate par :</p> <ul style="list-style-type: none">• la metformine;• une sulfonylurée en association avec la metformine;• la pioglitazone en association avec la metformine;• une insuline en association avec la metformine; <p>ou chez les patients qui reçoivent déjà un traitement et parviennent à maîtriser leur glycémie avec :</p> <ul style="list-style-type: none">• la metformine et l'empagliflozine utilisées séparément;• une sulfonylurée en association avec la metformine et l'empagliflozine en comprimés distincts;• la pioglitazone en association avec la metformine et l'empagliflozine en comprimés distincts;• l'insuline en association avec la metformine et l'empagliflozine en comprimés distincts.
Demande d'inscription	Traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice visant à améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 dont la maladie est déjà stabilisée par un traitement associant la metformine et l'empagliflozine dans le but de remplacer les différents composants de ces agents.
Forme pharmaceutique	Comprimés à 5 mg/500 mg, 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1 000 mg (voie orale)
Date de l'avis de conformité	29 juillet 2016
Fabricant	Boehringer Ingelheim (Canada) ltée

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par des élévations persistantes du taux de glucose dans le sang (hyperglycémie) et un déséquilibre glycémique qui, lorsqu'il se prolonge, peut entraîner des lésions vasculaires pouvant conduire au dysfonctionnement et à la défaillance de plusieurs organes, dont le cœur, le cerveau, les reins, la rétine et les membres inférieurs. Le diabète de type 2 (DT2) représente environ 90 % des cas de diabète, ce qui en fait une des maladies chroniques les plus répandues au Canada. Selon les estimations de l'Association canadienne du diabète (ACD), 3,4 millions de personnes (soit 9,3 % de la population) souffraient de diabète en 2015, et ce chiffre devrait atteindre cinq-millions (12,1 %) d'ici 2025. Au Canada, le diabète représente donc un lourd fardeau économique.

L'empagliflozine (EMPA) est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) qui exerce un effet hypoglycémiant en diminuant la réabsorption du glucose filtré par les reins et en abaissant le seuil rénal du glucose, ce qui a pour effet d'augmenter son excrétion urinaire. En outre, les inhibiteurs du SGLT-2 sont généralement associés à des réductions du poids et de la tension artérielle.

Le présent examen vise à présenter une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes d'une association à dose fixe d'empagliflozine et de metformine (Synjardy) indiquée pour le traitement du diabète de type 2 chez les sujets adultes qui ne parviennent pas à contrôler adéquatement leur glycémie par la metformine seule ou en association avec un autre agent antihyperglycémiant, ou chez ceux qui reçoivent déjà un traitement par l'empagliflozine et la metformine en comprimés distincts.

Note : l'association d'empagliflozine et de metformine [Synjardy] a fait l'objet d'un examen dans le cadre du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS, avant la délivrance de l'avis de conformité par Santé Canada; et l'indication sur laquelle reposaient le protocole et le choix ultérieur des études était la suivante :

L'association d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine [Synjardy] est indiquée comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice physique en vue d'améliorer l'équilibre glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 lorsque :

- *l'empagliflozine et la metformine conviennent;*
- *la glycémie n'est pas maîtrisée adéquatement avec la metformine seule;*
- *la glycémie n'est pas maîtrisée adéquatement par la metformine en association avec d'autres antihyperglycémiantes, dont l'insuline;*
- *l'empagliflozine et la metformine sont déjà administrées en comprimés distincts.*

Plus tard durant le processus d'examen, le libellé de l'indication officielle a été modifié comme suit :

Indication à l'étude
<p>L'association d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine [Synjardy] est indiquée à titre de traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice physique en vue d'améliorer l'équilibre glycémique chez les adultes présentant un diabète de type 2 non maîtrisé de façon satisfaisante par :</p> <ul style="list-style-type: none">• la metformine;• une sulfonilurée en association avec la metformine;• la pioglitazone en association avec la metformine;• l'insuline en association avec la metformine; <p>ou chez les patients qui reçoivent déjà un traitement et parviennent à maîtriser leur glycémie avec :</p> <ul style="list-style-type: none">• la metformine et l'empagliflozine utilisées séparément;• une sulfonilurée en association avec la metformine et l'empagliflozine en comprimés distincts;• la pioglitazone en association avec la metformine et l'empagliflozine en comprimés distincts;• l'insuline en association avec la metformine et l'empagliflozine en comprimés distincts.
Critère de remboursement demandé par le promoteur
<p>Traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice physique visant à améliorer le contrôle de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 dont la maladie est déjà stabilisée par un traitement associant la metformine et l'empagliflozine dans le but de remplacer les différents composants de ces agents utilisés séparément.</p>

Résultats et interprétation

Études retenues

Dans sa recherche documentaire, le PCEM n'a pas relevé d'essai clinique comparatif randomisé (ECR) ayant évalué Synjardy. Trois ECR internationaux, multicentriques, à double insu et contrôlés par placebo ont été présentés par le fabricant et retenus aux fins du présent examen. Les trois essais comportaient une période de traitement de 24 semaines au cours de laquelle ils ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine (EMPA) administrée une fois par jour à une dose de 10 mg ou de 25 mg à des patients atteints de DT2 dont la glycémie n'était pas maîtrisée de façon adéquate ($HbA1c \geq 7,0\%$ et $\leq 10\%$) par un traitement de fond composé de metformine seule (Étude 1245.23_{met}, n = 638), de metformine et d'une sulfonilurée (Étude 1245.23_{met+su}, n = 669) ou de metformine et de pioglitazone (Étude 1245.19, n = 499). Les doses des médicaments utilisés en traitement de fond étaient ≥ 30 mg/jour pour la pioglitazone, $\geq 1 500$ mg/jour pour la metformine, $\geq 50\%$ de la dose maximale d'une sulfonilurée ou de la dose maximale tolérée ou encore de la dose maximale figurant sur l'étiquette locale de chacun de ces médicaments. À la suite d'une période préliminaire de deux semaines en mode ouvert avec placebo, les patients ont été assignés au hasard selon un rapport 1:1:1 aux groupes de traitement suivants : EMPA à 10 mg/jour, EMPA à 25 mg/jour ou placebo, lesquels étaient administrés en complément du traitement de fond. Le principal critère d'évaluation était la variation du taux d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation depuis le départ de la glycémie à jeun (GJ) et du poids au terme des 24 semaines de traitement. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité incluaient la variation de la tension artérielle par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24, la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide du questionnaire EQ-5D, ainsi que les résultats relatifs à l'innocuité analysés dans le cadre de tests non hiérarchisés.

Les données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques de l'EMPA aux doses de 10 mg ou de 25 mg une fois par jour dans le traitement du DT2 chez des patients dont la glycémie est mal maîtrisée par un traitement de fond composé de metformine seule, de metformine et d'une sulfonylurée ou de metformine et de pioglitazone, sont résumées ci-dessous.

Effacité

Les résultats sont présentés dans l'ordre déterminé par le protocole de la revue.

Mortalité : en tout, quatre patients sont décédés pendant la période de traitement à double insu de 24 semaines (trois dans les groupes recevant l'EMPA à 10 mg ou à 25 mg et un dans le groupe placebo). Ces décès n'ont pas été considérés comme liés aux médicaments à l'étude.

Morbidité associée au diabète : non évaluée dans les études retenues.

Équilibre glycémique : le traitement par l'EMPA à une dose de 10 mg ou de 25 mg une fois par jour est associé à une réduction supérieure et statistiquement significative du taux d'HbA1c comparativement au placebo après 24 semaines de traitement (tableau 1). Les différences entre les groupes de traitement pour ce qui est de la variation du taux d'HbA1c depuis le départ allaient de -0,45 % à -0,60 %, de -0,57 % à -0,64 % et de -0,59 % à -0,64 % pour l'EMPA versus le placebo, lorsque ces traitements ont été ajoutés respectivement à une association de pioglitazone et de metformine, à la metformine en monothérapie ou à une association de sulfonylurée et de metformine. L'EMPA, en complément du traitement de fond, a également été associée à une réduction plus marquée de la GJ (donnée significative sur le plan statistique).

Qualité de vie liée à la santé : le changement du score obtenu au questionnaire EQ-5D a été analysé de manière descriptive et aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les groupes de traitement. La variation depuis le départ du score obtenu au questionnaire EQ-5D était faible et comparable dans l'ensemble des études et des groupes de traitement. Ces résultats indiquent que, chez les patients qui ne maîtrisent pas leur glycémie de manière satisfaisante, l'administration d'EMPA pendant 24 semaines peut procurer un meilleur contrôle de la glycémie et du poids lorsqu'elle est couplée à un traitement de fond composé de metformine seule ou associée à la pioglitazone ou à une sulfonylurée.

Variation du poids corporel : dans les trois études retenues, l'EMPA a été associée à une baisse de poids statistiquement plus importante dans la population étudiée au terme des 24 semaines de traitement. L'ampleur de cette baisse comparativement au placebo allait de 1,63 kg à 2,16 kg, selon la dose d'EMPA et le type de traitement de fond (**Error! Reference source not found.** 1). Les différences entre l'EMPA et le placebo n'ont cependant pas été considérées comme significatives sur le plan clinique.

Variation de la tension artérielle : l'EMPA s'est révélée supérieure au placebo quant à la réduction de la tension artérielle systolique (TAS) en 24 semaines, et ce, dans chacune des trois études. L'ampleur de la réduction comparativement au placebo allait de 2,1 mm Hg à 4,8 mm Hg; valeurs qui n'ont pas été considérées comme significatives d'un point de vue clinique. L'EMPA a également fait preuve d'une efficacité supérieure au placebo sur le plan de la réduction de la tension artérielle diastolique (TAD) en 24 semaines lorsqu'elle était associée à la metformine, avec ou sans pioglitazone, mais pas lorsqu'elle était couplée à la metformine et à une sulfonylurée. Aucune des baisses de la TAD n'a été considérée comme ayant une importance clinique.

Les résultats d'une étude de prolongation (1245.31) indiquent que les améliorations du taux d'HbA1c, du poids, de la TAS et de la TAD qui ont été observées dans le cadre des études de base de 24 semaines se sont maintenues pendant la phase de prolongation de 76 semaines (**Error! Reference source not found.**).

La bioéquivalence entre Synjardy et ses composants (empaglifozine et metformine), coadministrés en comprimés distincts, a été démontrée chez des sujets en bonne santé (**Error! Reference source not found.**).

Les principaux facteurs qui limitent la portée de ces études sont le manque de données concernant les comorbidités liées au diabète (complications microvasculaires ou macrovasculaires), la disparité des caractéristiques initiales des patients entre les groupes de traitement par l'EMPA et le groupe placebo (sexe, proportion de patients ayant des antécédents d'hypertension et temps écoulé depuis le diagnostic initial du DT2). Il se peut que les patients et les chercheurs aient également pu revoir les modifications des paramètres glycémiques, du poids corporel, de la tension artérielle et des effets indésirables, et en discuter. On sait que certains effets des médicaments administrés, tels que la perte de poids ou les effets indésirables touchant l'appareil génito-urinaire, peuvent être associés à l'administration de médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs du SGLT-2. Pour cette raison, il est possible que certains patients (et/ou chercheurs) aient pu présumer de leur assignation au traitement actif. Cependant, dans toutes les études, le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux d'A1c, laquelle représente une mesure objective des effets du traitement et a été déterminée dans un laboratoire central. Par conséquent, si une levée de l'insu a eu lieu, il est peu probable qu'elle ait eu une incidence déterminante sur les résultats de l'analyse primaire des études. Les résultats relatifs aux paramètres d'évaluation n'ayant pas fait l'objet d'une analyse selon une procédure hiérarchisée, tels que la variation de la tension artérielle et les résultats signalés par les patients, doivent être interprétés avec prudence. Il faut également interpréter avec circonspection les résultats des analyses par sous-groupe qui n'ont pas fait d'ajustement sur les comparaisons multiples et comportaient un plus petit nombre de patients.

Les critères stricts d'admissibilité aux études limitent également la généralisation des résultats à la population canadienne. Compte tenu de ces critères, les patients présentant une hyperglycémie non contrôlée ou ceux ayant présenté récemment des effets indésirables touchant l'appareil cardiovasculaire, une insuffisance rénale grave ou un certain nombre d'autres affections étaient exclus des études. Les patients recrutés présentaient un diabète moins sévère (taux d'HbA1c proche de la normale, fonction rénale normale ou légère insuffisance rénale et tension artérielle bien contrôlée). Ces limites ne favorisent donc pas la généralisation des résultats observés à une population plus large de patients diabétiques. Le manque de données sur l'efficacité et l'innocuité à plus long terme (au-delà de six mois) limite également la portée de ces études.

Effets néfastes

De façon générale, la proportion de patients ayant signalé un événement indésirable était équilibrée entre les groupes de l'EMPA et du placebo. Des effets indésirables graves (EIG) et des abandons en raison d'effets indésirables (AEI) ont été rapportés dans de rares cas, et ce, dans l'ensemble des études et des groupes de traitement. Dans les études retenues, à la 24^e semaine, une proportion supérieure de patients a présenté un épisode d'hypoglycémie confirmée et considérée comme un effet indésirable dans les groupes recevant l'EMPA par rapport au groupe du placebo. De rares cas d'insuffisance rénale ont été observés dans les différents groupes de traitement. Les patients traités par l'une ou l'autre des deux doses d'EMPA ont été plus nombreux à signaler une infection génitale au cours des 24 semaines de

traitement que ceux recevant le placebo. Aucune étude n'a rapporté de cas d'acidocétose, ce qui peut s'expliquer par le fait que les patients ayant participé à ces études étaient exposés à un faible risque de présenter ce type d'effets indésirables dans les conditions relativement modérées.

L'innocuité à plus long terme a été analysée dans le cadre d'une étude de prolongation (1245.31) dont les résultats ont montré que la fréquence globale des EI était généralement similaire entre les groupes de traitement après 76 semaines. La fréquence et la gravité des effets indésirables étaient également semblables à celles rapportées lors des études de base.

Place du médicament dans le traitement

Les patients vivant avec le diabète de type 2 peuvent choisir parmi un nombre croissant de médicaments associés à un faible risque d'hypoglycémie et à un risque faible ou réduit de gain pondéral. Les inhibiteurs du SGLT-2 augmentent ce choix en ayant comme avantage supplémentaire de réduire la tension artérielle. Comme d'autres membres de cette classe de médicaments, l'empagliflozine convient bien aux patients hypertendus qui souhaitent éviter la prise de poids et l'hypoglycémie. L'empagliflozine est indiquée comme traitement adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer la maîtrise glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour lesquels la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'une intolérance, et en association avec la metformine, la metformine et une sulfonilurée, la pioglitazone (avec ou sans metformine), l'insuline basale ou l'insuline prandiale (avec ou sans metformine) lorsque la metformine seule ne procure pas un contrôle glycémique satisfaisant. Les mises à jour des lignes directrices de l'ACD recommandent également de prescrire l'empagliflozine en première intention pour prévenir les événements cardiovasculaires en adjonction au traitement standard chez les patients atteints de diabète de type 2 qui présentent un risque cardiovasculaire élevé. La metformine reste cependant la pierre angulaire du traitement pharmacologique du diabète de type 2 et on s'attend à ce que 60 % des personnes à qui on prescrit de l'empagliflozine suivent également un traitement par la metformine. L'association de ces deux médicaments en un seul comprimé devrait permettre de réduire le fardeau associé à la prise de nombreux comprimés et de favoriser l'observance du traitement prescrit. Étant donné qu'il existe déjà des préparations associant la metformine à d'autres inhibiteurs du SGLT-2, on peut présumer que les patients s'attendent à recevoir l'empagliflozine en association avec la metformine.

Conclusion

Aucun ECR de phase 3 n'a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'association d'empagliflozine et de metformine (Synjardy). Cependant, trois ECR internationaux, multicentriques, à double insu et contrôlés par placebo d'une durée de 24 semaines ont satisfait aux critères retenus dans le cadre de cette revue. L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine aux doses de 10 mg ou de 25 mg administrées une fois par jour ont été évaluées chez des patients atteints de DT2 dont la glycémie n'était pas bien contrôlée par un traitement avec la metformine en monothérapie, une bithérapie avec la metformine et une sulfonilurée ou la metformine et la pioglitazone.

Les résultats des trois études donnent à penser que l'empagliflozine administrée une fois par jour à une dose de 10 mg ou de 25 mg est associée à des réductions significatives sur le plan statistique et clinique du taux d'HbA1c et de la GJ par rapport au placebo après 24 semaines de traitement. Aucune des études n'a évalué la morbidité associée au diabète. L'utilisation de l'empagliflozine a également été associée à des réductions non significatives sur le plan clinique du poids et de la tension artérielle, et son effet sur la qualité de la vie mesurée par les patients (à l'aide du questionnaire EQ-5D) était minime. Les données d'efficacité et d'innocuité à plus long terme semblent indiquer que l'effet de l'empagliflozine sur le taux

d'HbA1c, la GJ, le poids et la tension artérielle s'est maintenu jusqu'à la 76^e semaine de traitement. Le profil d'innocuité à la semaine 76 était comparable à celui rapporté dans les études de base. Comme on a noté des disparités entre les caractéristiques initiales des patients des groupes sous empagliflozine et sous placebo, elles pourraient expliquer l'échec des méthodes de répartition aléatoire. Cependant, aucune preuve apparente ou raison clinique majeure n'indique que ces disparités aient pu influencer de façon pertinente sur les résultats cliniques des études primaires. Parmi les autres limites de ces études, on peut citer le manque de données comparatives à long terme sur l'efficacité et l'innocuité et la possibilité limitée de généraliser les résultats obtenus à toute la population de patients canadiens atteints de diabète de type 2. On peut également contester la validité de la méthodologie statistique utilisée pour analyser certains paramètres secondaires.

Les études de bioéquivalence ont établi la bioéquivalence de Synjardy et de ses composants individuels (empagliflozine et metformine) administrés séparément. Les données provenant d'autres ECR non-pivots de phase 3 à double insu indiquent que l'empagliflozine est supérieure au glimépiride sur le plan de l'amélioration de la maîtrise glycémique, de la réduction du poids et de la tension artérielle. L'empagliflozine a aussi fait preuve d'une efficacité supérieure au placebo pour ce qui est de la maîtrise glycémique, de la réduction du poids et du recours à l'insuline chez les patients prenant un traitement de fond composé de metformine et d'insuline.

Les données relatives aux effets indésirables étaient généralement comparables entre les groupes. Des cas isolés d'effets indésirables graves et d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables ont été signalés dans les études retenues. La proportion de patients ayant signalé un épisode d'hypoglycémie et des infections génitales était supérieure dans le groupe de l'empagliflozine. Aucune étude n'a rapporté de cas d'acidocétose diabétique.

SOMMAIRE DU PCEM SUR SYNJARDY

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Paramètre	1245.19			1245.23 _{met}			1245.23 _{met+su}		
	EMPA 10 mg 1 f.p.j. (n = 165)	EMPA 25 mg 1 f.p.j. (n = 168)	PL (n = 165)	EMPA 10 mg 1 f.p.j. (n = 217)	EMPA 25 mg 1 f.p.j. (n = 213)	PL (n = 207)	EMPA 10 mg 1 f.p.j. (n = 226)	EMPA 25 mg 1 f.p.j. (n = 218)	PL (n = 225)
	<i>MET + PIO</i>			<i>MET seule</i>			<i>MET + SU</i>		
Efficacité à la semaine 24									
<i>Mortalité, n</i>									
	0	2	1	0	0	0	1	0	0
<i>Variation du taux d'HbA1c (%)</i>									
Moyenne, départ (E.-T.)	8,1 (0,1)	8,1 (0,1)	8,2 (0,1)	7,9 (0,1)	7,9 (0,1)	7,9 (0,1)	8,1 (0,1)	8,1 (0,1)	8,2 (0,1)
Moyenne, semaine 24 (E.-T.)	7,5 (0,1)	7,4 (0,1)	8,0 (0,1)	7,2 (0,1)	7,1 (0,1)	7,8 (0,1)	7,3 (0,1)	7,3 (0,1)	8,0 (0,1)
Variation moyenne ajustée par rapport au départ ^a (E.-T.)	-0,55 (0,1)	-0,70 (0,1)	-0,11 (0,1)	-0,70 (0,1)	-0,77 (0,1)	-0,13 (0,1)	-0,82 (0,05)	-0,77 (0,05)	-0,17 (0,05)
Comparaison vs PL, moyenne ajustée ^a (IC à 97,5 %), valeur p	-0,45 (-0,69 à -0,21) < 0,0001	-0,60 (-0,83 à -0,36) < 0,0001	s.o.	-0,57 (-0,72 à -0,42) < 0,0001	-0,64 (-0,79 à -0,48) < 0,0001	s.o.	-0,64 (-0,79 à -0,49) < 0,0001	-0,59 (-0,74 à -0,44) < 0,0001	s.o.
<i>Variation de la glycémie à jeun (mmol/L)</i>									
Moyenne, départ	8,3 (É.-T., 2,1)	8,6 (É.-T., 2,1)	8,3 (É.-T., 2,1)	8,6 (E.-T., 0,1)	8,3 (E.-T., 0,1)	8,7 (E.-T., 0,2)	8,4 (E.-T., 0,1)	8,7 (E.-T., 0,1)	8,4 (E.-T., 0,1)
Moyenne, semaine 24	7,5 (É.-T., 2,1)	7,3 (É.-T., 1,6)	9,0 (É.-T., 2,6)	7,4 (E.-T., 0,1)	7,2 (E.-T., 0,1)	8,9 (E.-T., 0,1)	7,1 (E.-T., 2,1)	7,3 (E.-T., 0,1)	8,8 (E.-T., 0,2)
Variation moyenne ajustée par rapport au départ ^a (E.-T.)	-0,89 (0,17)	-1,23 (0,17)	0,57 (0,17)	-1,11 (0,09)	-1,24 (0,10)	0,35 (0,10)	-1,29 (0,11)	-1,29 (0,11)	0,31 (0,11)
Comparaison vs PL, moyenne ajustée ^a (IC à 97,5 %), valeur p	-1,46 (-1,93 à -1,00) < 0,0001	-1,80 (-2,26 à -1,33) < 0,0001	s.o.	-1,47 (-1,74 à -1,20) < 0,0001	-1,59 (-1,86 à -1,32) < 0,0001	s.o.	-1,60 (-1,90 à -1,30) < 0,0001	-1,60 (-1,91 à -1,29) < 0,0001	s.o.
<i>Variation du poids corporel (kg)</i>									
Moyenne, départ	79,4 (É.-T., 19,6)	81,0 (É.-T., 20,3)	79,5 (É.-T., 21,2)	81,6 (E.-T., 1,3)	82,2 (E.-T., 1,3)	79,7 (E.-T., 1,3)	77,1 (E.-T., 1,2)	77,5 (E.-T., 1,3)	76,2 (E.-T., 1,1)
Moyenne, semaine 24	77,7 (É.-T., 19,2)	79,4 (É.-T., 20,0)	79,9 (É.-T., 20,9)	79,5 (E.-T., 1,2)	79,7 (E.-T., 1,3)	79,3 (E.-T., 1,3)	74,9 (E.-T., 1,2)	75,1 (E.-T., 1,3)	75,9 (E.-T., 1,1)
Variation moyenne ajustée par rapport au départ ^a (E.-T.)	-1,71 (0,25)	-1,55 (0,25)	0,45 (0,25)	-2,08 (0,17)	-2,46 (0,17)	-0,45 (0,17)	-2,16 (0,15)	-2,39 (0,16)	-0,39 (0,15)

SOMMAIRE DU PCEM SUR SYNJARDY

Paramètre	1245.19			1245.23 _{met}			1245.23 _{met+su}		
	EMPA 10 mg 1 f.p.j. (n = 165)	EMPA 25 mg 1 f.p.j. (n = 168)	PL (n = 165)	EMPA 10 mg 1 f.p.j. (n = 217)	EMPA 25 mg 1 f.p.j. (n = 213)	PL (n = 207)	EMPA 10 mg 1 f.p.j. (n = 226)	EMPA 25 mg 1 f.p.j. (n = 218)	PL (n = 225)
Comparaison vs PL, moyenne ajustée ^a (IC à 95 %), valeur p	-2,16 (-2,84 à -1,47) < 0,0001	-2,00 (-2,68 à -1,31) < 0,0001	s.o.	-1,63 (-2,17 à -1,08) < 0,0001	-2,01 (-2,56 à -1,46) < 0,0001	s.o.	-1,76 (-2,25 à -1,28) < 0,0001	-1,99 (-2,48 à -1,50) < 0,0001	s.o.
<i>Variation de la tension artérielle systolique (mm Hg)</i>									
Moyenne, départ (E.-T.)	126,5 (1,1)	126,0 (1,1)	125,7 (0,9)	129,6 (1,0)	130,0 (1,0)	128,6 (1,0)	128,7 (0,9)	129,3 (1,0)	128,8 (1,0)
Moyenne, semaine 24 (E.-T.)	123,3 (1,0)	121,9 (1,0)	126,6 (1,2)	125,0 (0,9)	124,6 (1,0)	128,5 (1,0)	124,7 (1,0)	125,7 (0,8)	127,4 (0,9)
Variation moyenne ajustée par rapport au départ ^a (E.-T.)	-3,14 (0,85)	-4,00 (0,84)	0,72 (0,85)	-4,5 (0,7)	-5,2 (0,7)	-0,4 (0,7)	-4,1 (0,7)	-3,5 (0,7)	-1,4 (0,7)
Comparaison vs PL, moyenne ajustée ^a (IC à 97,5 %), valeur p	-3,86 (-6,23 à -1,50) = 0,0014	-4,73 (-7,08 à -2,37) < 0,0001	s.o.	-4,1 (-6,2 à -2,1) < 0,0001	-4,8 (-6,9 à -2,7) < 0,0001	s.o.	-2,7 (-4,6 à -0,8) = 0,0049	-2,1 (-4,0 à -0,2) = 0,0321	s.o.
<i>Variation de la tension artérielle diastolique (mm Hg)</i>									
Moyenne, départ (E.-T.)	77,2 (0,7)	77,2 (0,6)	76,3 (0,7)	79,6 (0,5)	78,4 (0,6)	78,1 (0,6)	78,4 (0,6)	79,0 (0,6)	78,3 (0,6)
Moyenne, semaine 24 (E.-T.)	75,6 (0,6)	74,8 (0,7)	76,8 (0,7)	77,3 (0,5)	76,9 (0,6)	78,4 (0,6)	76,3 (0,6)	76,7 (0,5)	76,6 (0,6)
Variation moyenne ajustée par rapport au départ ^a (E.-T.)	-1,49 (0,51)	-2,21 (0,51)	0,29 (0,51)	-2,0 (0,5)	-1,6 (0,5)	0 (0,5)	-2,1 (0,4)	-2,2 (0,4)	-1,8 (0,4)
Comparaison vs PL, moyenne ajustée ^a (IC à 97,5 %), valeur p	-1,78 (-3,20 à -0,36) = 0,0144	-2,50 (-3,92 à -1,08) = 0,0006	s.o.	-1,9 (-3,3 à -0,6) = 0,0057	-1,6 (-2,9 à -0,2) = 0,0258	s.o.	-0,4 (-1,6 à 0,9) = 0,5566	-0,4 (-1,6 à 0,8) = 0,5343	s.o.
Effets néfastes à la semaine 24									
N	165	168	165	217	214	206	224	217	225
EI, n (%)	111 (67,3)	120 (71,4)	120 (72,7)	124 (57,1)	106 (49,5)	121 (58,7)	152 (67,9)	139 (64,1)	141 (62,7)
EIG, n (%)	7 (4,2)	6 (3,6)	7 (4,2)	7 (3,2)	5 (2,3)	7 (3,4)	11 (4,9)	1 (0,5)	14 (6,2)
AEI, n (%)	2 (1,2)	5 (3,0)	4 (2,4)	2 (0,9)	5 (2,3)	7 (3,4)	6 (2,7)	7 (3,2)	8 (3,6)

AEI = abandon du traitement pour cause d'effets indésirables; É.-T. = écart-type; EI = effet indésirable; EIG = effet indésirable grave; EMPA = empagliflozine; E.-T. = erreur type; IC = intervalle de confiance; MET = metformine; PIO = pioglitazone; PL = placebo; s.o. = sans objet; SU = sulfonurée; 1 f.p.j. = une fois par jour.

^a Les analyses statistiques ont utilisé un modèle ANCOVA. Les modèles sont décrits en détail dans les tableaux respectifs de la Section 3.6, Efficacité.