

Perles cliniques en diabète

Carl-Hugo Lachance, MD, FRCP (C)
Spécialiste en médecine interne
CHU de Québec
Hôpital Saint-François d'Assise
21 novembre 2015

Divulgation de conflits d'intérêt

Je reçois des honoraires de compagnies pharmaceutiques

- Comme conférencier et consultant
 - AstraZeneca
 - Boehringer-Lilly
 - Janssen
 - Merck
 - NovoNordisk
 - Sanofi

Avertissement

- L'usage hors indication de médicament sera discuté lors de la conférence
- Des stratégies de remboursement seront discutées lors de la conférence

**Le remboursement est un art qui se maîtrise...
mais
qui se complexifie en diabète de type 2**

Objectifs

- Se sensibiliser au syndrome d'ultra-résistance à l'insuline et à la place des nouvelles thérapies (GLP-1, iSGLT-2);
- Apprendre comment introduire une stratégie d'intensification d'insuline contemporaine;
- Discuter des aspects pratiques des nouveaux agents anti-diabétiques (sélection des patients, remboursement)

Objectifs

- **Se sensibiliser au syndrome d'ultra-résistance à l'insuline et à la place des nouvelles thérapies (GLP-1, iSGLT-2);**
- Apprendre comment introduire une stratégie d'intensification d'insuline contemporaine;
- Discuter des aspects pratiques des nouveaux agents anti-diabétiques (sélection des patients, remboursement)

Quelques analogues du GLP-1 disponibles ou en développement dans le monde

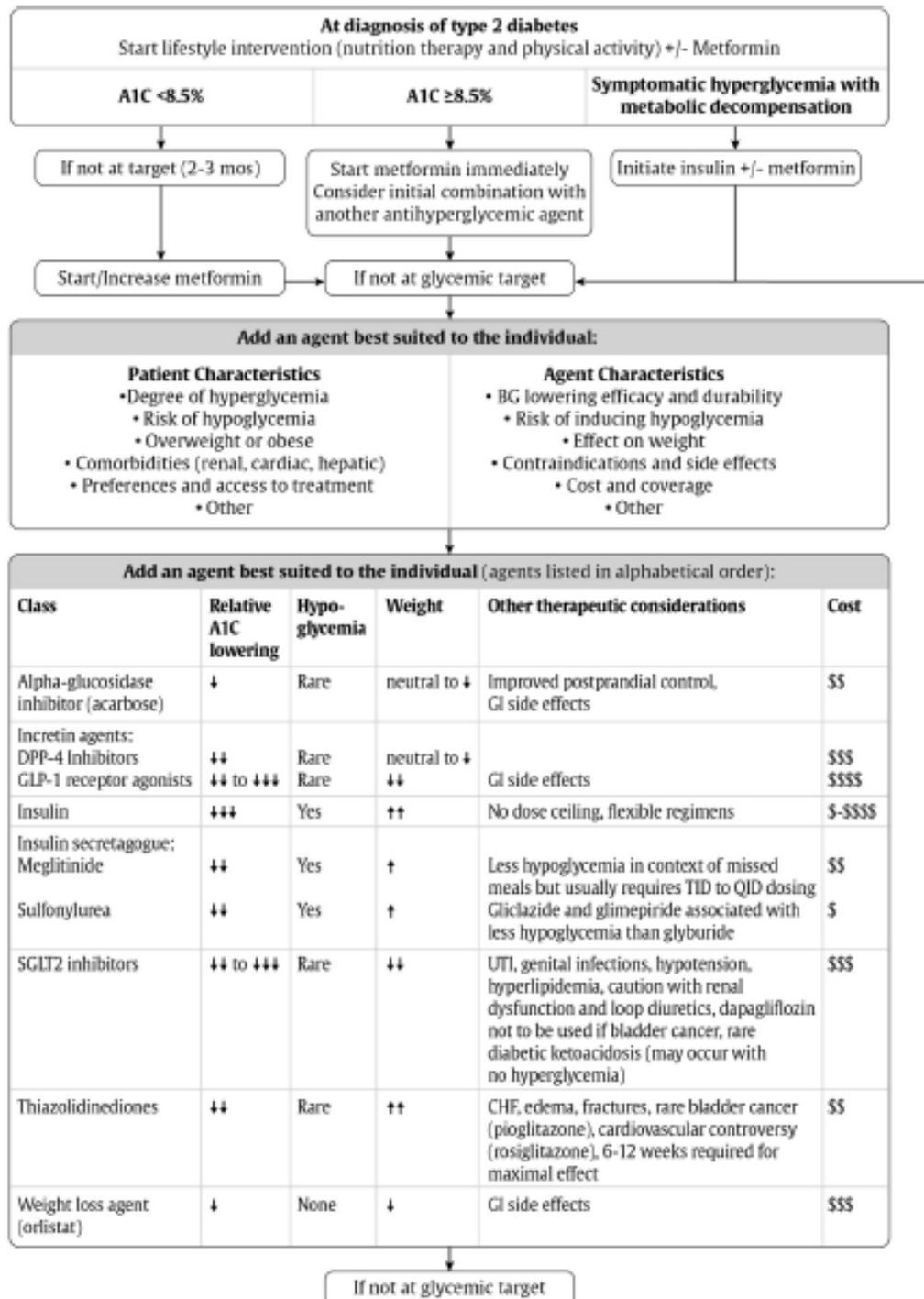
| Agent | Compagnie pharmaceutique | Caractéristiques |
|-----------------------------|--------------------------|---|
| Exenatide (Byetta) | AstraZeneca | Dérivé de la salive du monstre Gila Incrétino-mimétique Disponible au Canada |
| Exenatide LAR (Bydureon) | AstraZeneca | Forme une fois/semaine Polymère microsphère Disponible aux Etats-Unis, Europe, autres |
| Liraglutide (Victoza) | NovoNordisk | GLP-1 avec acylation Une fois/jour Disponible au Canada |
| Lixisenatide (Lyxumia) | Sanofi-Aventis | Ajout 6 Lysines à la chaîne terminale Une fois/jour Disponible en Europe |
| Albiglutide (Tanzeum) | GSK | Complexe GLP-1-albumine Une fois/semaine Approuvé aux Etats-Unis |
| Dulaglutide (Trulicity) | Lilly | GLP-1 lié à fragment Fc de IgG4 Une fois/semaine Approuvé aux Etats-Unis |
| Semaglutide NN9535 | NovoNordisk | Analogue une fois/semaine Phase 3 en cours |

Quelques analogues du GLP-1 disponibles ou en développement dans le monde

| Agent | Compagnie pharmaceutique | Caractéristiques |
|-----------------------------|--------------------------|---|
| Exenatide (Byetta) | AstraZeneca | Dérivé de la salive du monstre Gila Incrétino-mimétique Disponible au Canada |
| Exenatide LAR (Bydureon) | AstraZeneca | Forme une fois/semaine Polymère microsphère Disponible aux Etats-Unis, Europe, autres Approbation canadienne Q4 2015 |
| Liraglutide (Victoza) | NovoNordisk | GLP-1 avec acylation Une fois/jour Disponible au Canada |
| Lixisenatide (Lyxumia) | Sanofi-Aventis | Ajout 6 Lysines à la chaîne terminale Une fois/jour Disponible en Europe |
| Albiglutide (Tanzeum) | GSK | Complexe GLP-1-albumine Une fois/semaine Approuvé aux Etats-Unis |
| Dulaglutide (Trulicity) | Lilly | GLP-1 lié à fragment Fc de IgG4 Une fois/semaine Approuvé aux Etats-Unis Approbation canadienne Q4 2015 |
| Semaglutide NN9535 | NovoNordisk | Analogue une fois/semaine Phase 3 en cours |

Le spectre mondial des iSGLT-2

| Médicament | Compagnie Inhibiteur SGLT-2 | Statut |
|---|-----------------------------|--|
| Canagliflozine (Invokana) | Janssen | Approuvé Etats-Unis, Europe... Approbation Canada juin 2014 |
| Dapagliflozine (Forxiga) | AstraZeneca | Approuvé en Europe, aux Etats-Unis... Approbation canadienne jan 2015 |
| Empagliflozine (Jardiance) | Boehringer-Ingelheim/Lilly | Approuvé agence européenne Approbation Etats-Unis 2014 Approbation canadienne 7/2015 |
| Ertugliflozine | Merck | Phase 3 |
| Ipragliflozine ASP-1941 | Astellas-Kotubuki | Approuvé au Japon |
| Tofogliflozine CSG452 | Chugai pharmaceutique | Approuvé au Japon |
| Luseogliflozine TS-071 | Taisho pharmaceutique | Approuvé au Japon |
| Sotagliflozine (Double inhibiteur SGLT-1/SGLT-2) | Lexicon pharmaceutique | Phase 3 |



L
I
F
E
S
T
Y
L
E

Empa-Reg Outcome: ↓ mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toute cause précocément sous Empagliflozine

Mortalité cardiovasculaire

- Baisse 32% à 3 ans

Mortalité toute cause

- Baisse 38% à 3 ans

Sélection de la classe selon le patient

| | iSGLT-2 | Analogue GLP-1 |
|---------------------|--|---|
| Efficacité attendue | Baisse HbA1c 0,5-1% Meilleur que iDPP-4 plus le contrôle se détériore (HbA1c>7,5-8%) Perte de poids 2-4 kg | Baisse HbA1c 1-1-5% Meilleur que iDPP-4 peu importe HbA1c Perte de poids 2-4 kg |
| Meilleur candidat | Obèse HTA non contrôlée Jeune diabétique Diabétique à haut risque cardiovasculaire d'âge moyen-élevé Fonction rénale normale | Obèse IMC>30 (RAMQ) Jeune diabétique DFG>30-50 cc/minute (monographie) |
| Candidat acceptable | HbA1c<7,5% Fonction rénale limite (45-60 cc/minute) pour poursuite | Peu importe HbA1c (équivalent à l'insuline basale) |
| Piètre candidat | TA normale-basse sous thérapie Age>75 DFG<45 cc/minute et moins??-bénéfice dans EmpaReg (30-60 cc/minute) Mycoses récidivantes Hygiène négligée Non compliant pour le suivi DT1/diabète auto-immun (acidocétose) | Maladie digestive (nausées), pancréatite Refus injection IMC<30 (RAMQ) Agé (remboursement/E2) Financier |

Schernthanaer, Diabetes care 2013; 36: 2508-251; Nauck, Drug design,development ant therapy 2014; 8: 1335-1380
Zinman et Al, NEJM 2015, en ligne 17 septembre; monographie canadienne Empa, Cana et Dapagliflozine

Cas 1

- Homme, 35 A, assurance RAMQ
- Rencontré lors d'une fracture de cheville accidentelle
- Diabète depuis l'âge de 26 ans
- IMC à 40; 130 kg
- Diabète mal contrôlé (HbA1c=8,4%) sous insuline haute dose; GAJ +/-8-10; glycémies postprandiales +/-12 mmol/L
 - Insuline Glargine 100 unités HS
 - Insuline Lispro 50 unités TID
 - Metformine non tolérée

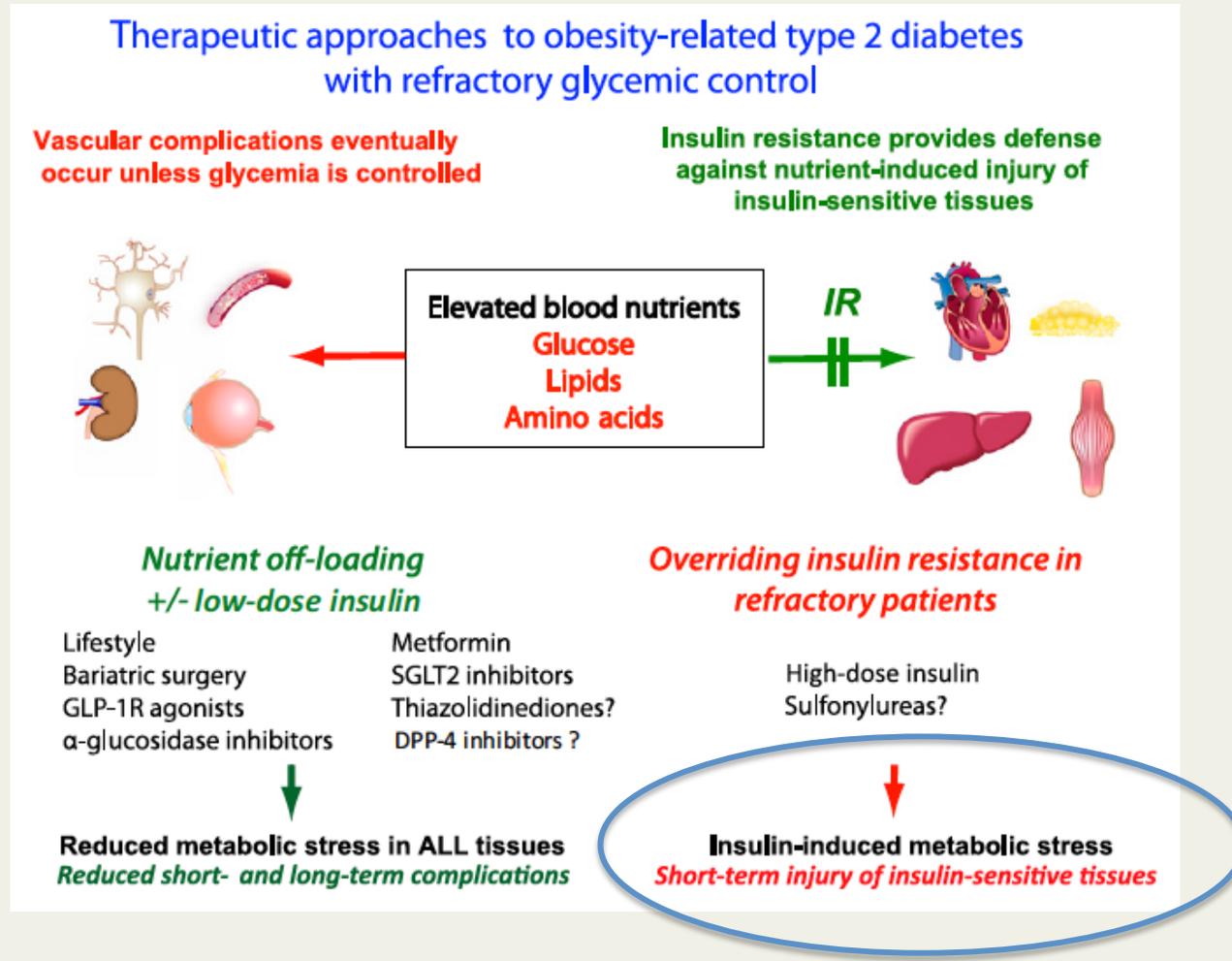
Quelques considérations en syndrome d'ultra-résistance

- Maladie d'adulte de jeune âge ou d'âge moyen
- Définition:
 - >200 unités par jour d'insuline ou >2 U/Kg
- En augmentation avec l'épidémie d'obésité
- Etude low volume:
 - 20% des patients >80 unités/jour d'insuline basale
 - 1% avec >160 unités

Prise en charge du syndrome d'ultra-résistance

- Objectifs réalistes
 - HbA1c individualisée
 - Perte de poids
- Diète/exercice-revoir nutritionniste
- Revoir sites d'injection-lipodystrophie
- Diviser l'insuline en 2 sites si > 50 unités par injection
- Association d'agents
 - Peu étudiée
 - Usage hors indication la norme
 - Meilleure association inconnue

Sécurité de l'insuline à haute dose peu étudiée... stress métabolique induit par l'insuline?



Indications canadiennes des aGLP-1

| Agent | Liraglutide (Victoza) | Exenatide (Byetta) | Exenatide LAR (Bydureon) | Dulaglutide (Trulicity) |
|---|--|---|--|---|
| En monothérapie, si la Metformine est inappropriée dû à des contre-indications ou une intolérance | | | |  |
| En association avec la Metformine, si le contrôle glycémique n'est pas aux cibles (bithérapie) |  |  |  |  |
| En association avec la Sulfonylurée, si le contrôle glycémique n'est pas aux cibles (bithérapie) | |  |  | |
| En association avec la Metformine et une Sulfonylurée, si le contrôle glycémique n'est pas aux cibles (trithérapie) |  |  |  |  |
| En association avec l'insuline Glargine, avec ou sans Metformine, si le contrôle n'est pas aux cibles | |  | | |
| En association avec la Metformine et une insuline basale, quand le régime alimentaire et l'exercice plus une bithérapie à base de Victoza et la Metformine n'ont pas contrôlés adéquatement la glycémie |  | | | |
| En association avec les insulines prandiales, si la diète et l'exercice et l'insuline basale ou basale-bolus avec ou sans agents oraux n'amène pas à la cible | | | |  |

Rationnelle à associer l'insuline aux analogues du GLP-1 (ou vice-versa)

- Impact sur les glycémies à jeûn
 - GLP-1 longue action
 - En ajout à la prandiale sans basale (Dulaglutide)?
- Cibler les glycémies post-prandiales
 - ↓vidange gastrique (GLP-1 courte action surtout)
- Impact sur l'hyperglucagonémie du diabétique
 - Amélioration du contrôle glycémique
 - Réponse contre-régulatrice à l'hypoglycémie
- ↓doses d'insuline
- Perte de poids

L'Étude Lira-MDI

- Première étude randomisée contrôlée avec Liraglutide en ajout à l'insulinothérapie intensive
- N=122
- Suivi 6 mois
- Baisse HbA1c de 1,1% (comparé au placebo)
 - HbA1c de départ 9,0%
- Perte 3,8 kg par rapport au placebo
- Baisse des doses d'insuline de 16 unités (départ 105 unités)
- Amélioration variabilité glycémique, qualité de vie

Indications canadiennes

Canagliflozine
(Invokana)

Dapagliflozine
(Forxiga)

Empagliflozine
(Jardiance)

Traitement d'appoint aux habitudes de vie chez les diabétiques non aux cibles chez qui la Metformine est inappropriée (contre-indiquée ou non tolérée) (monothérapie)



En association avec la metformine en vue d'améliorer le contrôle (bithérapie)



En association avec une sulfonylurée lorsque les habitudes de vie et la sulfonylurée n'atteignent pas un équilibre glycémique adéquat (bithérapie)



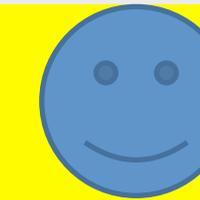
En association avec la metformine et une sulfonylurée pour améliorer le contrôle lorsqu'il est inadéquat (trithérapie)



En association avec la pioglitazone avec Metformine



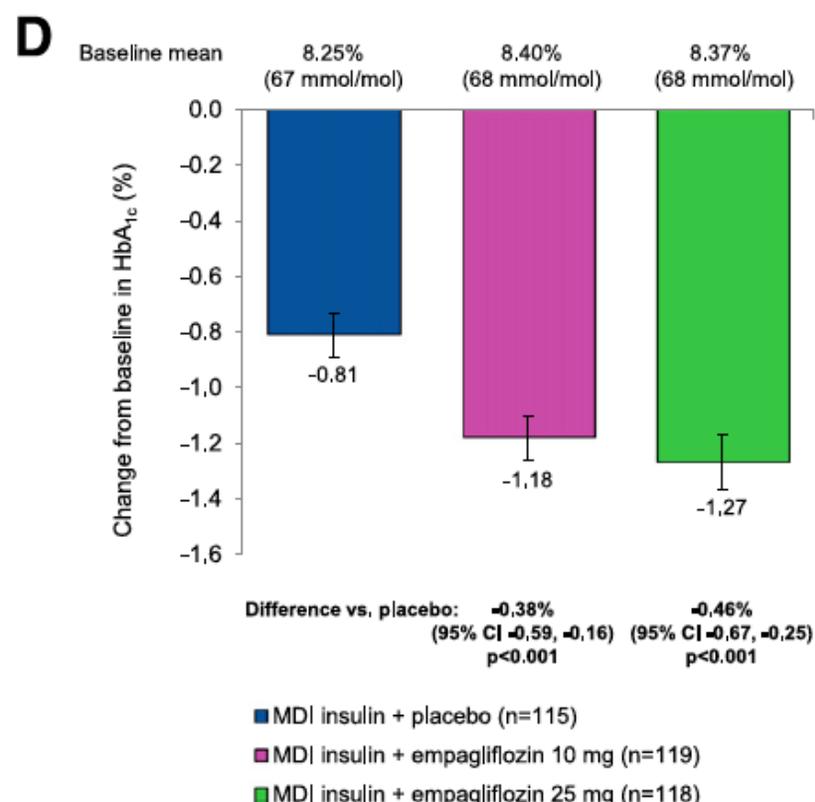
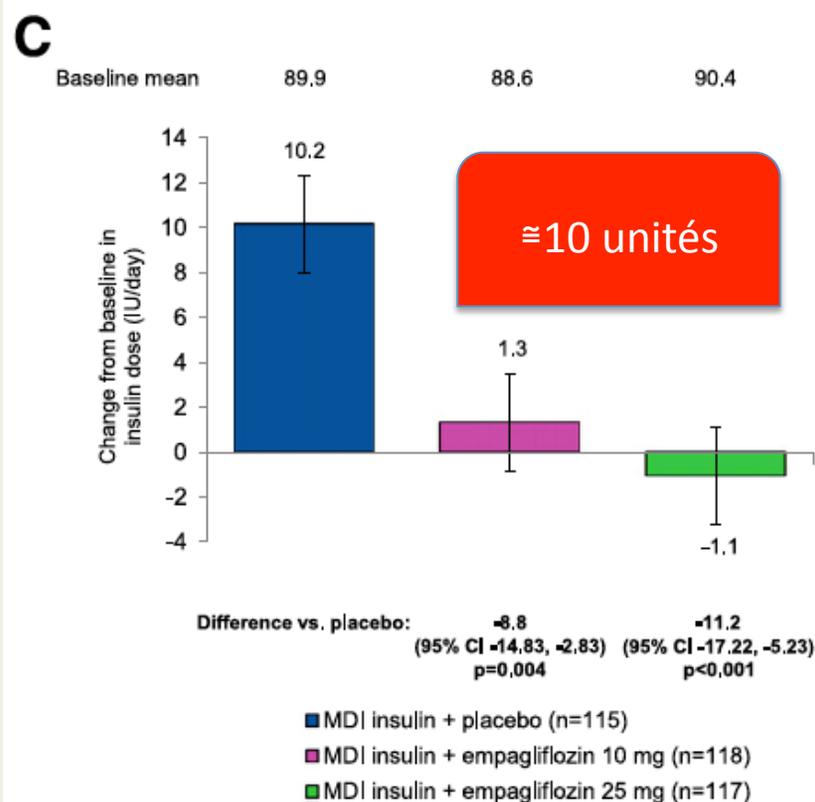
En association avec l'insuline avec ou sans Metformine



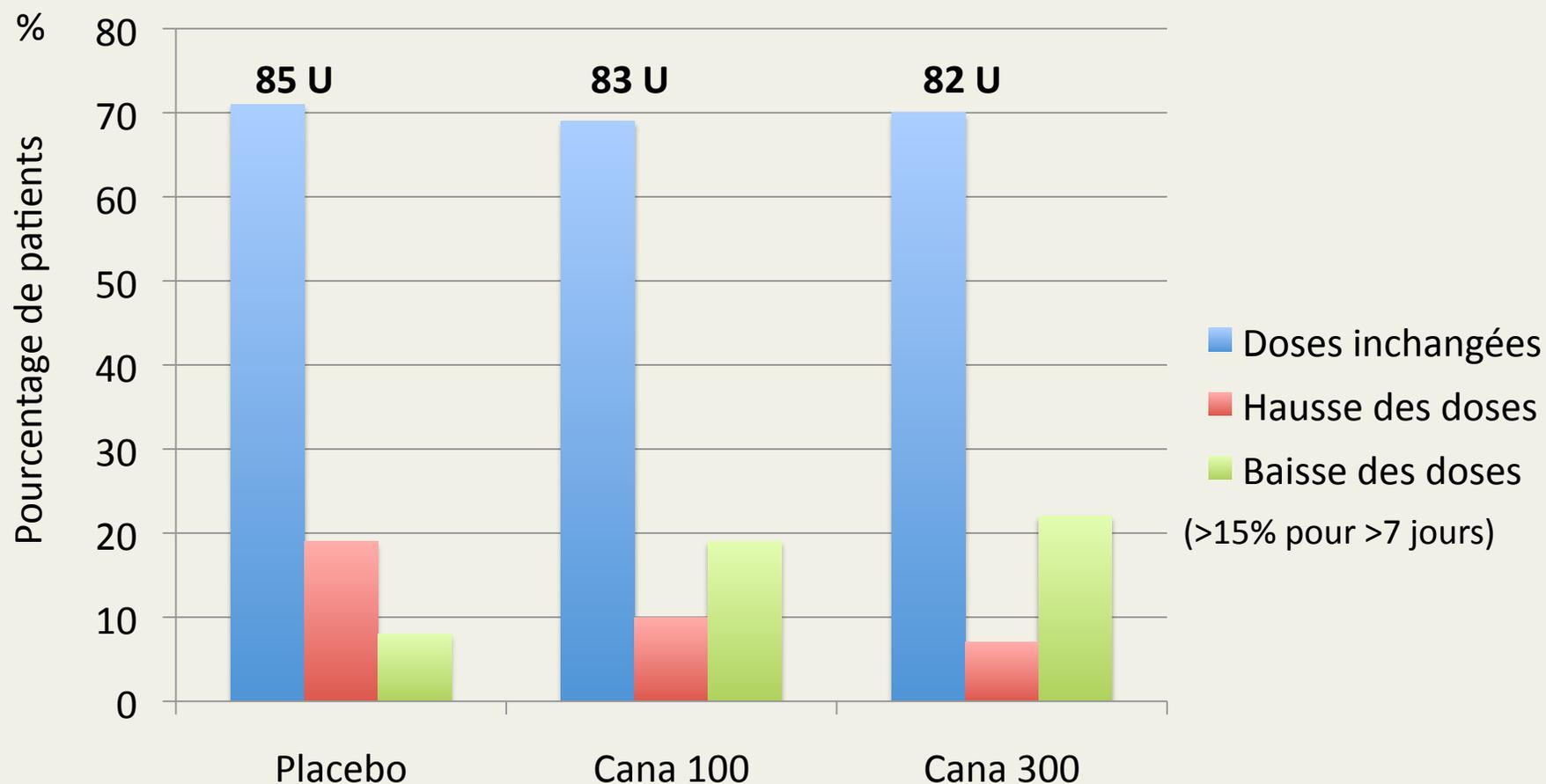
Rationnelle à utiliser l'inhibiteur SGLT-2 avec l'insuline

- Mécanisme indépendant de l'insuline
- Baisse rapide de l'insulinémie et de la glucotoxicité
- Perte de poids
- Bénéfices cardiovasculaires maintenant (Empa-Reg outcome=50% à l'insuline)

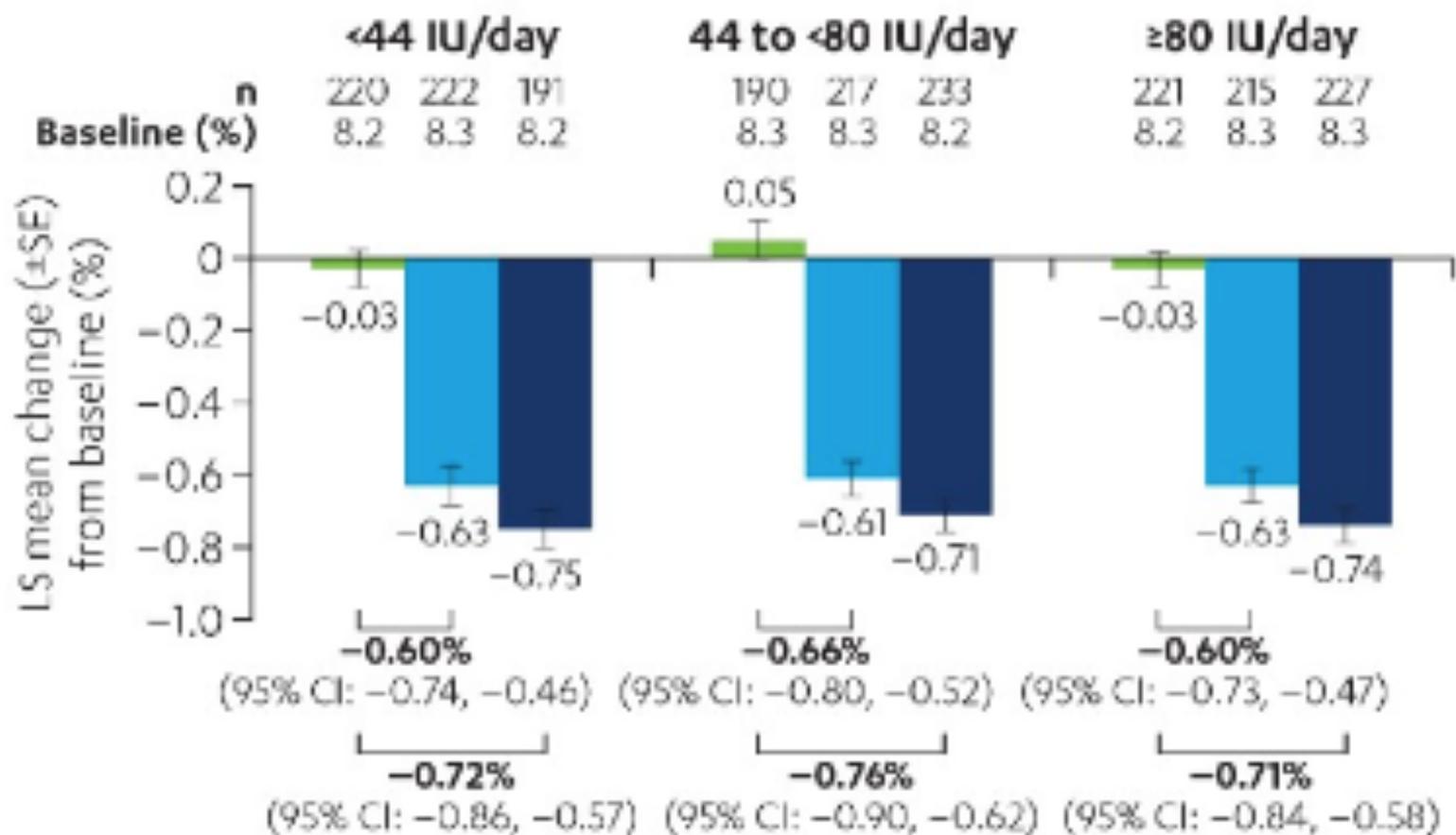
Changement des doses d'insuline et efficacité sous Empagliflozine à 1 an



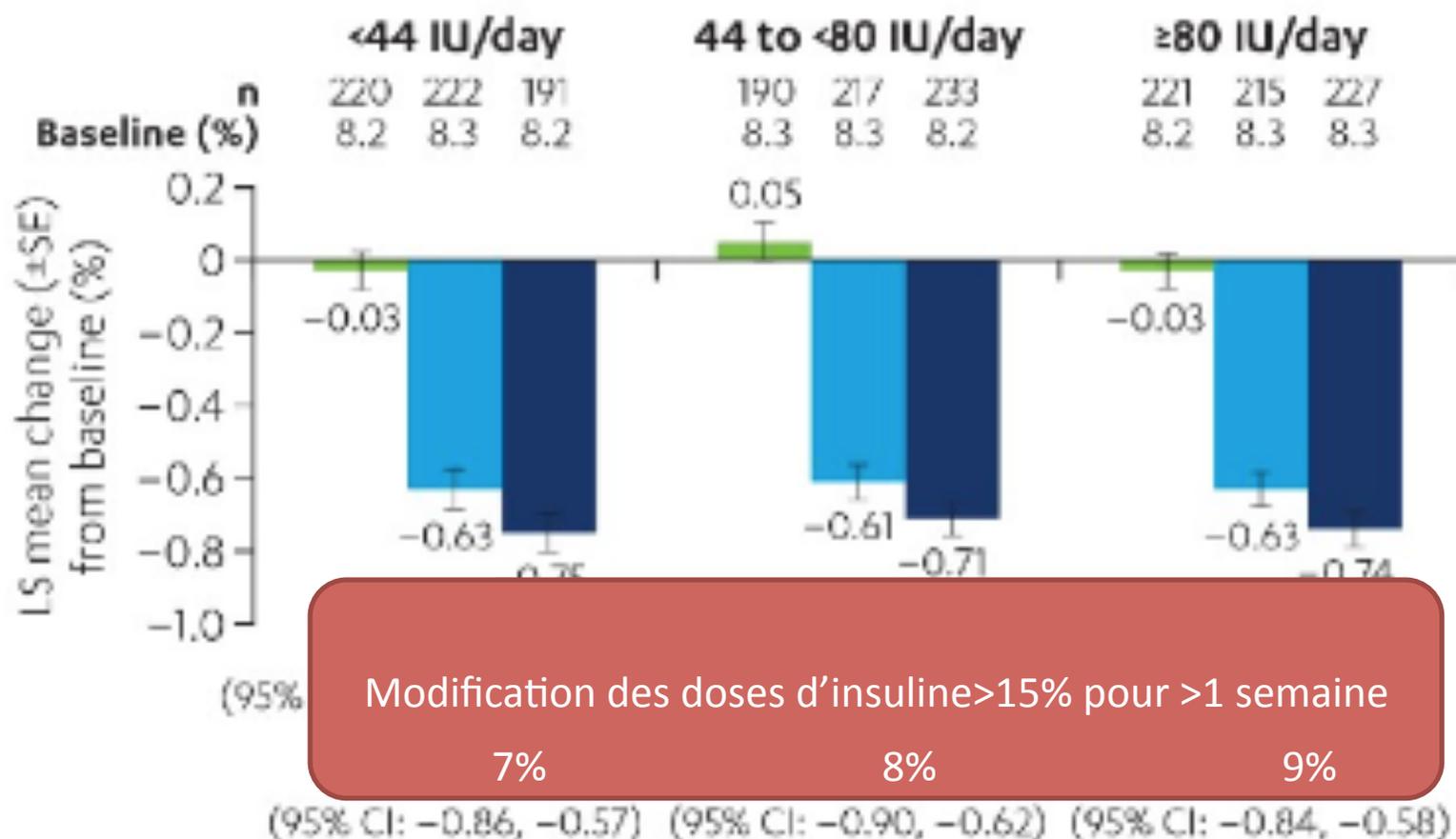
Impact de la Canagliflozine sur les doses d'insuline entre 18 et 52 semaines dans Canvas



Baisse de HbA1c en fonction des tertiles de doses d'insuline dans Canvas



Baisse de HbA1c en fonction des tertiles de doses d'insuline dans Canvas



Guide pratique d'ajustement des doses d'insuline sous thérapie: mon opinion

| HbA1c | Exenatide | Liraglutide | iSGLT-2 |
|-------|------------------------|---------------------------------------|---------|
| >8,0 | - | - | - |
| 7-8 | 10% (4B) 20% (Buse) | 25% basale et prandiale (Lane) | 15-20% |
| <7,0 | 10% (4B) 20% (Buse) | 50% prandiale 25% basale (Lane) | 15-20% |

Rosenstock, Diabetes care 2014; 37: 1815-1823; Lane, Diabetes obesity and metabolism 2014; doi:10.1111/dom.12286; Diamant, Diabetes care 2014, en ligne 10 juillet; Buse, Annals of internal medicine 2011; 154: 1-10; Neal, IDF 2013; Wilding, ADA 2012; Hansen L, et al. ADA 2015 Poster 1279-P

DM hautes doses insuline
(IMC>30)

Sous Metformine

Sans Metformine

Implique l'échec
précédent de
Sulfonylurée

Echec iDPP-4 3 mois

Echec Sulfonylurée

Introduire mini-dose de
Metformine et suivre
algorithme de Metformine

Glumetza en patient
d'exception (intolérance
digestive à Metformine)

Essai Liraglutide (haute
dose?)

Essai iSGLT-2

Si échec, essai iSGLT-2

Si échec, essai TZD

Si échec, essai iDPP-4

Si échec, essai TZD

Si échec, essai Liraglutide
(haute dose?)

Si échec, insuline
ultraconcentrée

Si échec, insuline
ultraconcentrée

DM hautes doses insuline
(IMC>30)

Sous Metformine

Sans Metformine

Echec iDPP-4 3 mois

Echec Sulfonylurée

Introduire mini-dose de
Metformine et suivre
algorithme de Metformine

Glumetza en patient
d'exception (intolérance
digestive à Metformine)

Implique l'échec
précédent de
Sulfonylurée

Essai Liraglutide (haute
dose?)

Essai iSGLT-2

Si échec, essai iSGLT-2

Si échec, essai TZD

Si échec, essai iDPP-4

Si échec, essai TZD

Si échec, essai Liraglutide
(haute dose?)

Si échec, insuline
ultraconcentrée

Si échec, insuline
ultraconcentrée

Evolution du cas 1

- Sites d'injection revus
- Lantus divisée en 2 sites (50 unités par site)
- Metformine 250 mg BID tolérée (pas 500 BID)
- Inhibiteur de la DPP-4 prescrit en vue d'un échec probable à 3 mois et du remboursement visé du GLP-1 (HbA1c au départ et à 3 mois)

Codes des inhibiteurs de la DPP-4

| Code | Agent | Indication pour le traitement des diabétiques de type 2 |
|-------|---|---|
| EN148 | Saxagliptine (Onglyza), Alogliptine (Nesina), Sitagliptine (Januvia) | En association avec la Metformine, lorsque la sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN149 | Saxagliptine (Onglyza), Alogliptine (Nesina) | En association avec la sulfonylurée, lorsque la Metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN150 | Janumet (Sitagliptine/Metformine) Komboglyze (Saxagliptine/Metformine) Jentaduetto (Linagliptine/Metformine) Kazano (Alogliptine/Metformine) | Dose quotidienne stable de Metformine pour au moins 3 mois et sulfonylurée contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN167 | Alogliptine (Nesina), Sitagliptine (Januvia) | En monothérapie lorsque la Metformine et une sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérées |

Remboursement de Liraglutide: médicament d'exception

- Formulaire en ligne/papier
- Diabète de type 2
- En association avec la Metformine
- IMC>30
- Essai d'un inhibiteur de la DPP-4
 - Inefficacité
 - Intolérance
 - Contre-indication

Renouvellement de médicament d'exception: Liraglutide

- A l'intérieur de 1 an de l'acceptation initiale:
 - Baisse HbA1c de 0,5% ou plus
 - Atteinte de la cible de 7%

3 - Médicament visé par la demande

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|------------------|----------------------------|----|--|----|-------|------|------|--|-------|------|------|
| NOM DU MÉDICAMENT LIRAGLUTIDE | FORME PHARMACEUTIQUE INJ | TENEUR 6MG/ML | POSOLOGIE 1,8 MG SC DIE | | | | | | | | | | |
| DURÉE PRÉVUE DU TRAITEMENT | | | | | | | | | | | | | |
| DU | ANNEE 2 0 1 4 | MOIS 1 0 | JOUR 0 1 | AU | <input checked="" type="checkbox"/> INDÉTERMINÉE | OU | ANNEE | MOIS | JOUR | Si la personne assurée est hospitalisée, indiquez la date prévue de son congé. | ANNEE | MOIS | JOUR |
| Type de demande | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Demande initiale Complétez les sections 4- 6- 7 | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Demande de poursuite du traitement Complétez les sections 5- 6- 7 | | | | | | | | | | | | | |

4 - Renseignements cliniques - Demande initiale

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Diagnostic | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Diabète de type 2 | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Autre. Précisez : _____ | | | | | | | | | | | | | |
| Indication thérapeutique | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Contrôle glycémique inadéquat | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Autre. Précisez : _____ | | | | | | | | | | | | | |
| Administration du liraglutide | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> En association avec la metformine | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Autrement. Précisez : _____ | | | | | | | | | | | | | |
| Indice de masse corporelle (IMC) | | | | | | | | | | | | | |
| IMC : <u>40</u> kg/m ² OU Poids : _____ | | | | | | | | | | | | | |
| Taille : _____ | | | | | | | | | | | | | |
| Résumé des essais antérieurs ou contre-indications ▶ Au besoin, référez à l'indication reconnue pour le paiement (Liste de médicaments) | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Inefficacité <input type="checkbox"/> Intolérance <input type="checkbox"/> Contre-indication <input type="checkbox"/> Autre | | | | | | | | | | | | | |
| Inhibiteur de la DPP4 | | | | | | | | | | | | | |
| Nom : <u>XYZ</u> | | | | | | | | | | | | | |
| Précisez : <u>HBA1C 8.4 MALGRÉ 3 MOIS DE TRAITEMENT</u> | | | | | | | | | | | | | |
| du _____ | | | | | | | | | | | | | |
| au _____ | | | | | | | | | | | | | |

Assurez-vous que toutes les sections requises du formulaire ont été dûment complétées et que celui-ci est signé avant de le retourner.

5 - Renseignements cliniques - Poursuite du traitement

Effet clinique bénéfique observé

Date de début du traitement ►

| ANNEE | MOIS | JOUR |
|-------|------|------|
| | | |

- Diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) d'au moins 0,5%
- Atteinte de la valeur cible d'HbA1c de 7% ou moins
- Autre. Précisez : _____

6 - Renseignements complémentaires (facultatifs)

Large empty text area for additional information.

Assurez-vous que toutes les sections requises du formulaire ont été dûment complétées et que celui-ci est signé avant de le retourner.

7 - Signature du prescripteur autorisé

Je certifie que les renseignements fournis dans cette demande sont exacts.

| | |
|--|-----------------|
| | DATE |
| | ANNEE MOIS JOUR |
| | |

Le présent formulaire respecte la liberté du médecin de prescrire le médicament visé par la demande ainsi que celle du pharmacien d'exécuter l'ordonnance, et ne vise que l'obtention de renseignements relatifs aux indications reconnues pour le paiement.

Retourner le présent formulaire

- par télécopieur à Québec : **418 646-5653**
ailleurs au Québec, sans frais : **1 866 312-3858**
- par courrier : Régie de l'assurance maladie du Québec
Expertise professionnelle (pharmacie) Q040
Case postale 6600
Québec (Québec) G1K 7T3

Evolution du cas

- Insuline non diminué à l'ajout de Liraglutide
 - Glycémies élevées
- Baisse HbA1c 8,4 à 7,5% à 4 mois mais réaugmentation à 6 mois à 8%
- Dose d'insuline inchangée au suivi par rapport au départ
- Perte 5 kg

DM hautes doses insuline
(IMC>30)

Sous Metformine

Sans Metformine

Echec iDPP-4 3 mois

Echec Sulfonylurée

Introduire mini-dose de
Metformine et suivre
algorithme de Metformine

Implique l'échec
précédent de
Sulfonylurée

Essai Liraglutide (haute
dose?)

Essai iSGLT-2

Si échec, essai iSGLT-2

Si échec, essai TZD

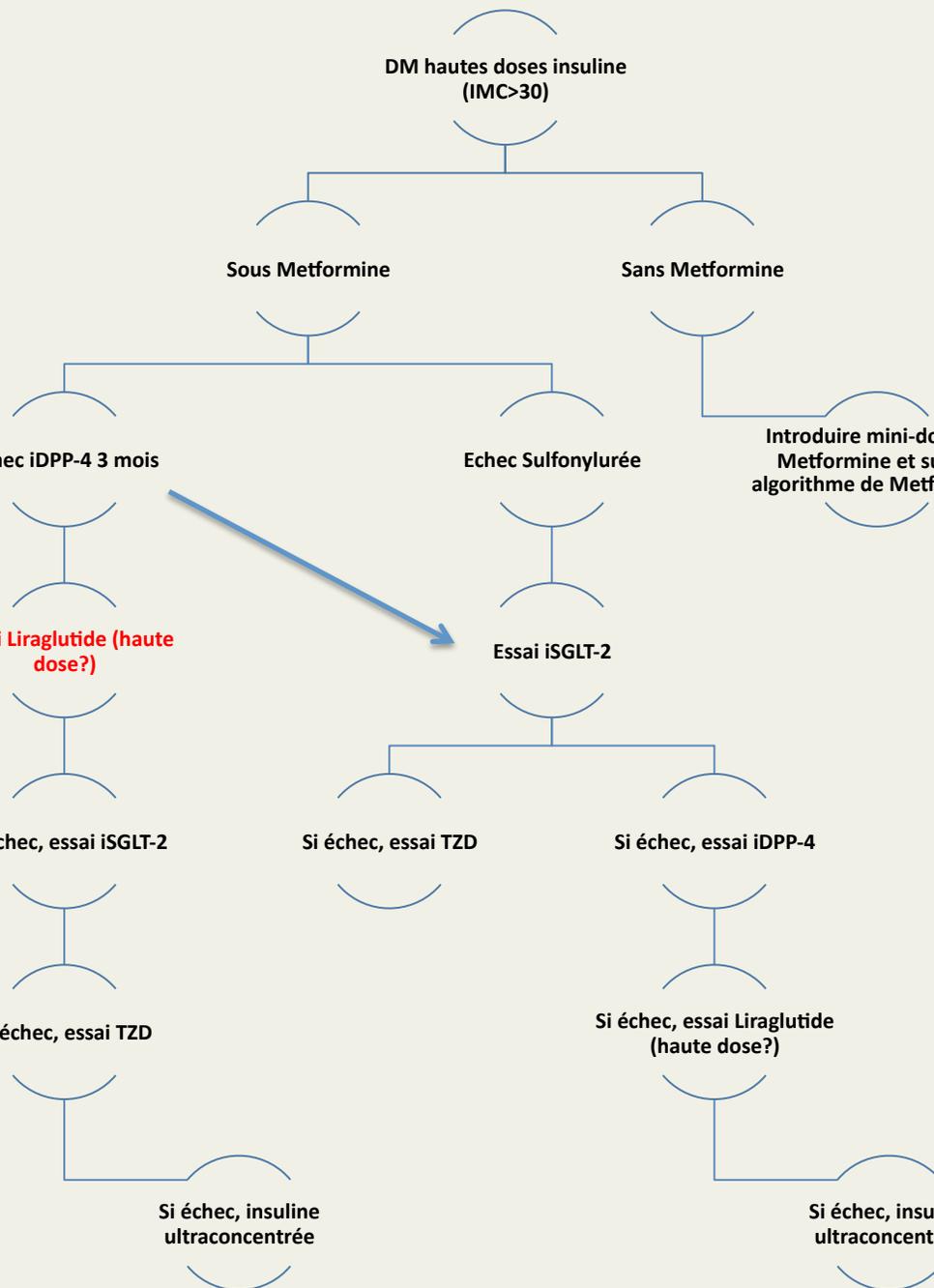
Si échec, essai iDPP-4

Si échec, essai TZD

Si échec, essai Liraglutide
(haute dose?)

Si échec, insuline
ultraconcentrée

Si échec, insuline
ultraconcentrée



Impact supplémentaire à titrer l'analogue GLP-1 pour la perte de poids chez le diabétique: l'étude Scale Liraglutide 3 mg (Saxenda)

| Résultats à 56 semaines | Placebo | Liraglutide 1,8 mg/jour | Liraglutide 3 mg/jour |
|--------------------------------------|---------|-------------------------|-----------------------|
| Baisse HbA1c | -0,38% | -1,13% | -1,36% |
| Pourcentage à la cible de HbA1c | 22,9 | 69,6 | 72,3 |
| Perte de poids (% du poids corporel) | -2 | -4,6 | -5,9 |
| % avec perte >5% du poids corporel | 12,7 | 35 | 49,9 |
| % avec perte >10% du poids corporel | 3,8 | 13,3 | 22,1 |

Indications canadiennes: Saxenda

- Saxenda est approuvé en traitement d'appoint au régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme, chez les adultes ayant un IMC initial:
 - De 30 kg/m² ou plus (obésité)
 - De 27 kg/m² ou plus (surplus de poids) en présence d'une maladie associée à l'excès de poids (diabète 2, dyslipidémie, HTA), et après l'échec d'une intervention de gestion du poids

Indications canadiennes: Saxenda

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SAXENDA[®] (liraglutide) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- 30 kg/m² ou plus (obésité) ou
- 27 kg/m² ou plus (excès de poids) en présence d'au moins une maladie liée au poids (comme l'hypertension, le diabète de type 2 ou la dyslipidémie) et après l'échec d'une intervention de gestion du poids.

Remboursement des autres agonistes du GLP-1

- Liraglutide 3 mg (Saxenda)
 - Assurance privé seulement (\approx 11 dollars par jour)
 - Payé par environ 20% des assureurs privés en octobre
 - Ne vaut probablement pas la peine de tenter le patient d'exception...
- Exenatide (Byetta), Exenatide LAR (Bydureon), Dulaglutide (Trulicity)
 - Patient d'exception
 - Attente Q1 2016 (février?) pour GLP-1 1 fois/semaine
 - Assurances privées

DM hautes doses insuline
(IMC>30)

Sous Metformine

Sans Metformine

Implique l'échec
précédent de
Sulfonylurée

Echec iDPP-4 3 mois

Echec Sulfonylurée

Introduire mini-dose de
Metformine et suivre
algorithme de Metformine

Essai Liraglutide (haute
dose?)

Essai iSGLT-2

Si échec, essai iSGLT-2

Si échec, essai TZD

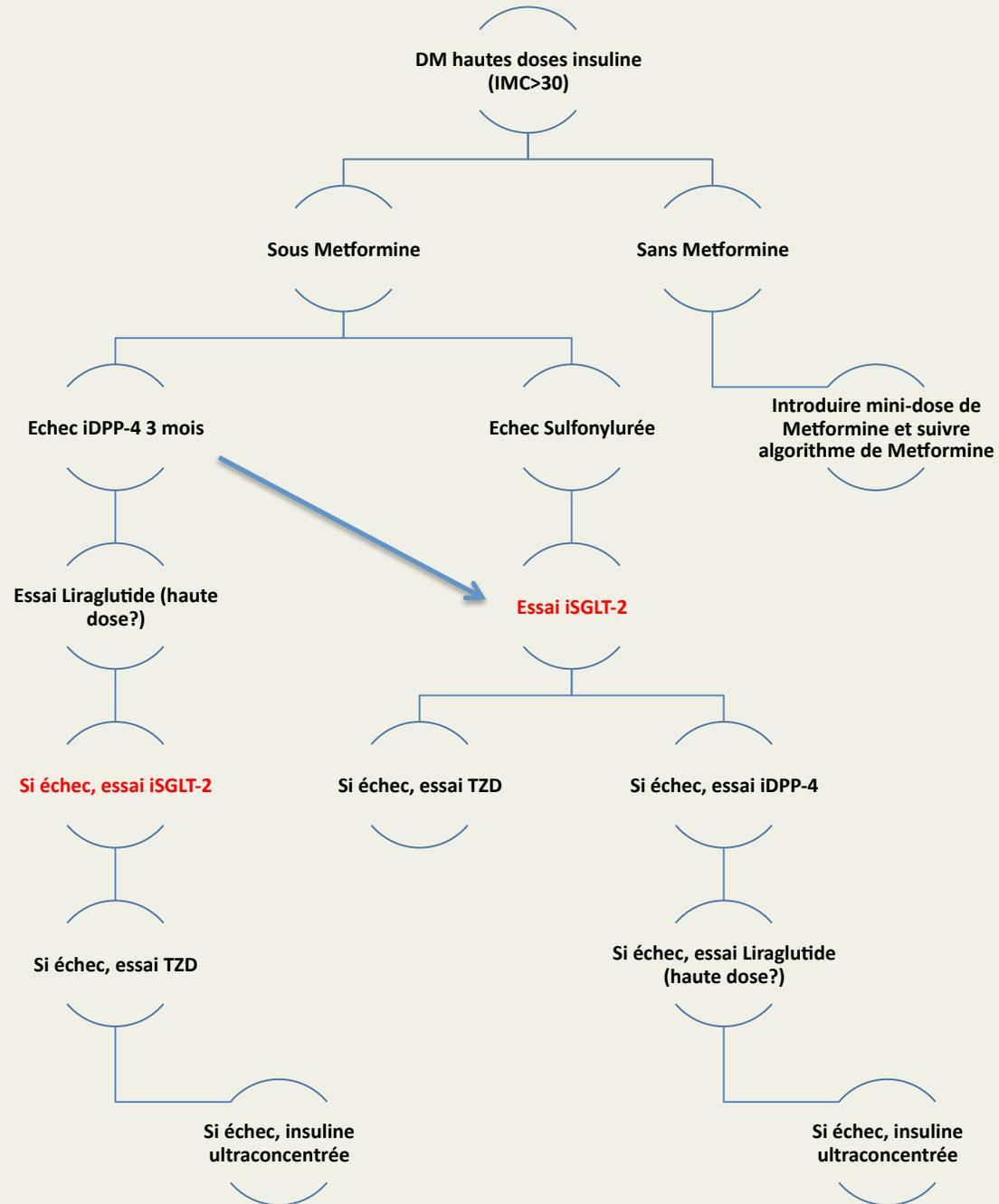
Si échec, essai iDPP-4

Si échec, essai TZD

Si échec, essai Liraglutide
(haute dose?)

Si échec, insuline
ultraconcentrée

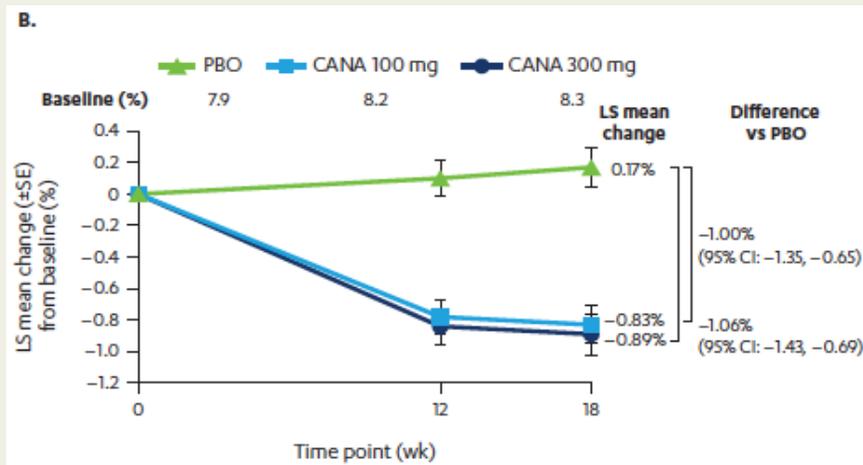
Si échec, insuline
ultraconcentrée



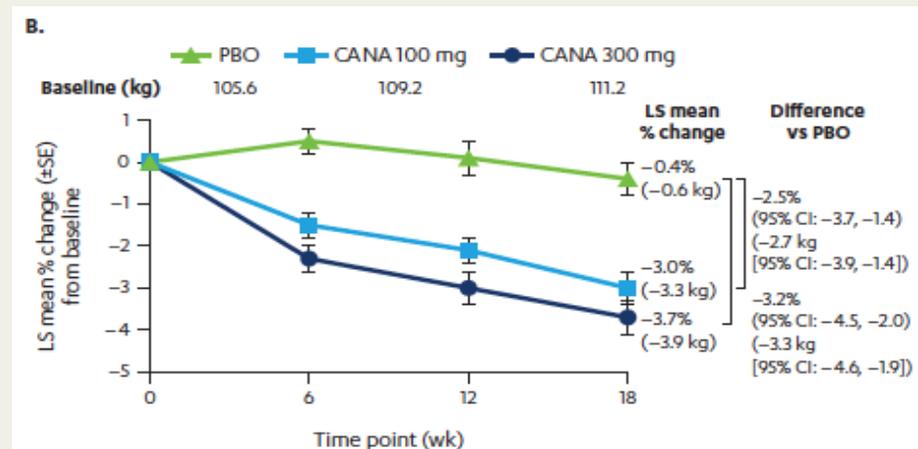
Sous-analyse de Canvas: association iSGLT-2 avec aGLP-1

82-85% des patients baissent leur HbA1c et perdent du poids avec l'association
Canagliflozine-analogue GLP-1 (Exenatide surtout)

Contrôle glycémique



Perte de poids



Médicament d'exception pour Canagliflozine et Dapagliflozine

| 3 - Médicaments visés par la demande | | | | | | |
|---|---|--------------------------------------|--|--|---------------------------------------|-------|
| <input type="checkbox"/> CANAGLIFLOZINE | <input type="checkbox"/> DAPAGLIFLOZINE | FORME PHARMACEUTIQUE | TENEUR | POSOLOGIE | | |
| DURÉE PRÉVUE DU TRAITEMENT | | | | | | |
| DU | ANNÉE | MOIS | JOUR | AU | <input type="checkbox"/> INDÉTERMINÉE | OU |
| | | | | | | |
| | | | | Si la personne assurée est hospitalisée, indiquez la date prévue de son congé. | | |
| | | | | | | |
| 4 - Renseignements cliniques | | | | | | |
| Diagnostic | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Diabète de type 2 | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Autre. Précisez : _____ | | | | | | |
| Administration de la canagliflozine | | | | Administration de la dapagliflozine | | |
| <input type="checkbox"/> En monothérapie (sans insuline et autre anti-diabétique) | | | | <input type="checkbox"/> En association avec la metformine | | |
| <input type="checkbox"/> En association avec la metformine | | | | <input type="checkbox"/> Autre. Précisez : _____ | | |
| <input type="checkbox"/> Autre. Précisez : _____ | | | | | | |
| Résumé des essais antérieurs ou contre-indications ▶ Au besoin, référez à l'indication reconnue pour le paiement (Liste de médicaments) | | | | | | |
| Metformine | <input type="checkbox"/> Inefficacité | <input type="checkbox"/> Intolérance | <input type="checkbox"/> Contre-indication | <input type="checkbox"/> Autre | du | _____ |
| | Précisez : _____ | | | | au | _____ |
| Sulfonylurée | <input type="checkbox"/> Inefficacité | <input type="checkbox"/> Intolérance | <input type="checkbox"/> Contre-indication | <input type="checkbox"/> Autre | du | _____ |
| Nom : _____ | Précisez : _____ | | | | au | _____ |

Remboursement des inhibiteurs SGLT-2

- Empagliflozine: assurances privées
- Canagliflozine: médicament d'exception
 - En monothérapie si la Metformine et une sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérée
 - En association avec la Metformine si la sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace
- Dapagliflozine: médicament d'exception
 - En association avec la Metformine si la sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace

Evolution du cas

- Remboursement de la Cana par RAMQ (échec documenté à la Sulfo dans le dossier antérieur)
- Réponse spectaculaire après 2 doses de Canagliflozine
- Hypoglycémies++sur 24h
- Insulines rapides cessées
- Glycémies quasi-normales sous Cana avec arrêt insuline rapide et baisse de l'insuline basale à 50 unités par jour!!

La sœur du patient

- Femme, 60A, RAMQ
- Db 2 depuis âge de 42A; IMC 38; bosse de bison
- HbA1c 8,1% 2/15; GAJ 11-13 mmol/l; en journée 4-5
- Sous insuline Glargine 82 unités BID; insuline Lispro 54 TID; Metformine 850 mg BID; Saxagliptine 5 mg die
- Liraglutide accepté en Rx d'exception
 - Début 4/2015
 - Baisse Hg 40 TID au départ
 - Arrêt Saxagliptine
- HbA1c 7,8% 6/2015

DM hautes doses insuline
(IMC>30)

Sous Metformine

Sans Metformine

Introduire mini-dose de
Metformine et suivre
algorithme de Metformine

Echec iDPP-4 3 mois

Echec Sulfonylurée

Essai Liraglutide (haute
dose?)

Essai iSGLT-2

Si échec, essai iSGLT-2

Si échec, essai TZD

Si échec, essai iDPP-4

Si échec, essai TZD

Si échec, essai Liraglutide
(haute dose?)

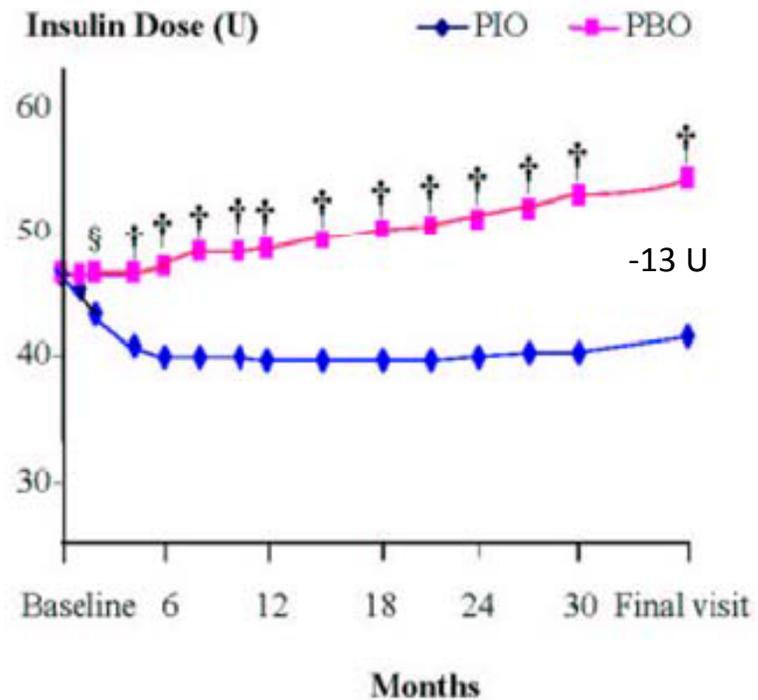
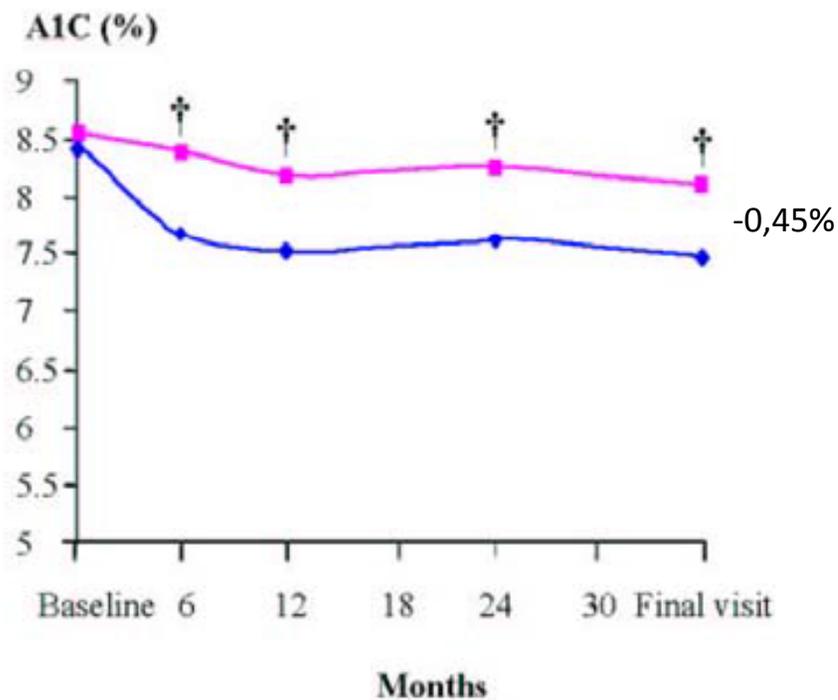
Si échec, insuline
ultraconcentrée

Si échec, insuline
ultraconcentrée

Implique l'échec
précédent de
Sulfonylurée



Amélioration du contrôle glycémique et des doses d'insuline sous Pioglitazone dans Proactive



[†]p<0.0001 versus placebo; [§]p=0.0371 versus placebo

| Code | Classe | Indication |
|--------|--|---|
| EN117 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | Pour le traitement des diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale |
| EN 118 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | En association avec la Metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN 119 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | En association avec une sulfonylurée lorsque la Metformine est contre-indiquée, non tolère ou inefficace |
| EN 120 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | En association avec la Metformine et une sulfonylurée lorsque le passage à l'insulinothérapie est indiqué mais que la personne n'est pas en mesure de le recevoir |
| EN 121 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | Lorsque la Metformine et une sulfonylurée ne peuvent être utilisées en raison de contre-indication ou d'intolérance à ces agents |
| EN81 | Avandamet | Chez les personnes diabétiques de type 2 sous traitement avec la Metformine et dont les doses quotidiennes sont stables depuis 3 mois |

DM hautes doses insuline
(IMC>30)

Sous Metformine

Sans Metformine

Echec iDPP-4 3 mois

Echec Sulfonylurée

Introduire mini-dose de
Metformine et suivre
algorithme de Metformine

Implique l'échec
précédent de
Sulfonylurée

Essai Liraglutide (haute
dose?)

Essai iSGLT-2

Si échec, essai iSGLT-2

Si échec, essai TZD

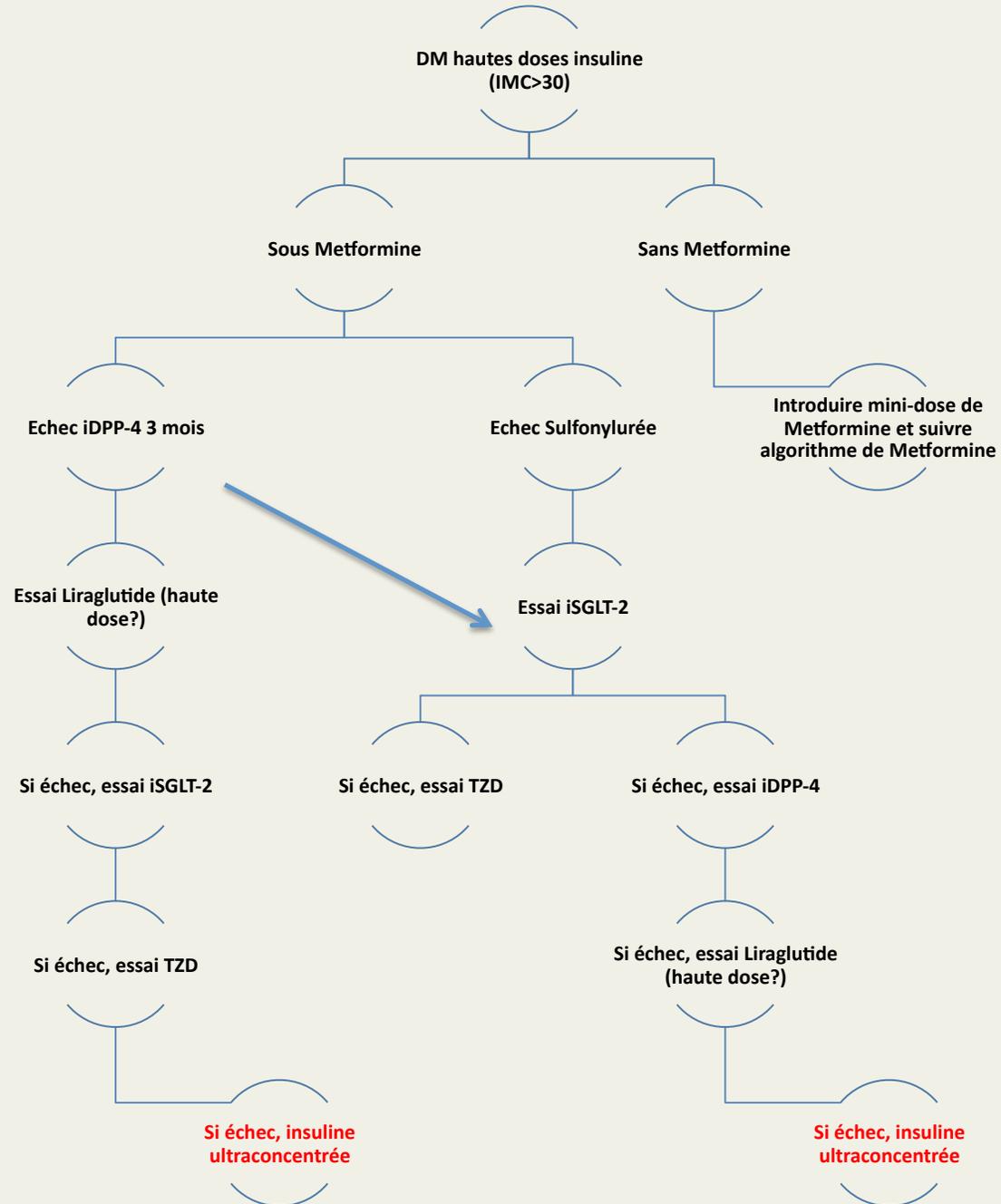
Si échec, essai iDPP-4

Si échec, essai TZD

Si échec, essai Liraglutide
(haute dose?)

Si échec, insuline
ultraconcentrée

Si échec, insuline
ultraconcentrée



Stylo prérempli d'insuline Lispro (Humalog) 200 U/ml



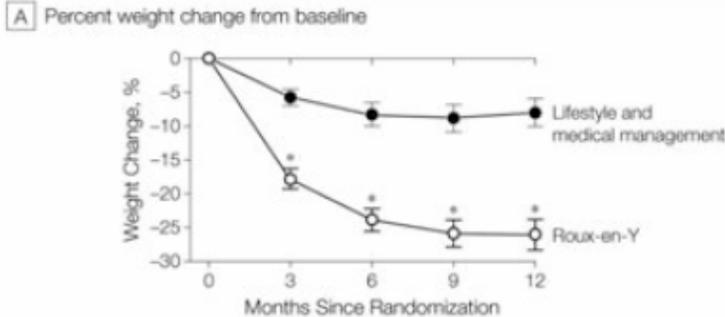
- ◆ Contains 600 units vs. 300 units of insulin in the same 3-ml pen
- ◆ No dose conversion needed from the current 100 U/ml KwikPen
 - 1 unit dialed = 1 unit insulin on both pens
 - Delivers the same unit dose but in $\frac{1}{2}$ the volume
- ◆ Dials from 1-60 units in single unit increments

U=Units

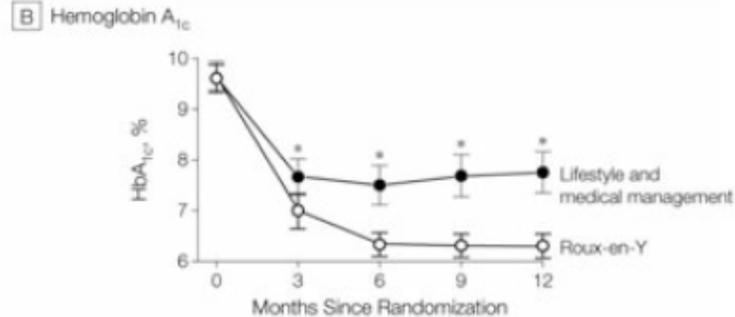
Information importante pour le Kwikpen d'insuline Lispro 200 U/ml

- Payé par 100% des assureurs privés
- Devrait être disponible au formulaire RAMQ en février
- **Aucun ajustement de dose** devrait être fait lors de la transition de Lispro 100 vers 200 u/ml
- La solution U200 **ne devrait pas être retirée du stylo kwikpen** pour être transférée vers un autre stylo
 - Les autres appareils ne sont pas calibrés pour une formulation 200 u/ml ce qui pourrait mener à un surdosage sévère
 - Doser seulement en utilisant le stylo U200 prérempli
 - Ne pas transférer vers une pompe ou une seringue
- Devrait être réservé aux adultes **nécessitant plus de 20 unités par jour d'insuline rapide**
 - Devrait permettre que l'insuline ne soit pas gaspillé ou utilisée après la période de 28 jours d'usage

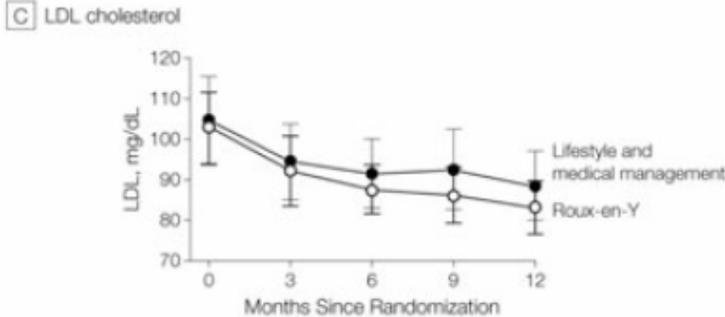
Chirurgie métabolique: nette amélioration des facteurs de risque et meilleure que le traitement médical



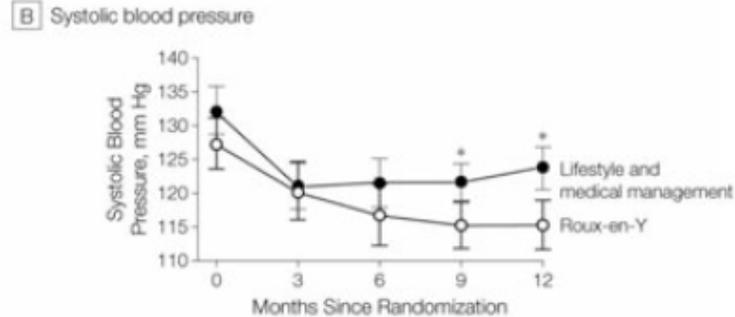
| No. of participants | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|
| Lifestyle and medical management | 60 | 56 | 53 | 53 | 57 |
| Roux-en-Y | 60 | 54 | 57 | 55 | 57 |



| No. of participants | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|
| Lifestyle and medical management | 60 | 56 | 53 | 53 | 56 |
| Roux-en-Y | 60 | 54 | 57 | 55 | 57 |



| No. of participants | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|
| Lifestyle and medical management | 60 | 56 | 53 | 53 | 54 |
| Roux-en-Y | 60 | 54 | 57 | 55 | 57 |



| No. of participants | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|
| Lifestyle and medical management | 60 | 56 | 53 | 53 | 56 |
| Roux-en-Y | 60 | 54 | 57 | 55 | 57 |

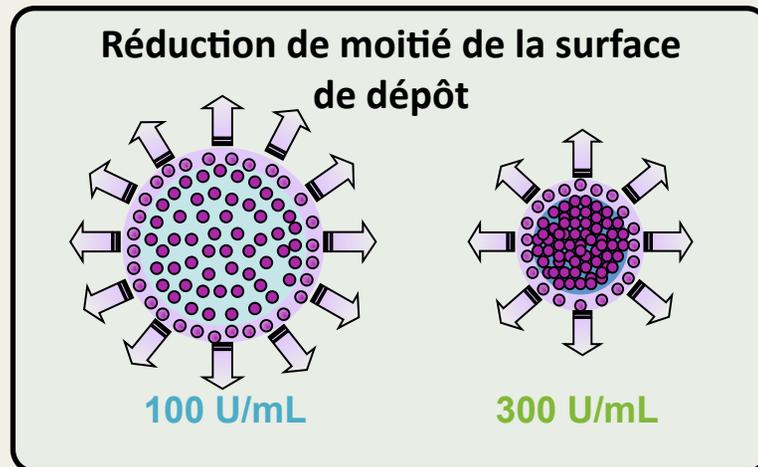
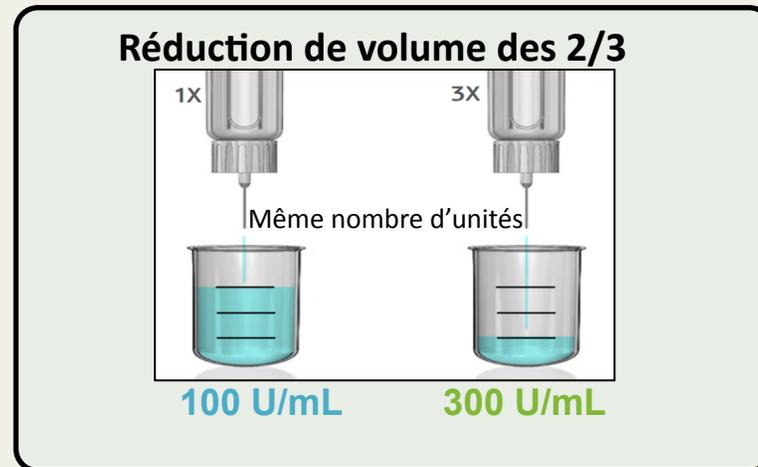
Objectifs

- Se sensibiliser au syndrome d'ultra-résistance à l'insuline et à la place des nouvelles thérapies (GLP-1, iSGLT-2);
- **Apprendre comment introduire une stratégie d'intensification d'insuline contemporaine;**
- Discuter des aspects pratiques des nouveaux agents anti-diabétiques (sélection des patients, remboursement)

Cas 3

- Dame 60 A
- Diabète de type 2 depuis 8 ans
- Sous Metformine et Glyburide; puis échec progressif iDPP-4
- Insuline basale débutée en 2014
- Actuellement sous insuline Glargine 50 unités HS
- Baisse HbA1c de 8,6% à 7,5% sous Glargine
- Hypoglycémies nocturnes ad 3,3 mmol/l

Insuline glargine à 300 U/mL (Toujeo™) : une nouvelle insuline basale à action prolongée

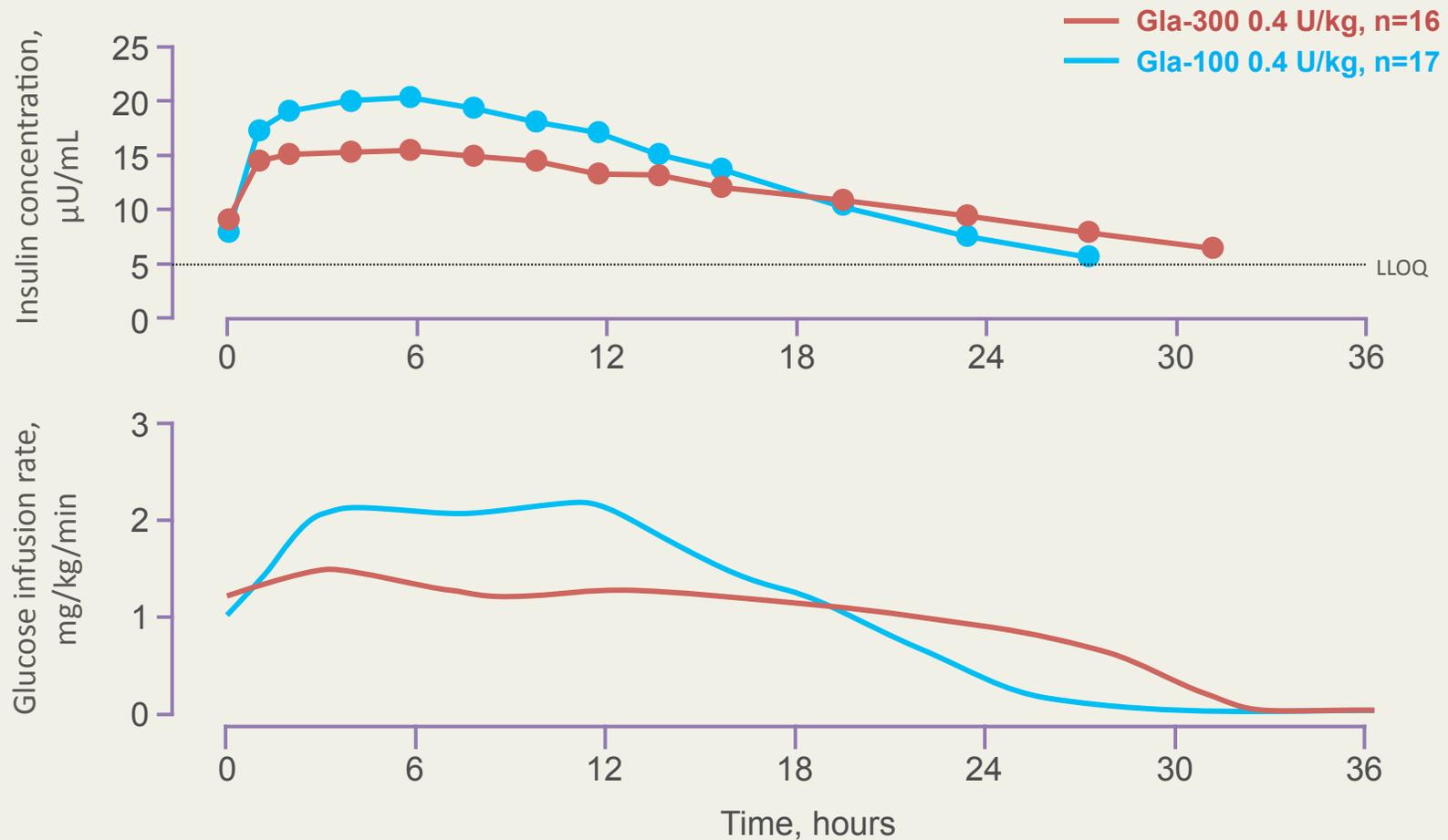


Gla-300 est une nouvelle formulation qui contient 3 fois la quantité d'insuline Glargine par mL comparé à Gla-100 – la même quantité d'unité dans 1/3 du volume

Gla-300 a le même mode de prolongation (former des microprécipités) et métabolisme (métabolite circulant principal M1) comparé à Gla-100

U/mL : unité(s) par millilitre

Profil PK/PD plus constant et stable avec Glargine U300



LLOQ, lower limit of quantification

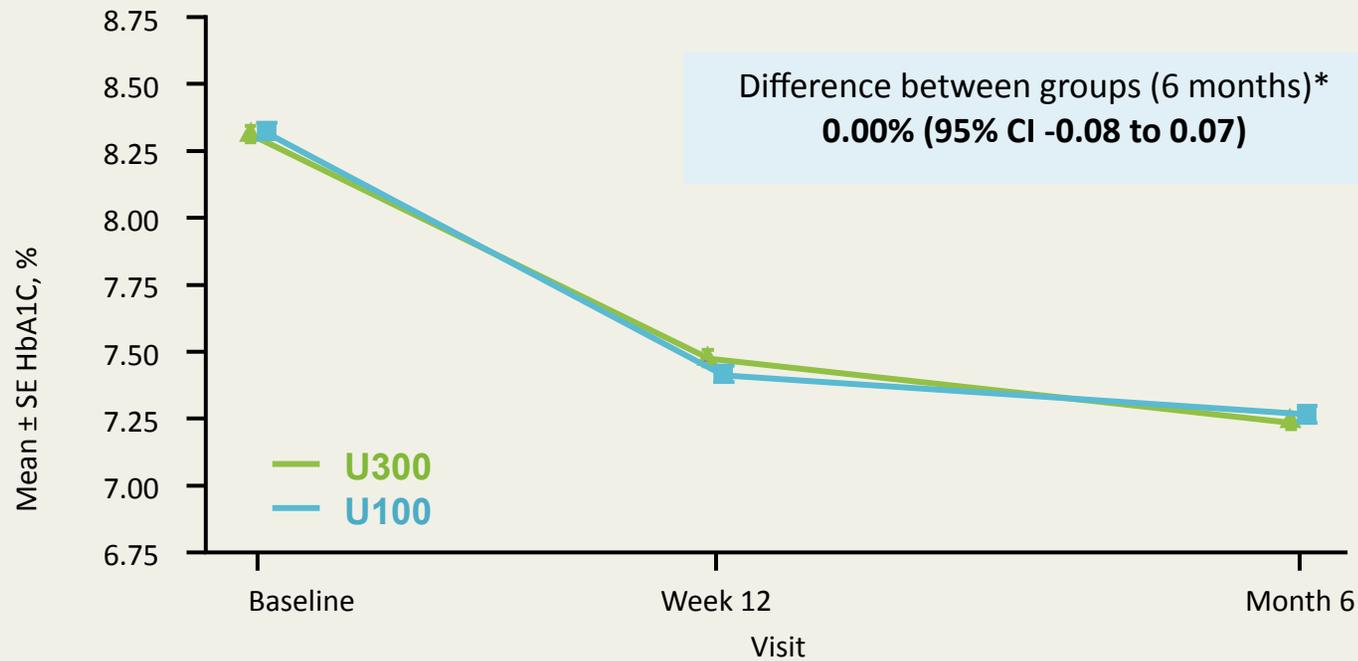
PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic

Jax T et al. Poster presentation at EASD 2013; Abstract 1029; Becker RH et al. Diabetes Care. 2014 Aug 22. pii: DC_140006. [Epub ahead of print];

Steinstraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:873-6

Becker RH et al. Diabetes Care. 2014 Aug 22.

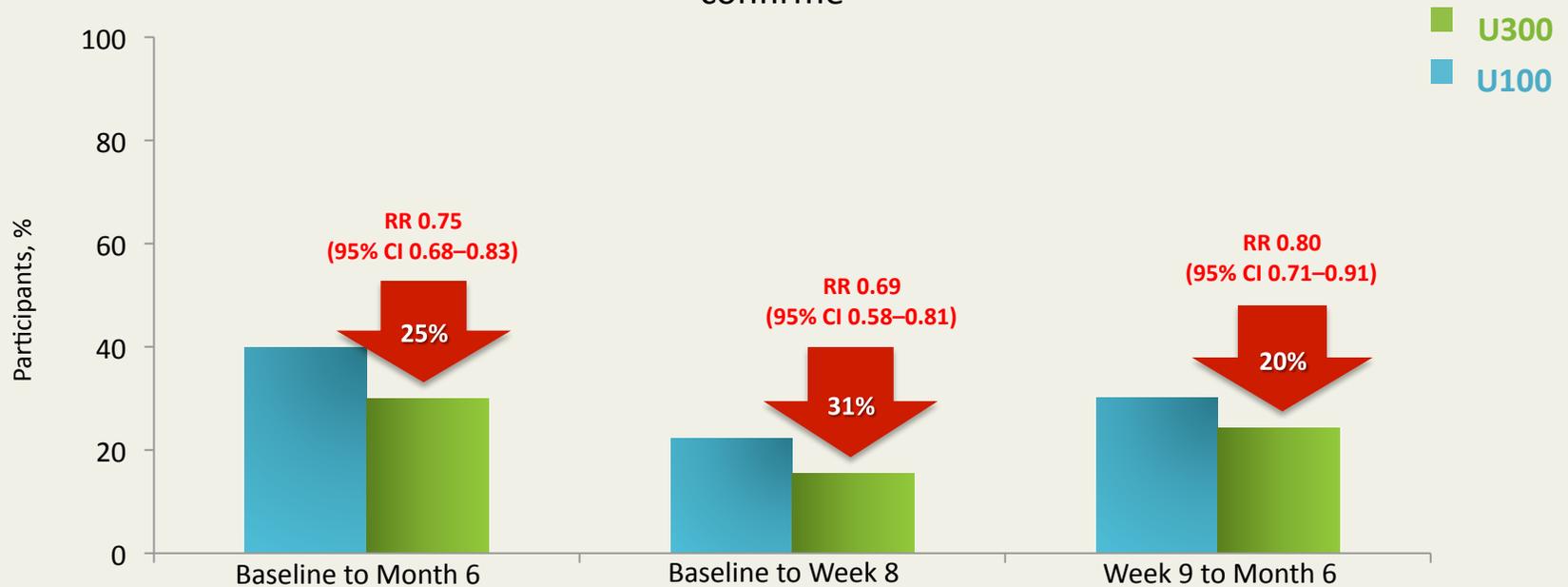
HbA1C



Réductions similaires de HbA1C

Hypoglycémies nocturnes

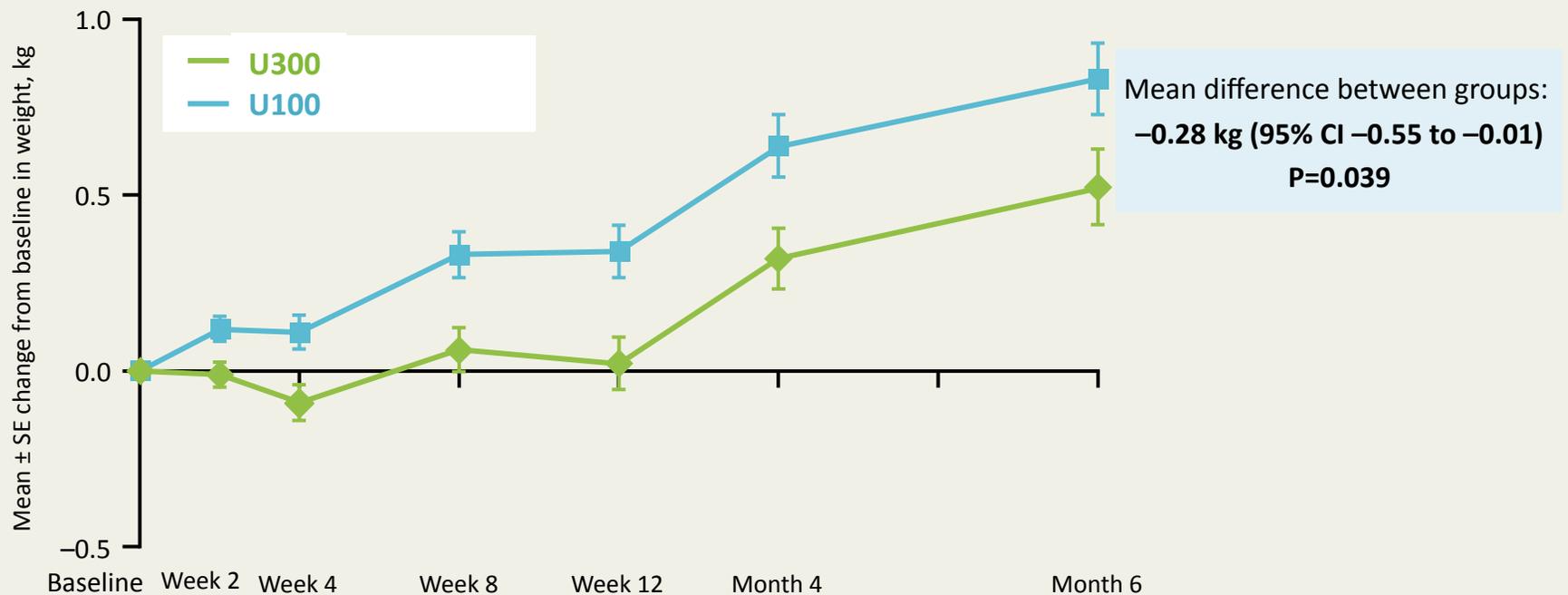
Pourcentage des participants rapportant ≥ 1 épisode d'hypoglycémie sévère et/ou nocturne confirmé



U300 réduit l'incidence d'hypoglycémie sévère et/ou nocturne confirmé

*Confirmed, ≤ 3.9 mmol/L
† Nocturnal, 00:00–05:59 h
RR, relative risk

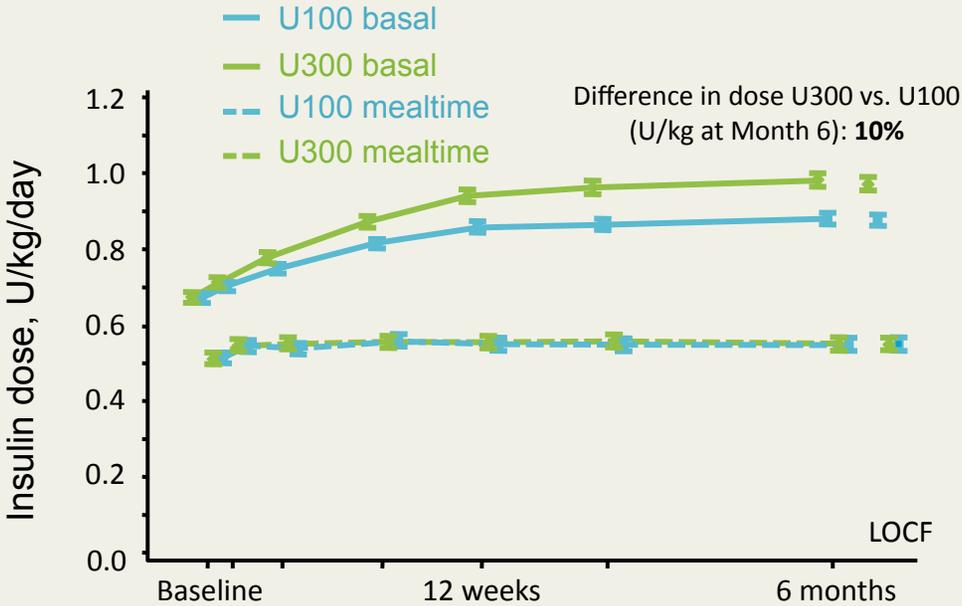
Changement du poids corporel



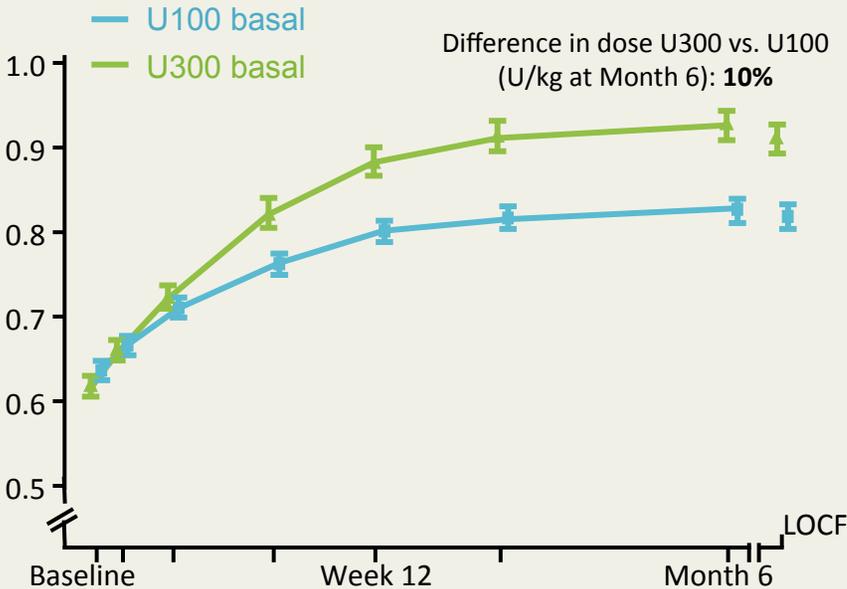
| At Month 6 | U300 | U100 |
|----------------------|-------------|-------------|
| Mean (SE) change, kg | 0.51 (0.10) | 0.79 (0.10) |

Dose d'insuline basale

EDITION 1



EDITION 2



LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

Prescription de Glargine 300 U/ml

- Patient sous Glargine (die ou BID): dose pour dose
- Patient sous insuline intermédiaire/Detemir die: dose pour dose
- Patient sous insuline intermédiaire/insuline Detemir BID: baisse de 20% de la dose à l'introduction (monographie)
 - Pas nécessaire selon mon expérience
- Patient d'exception possible actuellement
 - Essai de la Glargine et de la Detemir avec inefficacité/hypoglycémies
- Echantillons de la compagnie/cartes de 3 stylos
- Coût dose pour dose similaire à Glargine
- Assurances privées
 - 90% la payait en novembre 2015

Cas 3-suite

- Un changement vers Glargine U300 (Toujeo) devrait être envisagé
- Peu probable que HbA1c s'améliore par contre...

Injections

1

2

3+

Basal insulin

(usually with metformin +/- other noninsulin agent)

- **Start:** 10 U/day or 0.1–0.2 U/kg/day
- **Adjust:** 10–15% or 2–4 U once-twice weekly to reach FBG target.
- **For hypo:** Determine and address cause; ↓ dose by 4 U or 10–20%.

If not controlled after FBG target is reached (or if dose >0.5 U/kg/day), treat PPG excursions with mealtime insulin. (Consider initial GLP-1RA trial.)

Add 1 rapid insulin* injection before largest meal

- **Start:** 4 U, 0.1 U/kg, or 10% basal dose. If HbA_{1c} < 8%, consider ↓ basal by same amount.
- **Adjust:** ↑ dose by 1–2 U or 10–15% once-twice weekly until SMBG target reached.
- **For hypo:** Determine and address cause; ↓ corresponding dose by 2–4 U or 10–20%.

If not controlled, consider basal-bolus.

Add ≥ 2 rapid insulin* injections before meals ("basal-bolus")

- **Start:** 4 U, 0.1 U/kg, or 10% basal dose/meal.† If HbA_{1c} < 8%, consider ↓ basal by same amount.
- **Adjust:** ↑ dose by 1–2 U or 10–15% once-twice weekly until SMBG target reached.
- **For hypo:** Determine and address cause; ↓ corresponding dose by 2–4 U or 10–20%.

Change to premixed insulin* twice daily

- **Start:** Divide current basal dose into 2/3 AM, 1/3 PM or 1/2 AM, 1/2 PM.
- **Adjust:** ↑ dose by 1–2 U or 10–15% once-twice weekly until SMBG target reached.
- **For hypo:** Determine and address cause; ↓ corresponding dose by 2–4 U or 10–20%.

If not controlled, consider basal-bolus.

Complexity

low

mod.

high

Flexibility

more flexible

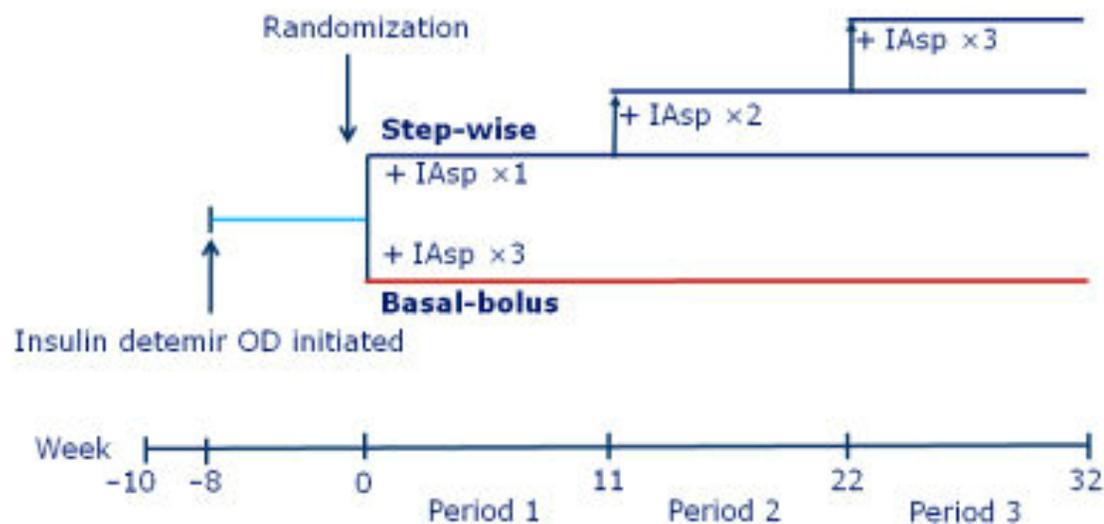
less flexible

Protocoles de titration et cibles de glycémie dans diverses étude

| Etude | Protocole de titration avant repas | Protocole de titration selon 2h PC |
|----------|---|--|
| Stepwise | Simple step: Plus gros repas perçu <4: -2 4-6 AC; 4-7,8 HS: 0 6,1-9 AC; 7,8-10 HS: +2 >9 AC; >10 HS: +4 | Extrastep: plus grande excursion post-prandiale <4: -2 4-8: 0 8-10: +2 >10: +4 |
| Fullstep | Auto-titration pour glycémies AC 4-7,2 mmol/l | |
| Start | | 1 unité pour glycémie PC 5-8 mmol/l |
| Autonomy | Déjeûner puis dîner puis souper Q1: auto-titration selon dernière journée <3,1: -2 3,1-4,7: -1 4,7-6,3: 0 6,4-8: +1 >8: +2 Q3: selon moyenne de 3 jours (0, 2, 4 unités) | Harris, Diabetes care 2014; 37: 604-610 Edelman, Diabetes care 2014; 37: 2132-2140 Meneghini, <i>Endocr Pract</i> 2011 |

Séquence d'intensification de l'étude Fullstep

FullSTEP™: Study design



- Inclusion criteria:
- Age \geq 18 years
 - T2DM \geq 12 months
 - HbA_{1c} 7.0 - 9.0%
 - Basal insulin treatment \geq 6 months
 - Willing and able to eat 3 meals each day

IAsp, insulin aspart ; T2DM, type 2 diabetes mellitus

L'étude Fullstep: efficacité similaire avec baisse des hypoglycémies avec la stratégie par étape

Efficacité

- Similaire à 32 semaines
 - Un peu plus lent avec la stratégie par étape
- Même pourcentage des patients à la cible

Hypoglycémies

- Diminution avec la stratégie par étape

Résumé de la stratégie basale plus un

- La majorité des patients n'atteindront pas la cible avec un protocole d'une seule rapide
 - Baisse probable 0,3-0,5% par rapide
- Chances d'atteindre la cible plus probable si $HbA1c < 8\%$ après titration de la basale (45%)
 - <1 chance sur 3 si $HbA1c > 8\%$ avec une seule rapide
- Impact plus important des 2 premières rapides séquentielles dans l'atteinte du contrôle
 - 50% ne nécessiteront pas l'intensification complète
- Le repas choisi et les glycémies ciblées ont peu d'impact sur le résultat
 - Plus simple de cibler la GAJ suivante
- Meilleure gestion des agents oraux inconnues

Prise en charge du cas 3

- Début d'une insuline ultrarapide 4 unités au déjeuner
- Auto-titration q 1-3 jours par la patiente pour viser GAJ du dîner inférieure à 6-7 mmol/l
- Contrôle HbA1c à 3 mois ou une fois la cible de GAJ atteinte
- Ajouter une 2^e rapide au dîner au besoin, puis une troisième au souper...

Objectifs

- Se sensibiliser au syndrome d'ultra-résistance à l'insuline et à la place des nouvelles thérapies (GLP-1, iSGLT-2);
- Apprendre comment introduire une stratégie d'intensification d'insuline contemporaine;
- **Discuter des aspects pratiques des nouveaux agents anti-diabétiques (sélection des patients, remboursement)**

Considérations dans le remboursement

- Critères de remboursement ≠ indications canadiennes
- Médicament d'exception:
 - Evalué par un technicien en pharmacie
 - Prérequis à respecter (IMC, Metformine, hypoglycémies...)
 - La RAMQ a accès au dossier de pharmacie communautaire mais pas au dossier hospitalier
 - Historique de la médication crucial pour les cas complexes
- Patient d'exception
 - Evalué par un pharmacien; du cas par cas
 - Délais d'évaluation plus long 45-60 jours
 - *Traitement de dernier recours*
 - Renouvellement q 1 an
- Codes:
 - Implique que >90-95% des demandes ont été acceptées sur 1 an et que le processus d'apprentissage du médecin est complété
 - Beaucoup moins surveillés
 - Pharmacies inspectées q 1 an

Avec l'expérience, quelques trucs (vous en avez certainement des meilleurs)

- Code d'insuffisance rénale en diabète (EN24): DFG<90 cc/minute
- Essai respectable pour conclure à l'inefficacité: 3 mois (parfois 1 mois si hyperglycémie soutenue)
- La prise d'insuline implique l'inefficacité de la Sulfonylurée
 - Implication pour les codes des iDPP-4
- La présence d'un iDPP-4 dans le dossier du patient RAMQ implique habituellement un échec précédent à la Sulfonylurée
- L'échec/intolérance à la Sulfonylurée est recyclable
- Il est possible de faire accepter 2 codes simultanément pour le même patient
 - Ex: EN24 et EN149 en IRC (Gliclazide-Saxagliptine/Alogliptine)
- Liraglutide et iSGLT-2 en médicament d'exception ne semblent pas s'exclure

| Classe | Nom commercial (générique) | Formats disponibles | Couverture RAMQ |
|--|---|---|--|
| Biguanides | Glucophage ® (Metformine) Glumetza ® (Metformine ER) | 500-2550 mg/jour en dose fractionnée 500-2000 mg/jour | RAMQ Patient d'exception: intolérance digestive à Metformine |
| Sulfonylurées et Sécrétagogues de l'insuline | Diabeta ® (Glyburide) Diamicon ® (Gliclazide) Diamicon ®MR (Gliclazide MR) Amaryl ® (Glimepiride) Gluconorm ® (Repaglinide) | 1,25-20 mg/jour 80 mg die-320 mg/jour 30 mg die-120 mg/jour 1-4 mg/jour 0,5-4 mg pris avec les aliments | RAMQ EN 23, EN 24 EN 23, EN24 EN 23 EN 24, EN 25 |
| Inhibiteurs de la DPP-4 | Trajenta ® (Linagliptine) Nesina ® (Alogliptine) Onglyza ® (Saxagliptine) Januvia ® (Sitagliptine) | 5 mg/jour 6,25-25 mg/jour 2,5-5 mg/jour 25-100 mg/jour | RAMQ médicament d'exception <ul style="list-style-type: none"> • En association avec la Metformine, si la sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace • En monothérapie, si la Metformine et la sulfonylurée sont contre-indiquées ou non tolérées EN 148, EN 149, EN 167 EN 148, EN 149 EN148, EN167 |

| | | | |
|------------------------------------|--|--|---|
| Agonistes GLP-1 | Victoza® (Liraglutide) | 1,2-1,8 mg/jour | RAMQ médicament d'exception <ul style="list-style-type: none"> En association avec la Metformine Contrôle glycémique inadéquat IMC > 30 Résumé des essais antérieurs: iDPP-4 inefficace, non toléré ou contre-indiqué Renouvellement: Baisse de HbA1c de ≥0,5% ou atteinte de la cible de 7% |
| | Byetta® (Exenatide) Bydureon (Exenatide LAR) | 10 mcg 2 fpj 2 mg/semaine | Patient d'exception Patient d'exception |
| Inhibiteur SGLT-2 | Invokana® (Canagliflozine) | 100-300 mg/jour | RAMQ médicament d'exception <ul style="list-style-type: none"> En association avec la Metformine, si la sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace En monothérapie si Metformine et sulfonylurée sont contre-indiquées, non tolérées ou inefficaces |
| | Forxiga® (Dapagliflozine) | 5-10 mg/jour | RAMQ médicament d'exception <ul style="list-style-type: none"> En association avec la Metformine, si la sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| | Empagliflozine® (Jardiance) | 10-25 mg/jour | Patient d'exception |
| Inhibiteur de la DPP-4/ Metformine | Janumet® (Sita/Met) Janumet XR (Sita/MET MR) Komboglyze® (Saxa/Met) Jentadueto® (Lina/Met) Kazano® (Alo/Met) | 50-500, 50-850, 50-1000 mg 2 fpj 50/500, 50/1000, 100/1000 mg 1 fpj 2,5-500, 2,5-850, 2,5-1000 mg 2 fpj 2,5-500, 2,5-850, 2,5-1000 mg 2 fpj 12,5-500, 12,5-850, 12,5-1000 mg 2 fpj | EN150 Patient d'exception EN150 EN150 EN150 |
| Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase | Acarbose (Glucobay) | 50-100 mg 3 fpj | Oui |
| Thiazolidinediones | Actos (Pioglitazone) Avandia (Rosiglitazone) Avandamet (Rosiglitazone/Metformine) | 15-45 mg/jour 4-8 mg/jour 2-500, 4-500, 2-1000, 4-1000 mg 2 fpj | EN117, EN118, EN119, EN120, EN121 EN81 |

| Code | Agent | Indication pour le traitement des diabétiques de type 2 |
|--------|--|---|
| EN 23 | Gliclazide (Diamicon), Glimepiride (Amaryl) | Lorsqu'une autre sulfonylurée est non tolérée ou inefficace |
| EN 24 | Gliclazide (Diamicon), Repaglinide (Gluconorme) | Insuffisance rénale chronique chez les patients non insulino-dépendants |
| EN 25 | Repaglinide (Gluconorme) | Lorsqu'une autre sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN148 | Saxagliptine (Onglyza), Alogliptine (Nesina), Sitagliptine (Januvia) | En association avec la Metformine, lorsque la sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN149 | Saxagliptine (Onglyza), Alogliptine (Nesina) | En association avec la sulfonylurée, lorsque la Metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN150 | Janumet (Sitagliptine/Metformine) Komboglyze (Saxagliptine/Metformine) Jentaduo (Linagliptine/Metformine) Kazano (Alogliptine/Metformine) | Dose quotidienne de Metformine stable pour au moins 3 mois et sulfonylurée contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN167 | Alogliptine (Nesina), Sitagliptine (Januvia) | En monothérapie lorsque la Metformine et une sulfonylurée sont contre-indiqués ou non tolérés |
| EN117 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | Pour le traitement des diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale |
| EN 118 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | En association avec la Metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN 119 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | En association avec une sulfonylurée lorsque la Metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace |
| EN 120 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | En association avec la Metformine et une sulfonylurée lorsque le passage à l'insulinothérapie est indiqué mais que la personne n'est pas en mesure de la recevoir |
| EN 121 | Rosiglitazone (Avandia)/Pioglitazone (Actos) | Lorsque la Metformine et une sulfonylurée ne peuvent être utilisées en raison de contre-indication ou d'intolérance à ces agents |
| EN81 | Avandamet | Chez les personnes diabétiques de type 2 sous traitement avec la Metformine et une TZD et dont les doses quotidiennes sont stables depuis au moins 3 mois |