

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****5 novembre 2014**

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 3 septembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 5 novembre 2014*

VOKANAMET 50/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 278 938 0 3)

VOKANAMET 150/1000 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 278 940 5 3)

Laboratoire JANSSEN

DCI	canagliflozine et metformine
Code ATC (2014)	A10BD16 (association d'antidiabétiques oraux)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Vokanamet est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique : <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée. • chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémifiants incluant l'insuline. • chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés.»

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - important chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou associée à un sulfamide hypoglycémiant ; - modéré chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à l'insuline ; - important en substitution de l'association libre de canagliflozine et de metformine, aux mêmes doses.
ASMR	<p>Compte tenu de l'absence de bénéfice clinique démontré de l'association fixe par rapport à l'association libre de metformine et de canagliflozine ou d'autres antidiabétiques oraux, la Commission considère que les spécialités VOKANAMET n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, dont le traitement comporte l'association libre de la canagliflozine et de la metformine ou bien dans le cadre d'une trithérapie chez des patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VOKANAMET est un moyen thérapeutique supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, - en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, dans le cadre d'une trithérapie, - en substitution d'une association libre de canagliflozine et metformine.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 23 avril 2014 (procédure centralisée, rapporteur : Allemagne) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne.

Classification ATC	Année 2014	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A10	Médicaments du diabète
	A10B	Antidiabétiques, hors insuline
	A10BD	Association d'antidiabétiques oraux
	A10BD16	Metformine et canagliflozine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités VOKANAMET, associations fixes de deux antidiabétiques oraux, canagliflozine 50 ou 150 mg et metformine 1000 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La canagliflozine est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2, bloquant en partie la réabsorption rénale du glucose et entraînant une glycosurie. La demande d'inscription des spécialités INVOKANA à base de canagliflozine est parallèlement en cours d'évaluation par la Commission de la transparence.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Vokanamet est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique:

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée.
- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations)
- chez les patients déjà traités par l'association canagliflozine et metformine sous forme de comprimés séparés. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La posologie du traitement hypoglycémiant par Vokanamet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale journalière recommandée de 300 mg de canagliflozine et de 2 000 mg de metformine par voie orale.

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine à la dose maximale tolérée

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine, la dose de Vokanamet initiale recommandée doit être de 50 mg de canagliflozine deux fois par jour, avec la dose de metformine déjà prise par le patient ou la dose appropriée la plus proche. Pour les patients qui tolèrent une dose de Vokanamet contenant 50 mg de canagliflozine et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la posologie peut être augmentée à un comprimé de Vokanamet à 150 mg de canagliflozine deux fois par jour (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

En relais d'un traitement par l'association de la canagliflozine et de la metformine sous forme de comprimés séparés

Chez les patients qui prenaient auparavant des comprimés séparés de canagliflozine et de metformine, le traitement par Vokanamet doit être instauré aux mêmes doses quotidiennes totales de canagliflozine et de metformine ou à la dose thérapeutique appropriée la plus proche de metformine.

Une adaptation de la posologie de canagliflozine (ajoutée à la dose optimale de metformine) doit être envisagée avant que le patient ne passe à Vokanamet.

Chez les patients qui tolèrent Vokanamet à 50 mg de canagliflozine et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, l'augmentation de la dose de Vokanamet à 150 mg de canagliflozine peut être envisagée.

Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la posologie de Vokanamet de 50 mg à 150 mg de canagliflozine chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la diurèse initiale induite par la canagliflozine présente un risque (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant des signes de déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine (voir rubrique 4.4).

Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Du fait que la metformine est en partie éliminée par les reins et que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, Vokanamet doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés. Le risque de déplétion volémique associé à la canagliflozine doit être pris en compte (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou une clairance de la créatinine (ClCr) comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Vokanamet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFGe < 60 mL/min/1.73m² ou CrCl < 60 mL/min) à cause de la metformine (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Vokanamet n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison de la metformine (voir rubriques 4.3 et 5.2). Il n'y a pas d'expérience clinique avec Vokanamet chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vokanamet chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Vokanamet doit être pris par voie orale deux fois par jour au cours des repas, pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. Les comprimés doivent être avalés entiers.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient sauf si cette dose est proche de la suivante auquel cas les patients devront sauter la dose oubliée et reprendre le schéma habituel d'administration. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

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

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

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

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

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

Stratégie médicamenteuse :

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

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

Associations préconisées en bithérapie :

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

¹ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

² SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

³ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

⁴ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

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

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

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

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

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

Associations préconisées en trithérapie :

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

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

Associations préconisées avec l'insulinothérapie :

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

- la metformine sera poursuivie,
- la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du repaglinide sera adaptée, si besoin, en fonction du schéma insulinique,
- les inhibiteurs de la DPP4 et les inhibiteurs des alphaglucosidases seront arrêtés,
- l'association insuline+analogue du GLP-1 relève d'un avis spécialisé.

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

Inhibiteurs du transporteur sodium/glucose de type 2

A ce jour, cette nouvelle classe thérapeutique comprend deux molécules : la dapagliflozine (FORXIGA) et la canagliflozine (INVOKANA). La canagliflozine est actuellement en cours d'évaluation par la Commission. Aucune recommandation internationale n'encadre la prescription de cette classe de molécules. Toutefois, selon l'avis de la Commission de la transparence⁵, la dapagliflozine ne peut être recommandée en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline. Elle est en revanche un moyen thérapeutique supplémentaire pour les diabétiques de type 2, en bithérapie avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiants, ou en trithérapie après échec de l'association insuline/metformine.

⁵ Avis de la Commission de la transparence du 23 juillet 2014 pour FORXIGA.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucune association fixe de metformine et d'inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 n'est actuellement disponible.

Les comparateurs de l'association fixe sont :

- l'association libre canagliflozine et metformine dans le cadre du relais de cette association ;
- l'association libre en bithérapie de la metformine à dose maximale tolérée avec les sulfamides hypoglycémisants, les glinides, les inhibiteurs des alphaglucosidases, les analogues du GLP1, et la dapagliflozine,
- l'association libre canagliflozine et metformine dans le cadre d'une trithérapie avec insulinothérapie ou antidiabétique oral ;

Les comparateurs sont présentés en annexe.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Une AMM européenne a été octroyée à VOKANAMET le 23 avril 2014. Ces spécialités ne sont actuellement pas disponibles en Europe ni aux Etats-Unis.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge des spécialités VOKANAMET, association fixe de metformine et canagliflozine, s'appuie sur :

- des études cliniques de phase I de bioéquivalence (DIA1051 et DIA1038) et de biodisponibilité orale (DIA1037) ; l'étude de biodisponibilité ne sera pas présentée.
- une étude de phase II en bithérapie avec la metformine (DIA2003) ; compte tenu de l'étude de cette association dans un essai de phase III (cf. ci-dessous), cette étude ne sera pas présentée.
- des études de phase III, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la canagliflozine, déposées dans le cadre de l'évaluation des spécialités INVOKANA (canagliflozine seule) :
 - o en bithérapie avec la metformine dans deux études, versus les associations metformine/placebo dans l'étude DIA3006, et metformine/glimépiride (sulfamide) dans l'étude DIA3009,
 - o en trithérapie avec l'association metformine/sulfamide dans deux études, versus la trithérapie metformine/sulfamide/sitagliptine dans l'étude DIA3015, la trithérapie metformine/sulfamide/placebo dans l'étude DIA3002,
 - o en association avec la metformine et l'insuline dans l'analyse intermédiaire de la sous-étude DIA3008

Les résultats des études de phase III, qui ont été développés dans l'avis d'INVOKANA du 5 novembre 2014, seront repris de façon synthétique dans ce document.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes de bioéquivalence

La bioéquivalence a été montrée dans les deux études de bioéquivalence suivantes :

- L'étude DIA1051 pour l'association fixe de canagliflozine 50 mg et metformine 1000 mg en deux prises par jour versus la prise séparée d'un comprimé de canagliflozine 100 mg et de 2 comprimés de metformine 1000 mg par jour ;
- L'étude DIA1038 pour l'association fixe de canagliflozine 150 mg et metformine 1000 mg en deux prises par jour versus la prise séparée d'un comprimé de canagliflozine 300 mg et de 2 comprimés de metformine 1000 mg par jour.

8.1.2 Rappel des résultats des études de phase III

Cinq études de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques et en double aveugle, réalisées chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés, ont évalué la canagliflozine en association à la metformine, en bithérapie, ou en trithérapie avec d'autres antidiabétiques⁶.

Le critère de jugement principal retrouvé dans ces études était la variation d'HbA1c sur des périodes prédéfinies.

Etudes en bithérapie en association avec la metformine

Deux études avaient pour objectif principal d'évaluer la canagliflozine en association avec la metformine, l'une contre placebo (étude DIA3006) et l'autre contre un sulfamide, le glimépiride (DIA3009).

L'étude DIA3006 a inclus 1 284 patients âgés en moyenne de 55 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans, et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de 7,9 %. Ces patients ont été randomisés en quatre groupes selon un schéma 2 :2 :2 :1 (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, placebo, sitagliptine 100 mg), sur une durée de 26 semaines. Le groupe sitagliptine a servi de comparateur actif à une analyse secondaire de non-infériorité se muant en étude de supériorité sur une période de 52 semaines.

A 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,6 ($\pm 0,1$; IC 95 % : [-0,8;-0,5]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,8 ($\pm 0,1$; IC 95 % : [-0,9;-0,6]) pour la canagliflozine 300 mg.

La variation des critères secondaires de jugement à 26 semaines était également en faveur de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, avec respectivement 45,5 et 57,8 % de répondeurs (HbA1c < 7,0 %) contre 29,8 %, et une différence intergroupe avec le placebo pour le poids de -2,5 kg ($\pm 0,3$) et -2,9 kg ($\pm 0,3$) respectivement.

Il est à noter que la canagliflozine a été non-inférieure à la sitagliptine 100 mg à 52 semaines avec une différence intergroupe en per protocole de 0,12 % ($\pm 0,06$; IC 95 % : [0,01;0,24]) pour la canagliflozine à 100 mg et de -0,03 % ($\pm 0,06$; IC 95 % : [-0,15;0,09]) pour la canagliflozine 300 mg, en considérant une marge de non-infériorité de 0,30 %. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITTm. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, pour le dosage de 300 mg uniquement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été légèrement inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,15 ; IC 95 % [-0,27;-0,03]). Ce résultat est à interpréter avec précaution en raison du pourcentage important de patients exclus (28 % des patients du groupe canagliflozine 300 mg et 35 % du groupe sitagliptine 100 mg) de l'analyse per protocole.

L'étude DIA3009 a inclus 1 452 patients âgés en moyenne de 56 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans et un taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de 7,8 %. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, glimépiride.

Cette étude a montré la non-infériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg à 52 semaines par rapport au glimépiride, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le groupe glimépiride de -0,01 ($\pm 0,05$; IC 95 % : [-0,11;0,09]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,12 ($\pm 0,05$; IC 95 % : [-0,22;-0,02]) pour la canagliflozine 300 mg, respectant la borne supérieure de non-infériorité pour l'intervalle de confiance à 95 % fixée à 0,30.

La variation des critères secondaires de jugement à 52 semaines était également en faveur de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au glimépiride, avec respectivement 5,6 % et 4,9 % de patients avec hypoglycémies contre 34,2 %, et une différence intergroupe avec le glimépiride pour le poids de -5,2 kg ($\pm 0,3$) et -5,7 kg ($\pm 0,3$) respectivement. Le pourcentage de patients répondeurs faisait partie des critères exploratoires et a été de 53,6 % et 60,1 % dans les groupes canagliflozine 100 et 300 mg et de 55,8 % dans le groupe glimépiride.

Au total, ces études ont montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg en association à la metformine à doses suffisantes par rapport au placebo, et la non-infériorité des deux dosages par rapport au glimépiride (sulfamide) en prenant une borne de non-infériorité de 0,30 % en accord avec les recommandations. La non-infériorité par rapport à la sitagliptine 100 mg a été démontrée dans un deuxième temps. Dans les deux études, la diminution d'HbA1c entre l'inclusion et 26 ou 52 semaines a été de 0,8 à 0,9 % pour la canagliflozine, à partir d'une valeur moyenne du taux d'HbA1c à l'inclusion modérément élevée (7,8 %).

La différence de pourcentage de patients répondeurs avec le placebo a été de 15,7 % et 28 % pour les dosages 100 et 300 mg respectivement à 26 semaines ; dans la deuxième étude, ce pourcentage était peu différent de celui du glimépiride. La variation de poids est à interpréter eu égard au mécanisme d'action de la canagliflozine, la variation de poids étant accompagnée d'une perte hydrique⁶.

Etudes en trithérapie en association avec metformine/sulfamide

Deux études avaient pour objectif principal d'évaluer la canagliflozine en association avec metformine/sulfamide, l'une contre placebo (étude DIA3002) et l'autre contre une gliptine, la sitagliptine (DIA3015).

⁶ Bouhanick B. Nouveautés dans le traitement du diabète de type 2. Les recommandations HAS 2013 et ses points généraux. Une nouvelle classe thérapeutique : les gliflozines.

L'étude DIA3002 a inclus 469 patients âgés en moyenne de 56 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 10 ans, et un taux moyen d'HbA1c de 8,1 % à l'inclusion. Ces patients ont été randomisés en trois groupes : canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg, placebo.

A 26 semaines, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, en termes de variation d'HbA1c, avec une différence intergroupe avec le placebo de -0,7 ($\pm 0,1$; IC 95 % : [-0,9;-0,5]) pour la canagliflozine 100 mg et de -0,9 ($\pm 0,1$; IC 95 % : [-1,1;-0,7]) pour la canagliflozine 300 mg.

La variation des critères secondaires de jugement à 26 semaines était également en faveur de la canagliflozine 100 et 300 mg par rapport au placebo, avec respectivement 43,2 et 56,6 % de répondeurs contre 18 %, et une différence intergroupe avec le placebo pour le poids de -1,4 kg ($\pm 0,4$) et -2,0 kg ($\pm 0,4$) respectivement.

L'étude DIA3015 a inclus 756 patients âgés en moyenne de 57 ans avec un diabète de type 2 depuis près de 7 ans, et un taux moyen d'HbA1c de 8,1 % à l'inclusion. Environ 33 % des patients sont sortis de l'étude, principalement en raison de la non atteinte des objectifs glycémiques au cours de l'étude. Ces patients ont été randomisés en deux groupes : canagliflozine 300 mg, sitagliptine 100 mg.

Cette étude a montré la non-infériorité de la canagliflozine 300 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg à 52 semaines, en termes de variation du taux d'HbA1c, avec une différence intergroupe par rapport à la sitagliptine de -0,21 en per protocole (IC 95 % [-0,34;-0,08]). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse en ITT modifiée. Dans l'analyse de supériorité succédant à la démonstration de non-infériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à 0 qui correspondait à la définition de la supériorité (-0,37 ; IC 95 % [-0,50;-0,25]). Ce résultat est à interpréter avec précaution en raison du pourcentage important de patients exclus (34 % des patients du groupe canagliflozine 300 mg et 45 % du groupe sitagliptine 100 mg) de l'analyse per protocole.

En termes de critères de jugement secondaires, cette étude a montré la supériorité de la canagliflozine à 52 semaines par rapport à la sitagliptine 100 mg

La variation des critères secondaires de jugement à 52 semaines était également en faveur de la canagliflozine 300 mg par rapport à la sitagliptine, avec une différence intergroupe avec la sitagliptine pour le poids de -2,8 kg ($\pm 0,3$). Le pourcentage de patients répondeurs fait partie des critères exploratoires et a été de 45,6 % dans le groupe canagliflozine 300 mg et de 35,3 % dans le groupe sitagliptine.

Au total, ces études ont montré, la supériorité de la canagliflozine en association avec la metformine et un sulfamide (glimépiride) par rapport au placebo, ainsi que, pour le dosage de 300 mg uniquement, la non-infériorité en prenant une borne de non-infériorité de 0,30 % en accord avec les recommandations, puis la supériorité par rapport à la sitagliptine 100 mg. Il est à noter qu'un tiers des patients a été exclus de l'étude de non-infériorité, principalement en raisons de la non atteinte des objectifs glycémiques fixés ; ce fait pourrait être à l'origine d'un biais d'attrition. Il est regrettable que le dosage de 100 mg n'ait pas été évalué. La variation d'HbA1c avec la canagliflozine en trithérapie, par rapport à l'inclusion a été de 0,8 % pour la dose de 100 mg et de 1 % pour la dose de 300 mg (à 26 et 52 semaines) à partir d'une valeur d'HbA1c de 8,1 %.

La différence de pourcentage de patients répondeurs avec le placebo a été de 25,2 % et 38,6% pour les dosages 100 et 300 mg respectivement à 26 semaines ; dans l'étude DIA3015, cette différence était de +10 % par rapport à la sitagliptine.

Etude en association avec l'insuline et la metformine

L'efficacité de la canagliflozine contre placebo, en association avec l'insuline a été évaluée dans une sous-étude de l'étude de tolérance DIA3008 réalisée chez les patients avec risque cardiovasculaire.

L'efficacité a été évaluée dans une sous-population sous insuline ≥ 30 UI/j et metformine ≥ 2000 mg/j (n=432). Ces patients avaient un taux d'HbA1c moyen à l'inclusion de 8,2 %.

La différence intergroupe avec le placebo a été de -0,7 ($\pm 0,1$) et de -0,8 ($\pm 0,1$) respectivement pour les dosages de 100 et 300 mg de canagliflozine ($p < 0,001$).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Rappel des conclusions de l'avis du 3 septembre 2014 pour la canagliflozine (INVOKANA)

« Entre 60 et 77 % d'événements indésirables ont été retrouvés dans les études cliniques fournies. La plupart étaient d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés liés au traitement ont été des hypoglycémies, des infections mycosiques vulvo-vaginales, des infections des voies urinaires ainsi qu'une pollakiurie/polyurie.

Des événements indésirables liés à la déplétion volémique ont été retrouvés (1,2 % pour la canagliflozine 100 mg et 1,3 % pour la dose de 300 mg) : hypotension artérielle et orthostatique, sensation vertigineuse, déshydratation, syncope. Ces événements étaient plus fréquents dans les populations particulières (sujet âgé de 55 à 80 ans, insuffisance rénale modérée).

Une augmentation du taux de LDL-cholestérol a été retrouvée dans les études cliniques.»

8.2.2 Données issues du RCP

Le RCP présente les effets indésirables liés à la canagliflozine retrouvés dans les études cliniques, ainsi que les événements indésirables liés à la metformine à partir des données des études cliniques et des données post-commercialisation.

Pour la canagliflozine, les effets indésirables fréquents retrouvés ont été des affections gastro-intestinales (constipation, soif, nausées), des dyslipidémies et une augmentation de l'hématocrite. Les effets indésirables peu fréquents ont été des affections neurologiques (sensation vertigineuse posturale, syncope), vasculaires (hypotension artérielle et orthostatique), métaboliques (déshydratation), cutanées (éruption et urticaire), ainsi qu'une augmentation de la créatininémie, de l'urémie, de la kaliémie et de la phosphatémie.

Pour la metformine, les effets indésirables très fréquents étaient des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit). Les effets indésirables fréquents étaient des troubles du goût. Parmi les effets indésirables très rares, se trouvaient l'acidose lactique, les carences en vitamine B12, des affections de la peau (érythème, prurit, urticaire) ainsi que des troubles de la fonction hépatique et des hépatites.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de VOKANAMET repose sur les données de 2 études de bioéquivalences ainsi que 5 études cliniques de phase III randomisées, contrôlées, multicentriques et en double aveugle, réalisés chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine.

La bioéquivalence entre l'association fixe et la prise séparée de chacun des principes actifs a été établie.

L'efficacité de l'association libre de canagliflozine 100 ou 300 mg/j et metformine 2000 mg/j chez des patients initialement traités par metformine seule a été évaluée dans deux études en termes de réduction d'HbA1c par rapport au placebo et par une étude de non-infériorité au glimépiride. Cette association a également été évaluée en trithérapie, uniquement pour le dosage de 300 mg, en association à un sulfamide, dans deux études dans lesquelles la canagliflozine était comparée au placebo et à la sitagliptine (étude de non-infériorité). Le dosage de 100 mg n'a pas été évalué pour cette trithérapie. Les données de l'association de la canagliflozine à l'insuline et la metformine en trithérapie proviennent d'une sous population d'une étude réalisée chez des patients avec risque cardio-vasculaire.

Les conclusions de l'évaluation concernant le rapport efficacité/effets indésirables d'INVOKANA (canagliflozine) sur la base de ces études de phase III sont les suivantes⁷ :

« Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- Important en bithérapie avec la metformine et en trithérapie avec metformine/sulfamide compte tenu de la quantité d'effet sur l'HbA1c fournies dans les études cliniques, proche des autres antidiabétiques oraux recommandés.
- Modéré en trithérapie avec la metformine et l'insuline en regard des faiblesses méthodologiques. »

Aucune étude de phase III n'a été menée sur l'association fixe, il paraît difficile de juger de l'intérêt d'une association fixe par rapport à ces médicaments pris séparément.

Par ailleurs, cette association fixe ne serait réservée qu'aux patients traités par une posologie maximale de 1 000 mg de metformine administrée 2 fois par jour. Selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral.

En termes de tolérance, cette association fixe expose notamment aux événements indésirables de la canagliflozine et de la metformine.

Pour la canagliflozine, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés liés au traitement ont été des hypoglycémies, des infections mycosiques vulvo-vaginales, des infections des voies urinaires ainsi qu'une pollakiurie/polyurie. Des événements indésirables liés à la déplétion volémique ont été retrouvés : hypotension artérielle et orthostatique, sensation vertigineuse, déshydratation, syncope. Ces événements étaient plus fréquents dans les populations particulières (patients âgés de 55 à 80 ans ou avec insuffisance rénale modérée). Pour la metformine, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux, et des troubles du goût.

⁷ Avis de la Commission de la transparence du 5 novembre 2014 pour les spécialités INVOKANA (canagliflozine).

08.4 Programme d'études

Le programme d'études concerne le développement de la canagliflozine⁷, avec outre le plan de gestion de risques :

- la poursuite de l'étude DIA3008 évaluant la tolérance de la canagliflozine sur les événements cardiaques majeurs chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et présentant un risque cardiovasculaire (fin prévue en 2018),
- l'étude de la tolérance DIA4003 sur la fonction rénale chez les patients adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et présentant également un risque cardiaque (fin prévue 2018).
- le développement clinique d'une forme pédiatrique : étude de phase III sur la tolérance (2015-2018).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

Bithérapie avec la metformine

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec une monothérapie, une bithérapie est recommandée associant metformine et sulfamides hypoglycémiant en première intention, en surveillant le poids et la survenue d'hypoglycémies. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant⁸, la metformine peut être associée aux inhibiteurs des alphaglucosidases, aux inhibiteurs de la DPP-4/gliptines, et au repaglinide. D'après l'avis du 3 septembre 2014⁹, la canagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant.

Trithérapie avec les antidiabétiques oraux

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine+sulfamide hypoglycémiant, un inhibiteur des alphaglucosidases ou une gliptine peuvent être ajoutés. D'après l'avis du 3 septembre 2014, la canagliflozine est un moyen thérapeutique supplémentaire en trithérapie en association à la metformine et au sulfamide, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés.

Association avec l'insuline

L'intérêt de maintenir les antidiabétiques oraux doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules. Ainsi, le cas échéant, la metformine ou les sulfamides (après

⁸ si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c

⁹ Avis de la Commission de la transparence du 5 novembre 2014 pour les spécialités INVOKANA (canagliflozine).

adaptation posologique) pourront être poursuivis ^{10,11,12}. Selon les recommandations et l'avis du 3 septembre 2014, la canagliflozine n'est une alternative qu'en trithérapie avec l'insuline et la metformine.

VOKANAMET est l'association fixe de la canagliflozine 50 ou 150 mg et de la metformine 1000 mg, à prendre deux fois par jour.

Les spécialités VOKANAMET sont un moyen thérapeutique supplémentaire :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée ; il est rappelé que l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral ;
- chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline.

Il est souhaitable de réaliser une titration des comprimés séparés afin d'atteindre la dose optimale des traitements avant l'utilisation de l'association fixe.

Il convient de rappeler qu'en raison de l'action diurétique de la canagliflozine, une prudence est recommandée chez les patients pour lesquels une baisse de tension artérielle pourrait présenter un risque : patients avec maladie cardio-vasculaire, insuffisance rénale légère ou modérée, sous traitement antihypertenseur avec antécédent d'hypotension, sous diurétiques, ou encore les patients de 65 ans et plus.

Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

¹⁰ Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012 Apr 19;344:e1771. doi: 10.1136/bmj.e1771.

¹¹ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, *et al*. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52(1):17-30.

¹² Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

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

010.1 Service Médical Rendu

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important lorsqu'il est utilisé seul chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée, ainsi qu'en association avec un sulfamide,
- modéré en association avec l'insuline, en regard des faiblesses méthodologiques des études sur la canagliflozine seule.

► VOKANAMET est un moyen thérapeutique supplémentaire dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée,
- en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, dans le cadre d'une trithérapie,
- en substitution d'une association libre de canagliflozine et metformine.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Intérêt de santé publique :

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

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

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

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

En l'état actuel des connaissances, la spécialité VOKANAMET n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

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

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

- important chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée, ou associée à un sulfamide hypoglycémiant ;
- modéré chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à l'insuline ;
- important en substitution de l'association libre de canagliflozine et de metformine, aux mêmes doses.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence de bénéfice clinique démontré de l'association fixe par rapport à l'association libre de metformine et de canagliflozine ou d'autres antidiabétiques oraux, la Commission considère que les spécialités VOKANAMET n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2, dont le traitement comporte l'association libre de la canagliflozine et de la metformine ou bien dans le cadre d'une trithérapie chez des patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline.

010.3 Population cible

La population cible de VOKANAMET correspond aux patients diabétiques de type 2 traités par canagliflozine et metformine ou insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline.

Elle est au maximum égale à la population cible d'INVOKANA¹³, qui est de 282 078 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹³ Avis de la Commission de la transparence du 5 novembre 2014 pour les spécialités INVOKANA (canagliflozine).

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Biguanide					
metformine et ses génériques	GLUCOPHAGE (Merck Santé)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
Insulinosécréteurs					
sulfamides hypoglycémisants et leurs génériques			important		Oui
inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose, miglitol)	GLUCOR (Bayer Santé) DIASTABOL (Sanofi Aventis)	5 septembre 2012 (RI)	important		Oui
Répaglinide	NOVONORM (Novo Nordisk)	21 juillet 2010 (RI)	important		Oui
Incrétino mimétique par voie injectable ou analogues du GLP-1 (non indiqués en monothérapie)					
Exénatide	BYETTA (Bristol-Myers Squibb)	28 février 2007	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	-	Oui
			<i>En cours d'évaluation en bithérapie avec l'insuline et en trithérapie avec insuline + metformine</i>		
Liraglutide	VICTOZA (Novo Nordisk)	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	IV	Oui
Lixisénatide	LYXUMIA (Sanofi Aventis)		<i>En cours d'évaluation par la CT</i>		
Gliptines					
sitagliptine et ses associations fixes avec la metformine	JANUVIA 100 mg / XELEVIA 100 mg (MSD, Pierre Fabre)	18 juillet 2012	insuffisant en monothérapie	-	
		6 juin 2007	important en bithérapie en association à la metformine	IV	Oui
		24 juin 2009	faible en bithérapie en association à un sulfamide	V	Oui
		18 juillet 2012	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	Non
		18 juillet 2012	important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	V	Oui
vildagliptine et ses associations fixes avec la metformine	GALVUS / JALRA (Novartis Pharma) ¹⁴	21 nov. 2012	insuffisant en monothérapie	-	
		10 décembre 2008	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui

¹⁴ Les spécialités à base de vildagliptine ont reçu le 20 septembre 2012 un avis favorable du CHMP dans l'extension d'indication suivante : « en association à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. »

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
saxagliptine et son association fixe avec la metformine	ONGLYZA (Bristol-Myers Squibb) ¹⁵	2 décembre 2009	important en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide	V	Oui
		15 mai 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline faible en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine	- V	Non Oui
linagliptine et son association fixe	TRAJENTA (Boehringer Ingelheim) ¹⁶	20 juin 2012	insuffisant en monothérapie important en bithérapie en association à la metformine	- V	Non
		20 mars 2013	insuffisant en bithérapie en association à l'insuline	-	
			important en trithérapie, en association à l'insuline et la metformine	V	
<i>Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2</i>					
Dapagliflozine	FORXIGA	23 avril 2014	Insuffisant en monothérapie		Non
			Modéré en bithérapie en association à la metformine	V	
			Insuffisant en bithérapie en association à l'insuline		
			Modéré en trithérapie en association à l'insuline et la metformine	V	

1
2
3
4

¹⁵ Non indiqué en monothérapie

¹⁶ Non indiqué en bithérapie en association à un sulfamide