

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
6 février 2019***Date d'examen par la Commission : 7 novembre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 novembre 2018
a fait l'objet d'une audition le 6 février 2019.****glibenclamide*****AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable avec seringue de 1 mL**

B/1 (CIP : 34009 301 499 1 1)

AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable avec seringue de 5 mL

B/1 (CIP : 34009 301 499 2 8)

AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable avec seringue de 1 mL

B/1 (CIP : 34009 301 499 3 5)

AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable avec seringue de 5 mL

B/1 (CIP : 34009 301 499 5 9)

Laboratoire AMRING FRANCE

Code ATC	A10BB01 (sulfonylurée)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« AMGLIDIA est indiqué pour traiter le diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats de deux études cliniques ouvertes, non comparatives, ayant montré l'efficacité de comprimés de différentes sulfonylurées (excepté le glibenclamide) dans l'une des études, et uniquement de comprimés de glibenclamide dans l'autre étude (correspondant à une utilisation hors AMM de ces molécules), sur le maintien de l'équilibre glycémique en remplacement de l'insuline avec une tolérance acceptable, dans le diabète néonatal, - de la difficulté de réaliser une étude comparative AMGLIDIA versus l'insuline, compte tenu de la connaissance de l'efficacité de l'utilisation de comprimés de sulfonylurée et de la rareté de la maladie, - des données cliniques disponibles avec AMGLIDIA reposant sur une étude ouverte, non comparative, ayant évalué l'acceptabilité et la tolérance du changement de traitement par glibenclamide en comprimé vers la suspension buvable AMGLIDIA chez 10 enfants ayant un diabète néonatal, - du profil de tolérance d'AMGLIDIA qui apparait favorable sur la base, toutefois, de données disponibles limitées, - de l'intérêt médical de disposer d'un médicament sous une forme galénique adaptée à la population pédiatrique, dans cette maladie rare et grave, <p>la Commission estime qu'AMGLIDIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du diabète néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants, qui comprend les produits mentionnés au paragraphe 07 « Comparateurs cliniquement pertinents ».</p>
ISP	AMGLIDIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>AMGLIDIA est le traitement de première intention du diabète néonatal et doit être instauré le plus précocement possible, après l'établissement du diagnostic de diabète néonatal, et le rétablissement d'un équilibre métabolique en cas d'acidocétose inaugurale, et sans attendre la confirmation génétique du diagnostic.</p> <p>La forme galénique d'AMGLIDIA, en solution buvable, facilite son administration dans la population pédiatrique.</p>
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>La Commission regrette l'absence de cohérence entre la posologie exprimée en mg/kg et la graduation des seringues en ml, susceptible d'être une source d'erreur d'administration dues à une confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (ml). Par conséquent, la Commission souligne l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration d'AMGLIDIA, comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant. Afin de ne pas exposer les enfants à une surcharge en benzoate de sodium, AMGLIDIA 0,6 mg/ml suspension buvable ne peut pas être utilisé pour des posologies > 0,6 mg/kg/j.</p>

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24 mai 2018 Plan de gestion des risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (15/01/2016) Liste I ATU nominative depuis le 20/07/2015 Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie, ou en endocrinologie, diabétologie et nutrition.
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques sauf insuline A10BB Sulfonylurées A10BB01 Glibenclamide

03 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités des spécialités AMGLIDIA, suspension buvable, dans le traitement du diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

Le principe actif d'AMGLIDIA est le glibenclamide, une sulfonylurée. Cette molécule est actuellement prise en charge uniquement sous la forme de comprimés indiqués dans le diabète non insulino-dépendant de l'adulte.

04 INDICATION THERAPEUTIQUE

« AMGLIDIA est indiqué pour traiter le diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

Les sulfonylurées comme AMGLIDIA se sont révélées efficaces chez les patients présentant des mutations des gènes codant pour le canal potassique dépendant de l'ATP de la cellule bêta et un diabète sucré néonatal transitoire lié au chromosome 6q24. »

05 POSOLOGIE

« Un traitement par le glibenclamide en suspension doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de diabète juvénile très précoce.

Instructions de prescription

Il convient d'être vigilant lors de la prescription et de l'administration d'AMGLIDIA afin d'éviter les erreurs de posologie dues à une confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (ml). Il convient de veiller à ce que la dose et le dosage appropriés soient communiqués et délivrés.

Posologie

Pour éviter de dépasser la dose quotidienne acceptable de benzoate de sodium, la dose quotidienne d'AMGLIDIA ne doit pas dépasser 1 ml/kg/jour. Dès lors, AMGLIDIA 0,6 mg/ml ne doit pas être utilisé pour des posologies supérieures à 0,6 mg/kg/jour.

[...]

Introduction du traitement en milieu hospitalier

Le traitement par AMGLIDIA doit être initié à 0,2 mg/kg par jour réparti en deux doses à prendre avant les repas (y compris l'alimentation au biberon).

La dose doit être augmentée de 0,2 mg/kg par jour répartie en deux doses jusqu'à atteindre une dose quotidienne totale de 1 mg/kg. À mesure que la dose augmente, il est généralement possible de réduire la dose d'insuline puis de l'arrêter.

[...]

À partir du 6^{ème} jour, conserver une dose de 1 mg/kg par jour de glibenclamide pendant au moins 4 semaines. Ceci peut être réalisé en ambulatoire.

Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 2,8 mg/kg/jour ont été administrées avec succès sans effets indésirables. Dans le cas d'une réponse partielle avec des doses faibles, comme vu avec des besoins réduits en insuline, une nouvelle augmentation de la dose pouvant aller jusqu'à 2,8 mg/kg/jour peut être envisagée dans certains cas.

[...]

Adaptation de la posologie

Souvent, la glycémie capillaire diminuera même si le patient reçoit une dose fixe de glibenclamide en suspension.

Par conséquent, pour éviter une hypoglycémie, il convient d'envisager de réduire la dose d'AMGLIDIA ou d'arrêter le traitement. Une réduction de la dose de glibenclamide en suspension doit être anticipée par le médecin traitant, surtout si les valeurs de la glycémie deviennent inférieures à 4 mmol/l (72 mg/dl).

Un changement de posologie doit également être discuté, dès que :

- les patients présentent un gain ou une perte de poids,
- les patients changent de style de vie (activité physique),
- d'autres facteurs surviennent (épisodes fébriles, gastro-entérite),

se traduisant par une augmentation de la sensibilité à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie.

Introduction du traitement en ambulatoire

La dose d'AMGLIDIA doit être augmentée progressivement chaque semaine de 0,2 mg/kg par jour en deux doses jusqu'à atteindre une dose quotidienne totale de 1 mg/kg. À mesure que la dose augmente, il est généralement possible de réduire la dose d'insuline puis de l'arrêter.

[...]

Si à la fin de cette période de 5 ou 6 semaines, le traitement ne semble avoir aucun effet avec des doses d'insuline similaires aux doses initiales, une administration de 2 mg par kg par jour pendant une semaine est recommandée (dans de rares cas, le sevrage complet de l'insuline a pris 4 mois). S'il apparaît une réduction des besoins en insuline à cette dose de 2 mg par kg par jour (réduction en insuline d'au moins 60 % de la dose avant administration de glibenclamide), il est alors utile, dans certains cas, de continuer l'administration d'une dose supérieure de glibenclamide pendant une période prolongée.

Gestion du traitement à long terme

Les patients peuvent occasionnellement avoir des valeurs de glycémie très élevées, c'est-à-dire > 20 mmol/l (> 360 mg/dl). Dans certains cas, ces valeurs de glycémie élevées semblent se stabiliser avec la dose normale de glibenclamide. Cependant, une étroite surveillance de la glycémie est nécessaire dans tous les cas (merci de vous référer également aux recommandations données dans le paragraphe « omission de dose » ci-après) et des mesures adéquates pour rétablir l'euglycémie (par exemple l'administration d'une troisième dose quotidienne de glibenclamide ou l'administration d'insuline) doivent être prises.

Si le patient a des valeurs de glycémie inférieures à 4 mmol/l (72 mg/dl), la dose de glibenclamide en suspension peut être réduite.

Si aucune amélioration n'est observée (dose d'insuline inchangée, contrôle glycémique similaire et aucune amélioration neurologique), l'administration de glibenclamide doit être interrompue.

Passage d'une utilisation hors-AMM de glibenclamide en comprimés à du glibenclamide en suspension chez des patients atteints de diabète néonatal

Les prescripteurs doivent savoir si le glibenclamide a été administré en comprimés micronisés ou non micronisés avant l'administration du glibenclamide en suspension afin d'effectuer une adaptation posologique optimale. [...]

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie d'AMGLIDIA en suspension buvable chez les patients présentant des infections intercurrentes, un traumatisme, un état de choc ou une anesthésie :

- en cas d'intervention chirurgicale majeure, l'insulinothérapie doit remplacer AMGLIDIA en suspension buvable;
- une insuffisance rénale ou hépatique peut nécessiter une réduction de la posologie;
- dans des situations exceptionnelles de stress (par exemple, traumatisme, intervention chirurgicale, infections fébriles), la régulation de la glycémie peut se détériorer, et un traitement temporaire par insuline peut être nécessaire pour maintenir un bon contrôle métabolique.

[...]

Populations particulières

Insuffisance rénale

En présence de patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, une adaptation posologique est nécessaire. Chez ces patients, il convient d'initier le traitement à la dose la plus faible et de suivre strictement les posologies, pour éviter les réactions d'hypoglycémie [...]. En cas d'insuffisance rénale sévère, [...].

Insuffisance hépatique

Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez ces patients, il convient d'initier le traitement à la dose la plus faible et de suivre strictement les posologies, pour éviter les réactions d'hypoglycémie [...]. En cas d'insuffisance hépatique sévère, [...].

Adultes et personnes âgées

La sécurité et l'efficacité du glibenclamide en suspension buvable chez les patients âgés n'ont pas été établies dans la mesure où le médicament est indiqué pour être utilisé dans la population pédiatrique.

Population pédiatrique

AMGLIDIA est destiné à une utilisation chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. Pour les adolescents, le glibenclamide en comprimés est plus approprié et plus pratique.

Patients à risque

Chez les patients sous-alimentés ou ceux présentant une modification notable de leur état général, ou dont l'apport calorique est irrégulier, et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il convient d'initier le traitement à la dose la plus faible et de suivre strictement les posologies pour éviter les réactions d'hypoglycémie [...]. »

Avec une incidence de 1/90 000¹, le diabète néonatal est une maladie rare se révélant dans la période néonatale ou chez le nourrisson. Selon la classification de l'ISPAD², cette forme de diabète s'intègre dans la catégorie des anomalies génétiques de la fonction de la cellule beta³. D'origine génétique variable, les formes les plus fréquentes sont liées à des mutations des canaux K-ATP dépendants (plus de la moitié des cas), des anomalies du chromosome 6 (environ 1/3 des cas) ou des mutations du gène de l'insuline^{4,5}.

Le diabète néonatal se définit par une hyperglycémie modérée à sévère, apparaissant au cours des 1^{ers} jours et avant 6 mois de vie, associée à des manifestations cliniques telles qu'un retard de croissance intra-utérin, une polyurie, une déshydratation sévère et un retard staturo-pondéral^{4,5}.

Son diagnostic est souvent retardé du fait de sa rareté et par la difficulté de repérer le syndrome polyuro-polydipsique à cet âge, ce qui représente une menace sur le pronostic vital à très court terme.

Son évolution est marquée par la survenue extrêmement rapide d'une acidocétose sévère, particulièrement redoutable^{4,5}.

Selon les atteintes génétiques concernées, le phénotype peut varier. Il peut être associé à des malformations congénitales telles que la macroglossie et la hernie ombilicale, ou à des troubles neurologiques et neuropsychologiques allant d'un retard psychomoteur léger à un retard de développement sévère avec une épilepsie résistante au traitement et une faiblesse musculaire⁴.

Outre ces complications neurologiques, l'hyperglycémie chronique, incomplètement contrôlée, expose l'enfant et l'adulte en devenir aux complications classiques du diabète, notamment la macro- et la microangiopathie⁵.

La forme transitoire du diabète néonatal disparaît au bout de quelques semaines de vie à quelques mois mais peut évoluer vers un diabète permanent à l'adolescence ou à l'âge adulte. Le diabète néonatal permanent survient, lui, dès la fin de la vie fœtale ou post-natale et ne s'accompagne d'aucune période de rémission.

Le traitement a pour objectif initial de rééquilibrer le métabolisme glucidique et doit être débuté dès le diagnostic. Le traitement consiste en l'équilibre entre un apport calorique et glucidique nécessaire pour un rattrapage pondéral régulier et non excessif pour éviter tout risque d'insulinorésistance et une insulinothérapie permettant d'obtenir un équilibre métabolique⁶.

Diagnostiqué devant une acidocétose, il nécessite le plus souvent l'instauration d'une insulinothérapie par voie intraveineuse avec une réhydratation, jusqu'à la correction des troubles métaboliques.

Le besoin médical est actuellement couvert par les insulines administrées par voie sous-cutanée, le plus souvent avec l'aide d'une pompe à insuline en raison du jeune âge des patients, ou en cas d'acidocétose, par voie intraveineuse. Par ailleurs, depuis 2006, l'efficacité du remplacement de l'insuline par une sulfonylurée en comprimé (en majorité du glyburide mais aussi du glipizide, glicazide, glimépiride, tolbutamine), n'ayant pas l'AMM dans le diabète néonatal, a été mise en évidence⁷. Plus récemment, une étude a évalué l'efficacité du remplacement de l'insuline par du glibenclamide en comprimé (qui n'a pas l'AMM dans le diabète néonatal) sur l'équilibre glycémique

¹ Lafusco D, Massa O, Pasquino B, et al. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 live births. *Acta Diabetol* 2012; 49(5): 405-8.

² International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

³ Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014*. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 Suppl 20: 4-17.

⁴ Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L, et al. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 199-207.

⁵ Hattersley AT, Njølstad PR et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014*. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014 ; Suppl 20:47-64.

⁶ Busiah K, Vaivre-Douret L, Yachi C et al. Diabètes sucrés du très jeune enfant. *Archives Françaises de Pédiatrie* 2013 ; Supplément 4 S117-S127.

⁷ Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355(5): 467-77.

et certaines anomalies neurologiques associées dans le diabète à révélation néonatale ou très précoce⁸.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments indiqués dans le diabète néonatal et adaptés à l'administration dans une population pédiatrique.

⁸ Beltrand J, Elie C, Fournier E, et al. Sulfonylurea Benefits Neurological and Psychomotor Functions in Patients with Neonatal Diabetes Due to Potassium Channel Mutations. *Diabetes Care* 2015; 38: 2033-2041. Erratum *Diabetes Care* 2016; 39(1): 155.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

La prise en charge du diabète néonatal consiste en l'administration sous-cutanée d'insuline, le plus souvent avec l'aide d'une pompe à insuline, ou en cas d'acidocétose, par voie intraveineuse (cf. tableau 1).

Tableau 1 : insulines indiquées chez l'enfant

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
HUMALOG (Insuline Lispro) <i>Lilly</i>	Non	Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	19/07/2017 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
APIDRA (Insuline glulisine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.	03/02/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
NOVORAPID (Insuline asparte) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an.	03/05/2017 (extension d'indication)	Important	Compte tenu des données cliniques limitées, la Commission considère que NOVORAPID n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant d'âge ≥ 1 an et < 2 ans	Oui
ACTRAPID (Insuline humaine) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète.	03/02/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
MIXTARD 30 insuline soluble et insuline isophane (NPH) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète.	03/02/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
NOVOMIX 30 (suspension biphasique insuline asparte soluble et insuline asparte sous forme de cristaux de protamine) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 10 ans.	17/06/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

LEVEMIR (Insuline détémir) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.	21/09/2016 (extension d'indication)	Important	-	Oui
LANTUS (Insuline glargine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	18/04/2018 (renouvellement d'inscription)	Important	V dans la prise en charge	Oui
ABASAGLAR (Insuline glargine) (Biosimilaire de LANTUS) <i>Lilly</i>	Non	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	23/09/2015 (inscription)	Important	V dans la prise en charge	Non
TRESIBA (Insuline degludec) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.	02/04/2014 (inscription) 05/09/2018 (extension indication)	Important	V dans la prise en charge par les analogues lents de l'insuline (LANTUS et LEVEMIR) V par rapport à l'insuline détémir dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant âgé de plus de 1 an et de l'adolescent.	Oui
UMULINE NPH (Insuline NPH) <i>Lilly</i>	Non	Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	03/05/2017 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
INSUMAN BASAL (Insuline NPH) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.	19/03/2014 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
INSULATARD (Insuline NPH) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement du diabète.	03/02/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

Les sulfonylurées, incluant le glibenclamide, en comprimés ont l'AMM uniquement dans le diabète de type 2 de l'adulte. Toutefois, des études mettant en évidence leur efficacité en comprimé ou sous forme de suspension orale à base de comprimés écrasés pour les enfants incapables de prendre un comprimé, dans le diabète néonatal, ont été publiées en 2006⁷ puis en 2015⁸ et sont retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux.

► Conclusion

Les comparateurs cités au paragraphe 07.1 sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui (10/09/2018)	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui (24/05/2018)	Indication de l'AMM

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet.

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats de 3 études réalisées avec l'administration, hors AMM, de comprimés écrasés de sulfonylurées, incluant le glibenclamide, qui sont indiqués uniquement dans le diabète de type 2 de l'adulte :

- L'étude PEARSON ouverte, non contrôlée qui a évalué l'efficacité du remplacement de l'insuline par une sulfonylurée (en majorité du glyburide) dans le diabète néonatal associé à une mutation du gène KCNJ11 codant la sous-unité Kir 6.2 des canaux K-ATP dépendants⁷,
- L'étude GLIDKIR qui a évalué l'efficacité du remplacement de l'insuline par du glibenclamide en comprimé sur l'équilibre glycémique et certaines anomalies neurologiques associées dans le diabète à révélation néonatale ou très précoce dû à une mutation du gène KCNJ11 ou ABCC8^{8,9}.
- L'étude NEOGLI¹⁰, française de phase II, qui a évalué l'acceptabilité et la tolérance du remplacement du glimépiride en comprimés par AMGLIDIA dans le diabète néonatal. La phase d'extension de cette étude est toujours en cours.

Un suivi de cohorte sur une période de 10 ans qui a évalué l'efficacité et la tolérance à long terme de l'administration de sulfonylurée, en majorité du glimépiride, dans le diabète néonatal ou très précoce dû à une mutation du gène KCNJ11¹¹ a également été déposé.

⁹ Réalisée à l'hôpital Necker-Enfant Malade (Paris), avec le soutien de l'Agence Nationale de la Recherche-Maladies Rares (ANR-07-MRAR-000).

¹⁰ Réalisée à l'Hôpital Necker-Enfants Malades et ayant bénéficié d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC n°13-029). Etude en cours de publication.

¹¹ Bowmann P, Sulen A, Barbetti F et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonyleureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes & Endocrinol* June 2018. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30106-2).

010.1 Efficacité

10.1.1 Etudes réalisées avec des comprimés de sulfonylurée

10.1.1.1 Etude du remplacement de l'insuline par une sulfonylurée en comprimé

	Etude Pearson ⁷
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité du remplacement de l'insuline par une sulfonylurée dans le diabète néonatal associé à une mutation du gène KCNJ11.
Méthode	Etude multicentrique, internationale (Royaume-Uni, France, Norvège) en ouvert, non contrôlée.
Population étudiée	49 patients issus de 40 familles ayant un diabète néonatal en relation avec une mutation du gène KCNJ11 codant la sous-unité Kir 6.2 du canal K-ATP
Critères d'inclusion	Diabète néonatal en relation avec une mutation du gène KCNJ11.
Déroulement de l'étude	Remplacement de l'insuline par une sulfonylurée, en majorité du glyburide mais aussi glipizide, glicazide, glimépiride, tolbutamine. La dose initiale de glyburide était de 0,1 mg/kg/j en 2 prises puis était augmentée progressivement à raison de 0,1 mg/kg pendant la phase de décroissance de l'insuline chez les patients suivis en externe et plus rapidement (0,2 mg/kg/j) chez les patients hospitalisés, puis titrée selon l'équilibre glycémique. Pour les enfants incapables de prendre un comprimé, une suspension orale à base des comprimés écrasés était préparée par la pharmacie locale.
Critère de jugement principal	Suppression effective de l'insulinothérapie. L'échec du remplacement était défini par la persistance du besoin en insuline avec une dose quotidienne de glyburide supérieure à 0,8 mg/kg/j.
Parmi les critères de jugement secondaires	Evolution de l'HbA1c et survenue d'hypoglycémie (enregistrement continu en CGMS (Medtronic) sur 48 heures dans une sous-population de patients (n=8) pendant la phase d'insulinothérapie, puis après 4 à 8 semaines de traitement par sulfonylurée.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Sans objet.
Analyse statistique	Les variations d'HbA1c, de concentrations de GLP et peptides-C ont été analysées à l'aide d'un test t apparié pour les variables normalement distribuées et d'un test de Wilcoxon ou de Friedman pour les mesures appariés dont la distribution ne suivait pas une loi normale. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour les mesures indépendantes.

Résultats

► Caractéristiques des patients

Les patients inclus avaient été diagnostiqués entre 0,6 et 3 mois, avec une acidocétose pour 33% d'entre eux. Lors du remplacement de l'insuline, ils étaient âgés entre 3 ans et 14 ans. Un total de 43 patients ont reçu du glyburide, 2 patients du glipizide, 2 patients du gliclazide, 1 patient du glibenclamide et 1 patient du tolbutamide. La dose médiane en équivalent glyburide était de 0,45 mg/kg/j, soit une dose supérieure à celle utilisée dans le traitement du diabète de type 2 (à savoir 0,25 mg/kg/j). Le remplacement de l'insuline par une sulfonylurée a été efficace chez 44 des 49 patients (90%) et a été un échec pour 5 patients. La publication ne précise pas quel était la sulfonylurée reçue par les patients en échec mais indique que ces 5 patients en échec étaient caractérisés par une fréquence élevée de troubles neurologiques graves et étaient plus âgés (6 à 35 ans).

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Cohorte initiale	Remplacement	Echec de remplacement
N	49	44	5
Sexe (%M)	51	55	20
Anomalie neurologiques, n (%)	-	6 (14) iDNED*	4 (80) : 2 DNED* et 2 iDNED*
Age au diagnostic, médiane (IQR) (mois)	1,5 (0,6-3)	1,5 (0,5-3)	1,2 (0,4-4)
Age au remplacement, médiane (IQR) (année)	7 (3-14)	6 (3-12)	18 (6-35)
Insuline (UI/kg/J), médiane (IQR)	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,6-0,9)	0,4 (0,4-0,7)
HbA1c, médiane (IQR)	8,0 (7,1-9,5)	8,1 (7,1-9,4)	7,4 (5,3-9,5)
Peptide c indétectable	24/28	20/24	4/4
Equivalent dose glyburide, médiane (min-max)		0,45 (0,05-1,50)	1 (0,8 – 2,28)

Résultats donnés en médiane (interquartiles)

*Syndrome de DEND (diabète néonatal associé à un retard mental et une épilepsie) et syndrome de DEND intermédiaire (syndrome de DEND sans épilepsie).

► Critère de jugement principal (Suppression effective de l'insulinothérapie)

Pour 44/49 patients, le remplacement de l'insuline par une sulfonylurée a été associé à une diminution de l'HbA1c de 1,7% IC95% [1,3- 2,1%] n=38, p<0,001) observée dès 12 semaines qui s'est maintenue jusqu'à 1 an :

- Valeur médiane à l'inclusion de l'HbA1c : 8,1% IC95% [7,1-9,4]
- Valeur médiane à 12 semaines : 6,4% IC95% [6,2-6,6%].

10.1.1.2 Etude du remplacement de l'insuline par du glibenclamide en comprimés

	Etude Glidkir ^{8,9}
Objectif principal de l'étude	Substituer l'insuline administrée en sous-cutanée par du glibenclamide per os chez des patients ayant un diabète très précoce dû à une mutation KCNJ11 ou ABCC8.
Méthode	Etude monocentrique (Hôpital Necker-Enfants Malades), en ouvert, non randomisée, non contrôlée (juillet 2006- février 2009).
Population étudiée	Diabète à révélation néonatale ou très précoce dû à une mutation du gène KCNJ11 codant la sous-unité Kir6.2 ou ABCC8 codant la sous-unité SUR1 des canaux potassiques ATP-dépendants, sans anticorps anti îlots de Langerhans.
Critères d'inclusion	Cf. ci-dessus.
Critères de non inclusion	Hypersensibilité aux sulfonylurées, Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), Insuffisance hépatique sévère (TP 70%), porphyrie.
Déroulement de l'étude	La dose initiale de glibenclamide était de 0,1 mg/kg/J en 2 prises, puis était augmentée progressivement à raison de 0,1 mg/kg pendant la phase de décroissance de l'insuline chez les patients suivis en externe et augmentée plus rapidement (0,2 mg/kg/j) chez les patients hospitalisés, puis titrée selon l'équilibre glycémique. Pour les enfants incapables de prendre un comprimé, une suspension orale à base de comprimés écrasés a été produite par la pharmacie locale.
Critère de jugement principal	Suppression effective de l'insulinothérapie. L'échec du remplacement était défini par la persistance du besoin en insuline avec une dose quotidienne de glibenclamide supérieure à 0,8 mg/kg/j. Les évaluations ont été faites à 2, 6, 12 et 18 mois
Parmi les critères de	Comparaison par rapport à l'inclusion de l'équilibre glycémique, de la sécrétion

jugement secondaires	d'insuline sous glucagon. Une évaluation neuro-psychomotrice a été effectuée à l'aide de la batterie française d'évaluation des fonctions neuromotrices ¹² . Les performances intellectuelles ont été évaluées à l'aide du test de Brunet-Lézine, et de l'échelle d'intelligence de Wechsler (échelle préscolaire et échelle primaire révisée et échelle adulte). Des tests standardisés spécifiques tels que des tests d'intégration visuo-motrices et des tests visuo-spatiaux ont été réalisés. Ces évaluations ont été menées à l'inclusion et à 12 mois de traitement.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un recrutement de 20 patients a été jugé comme atteignable dans les délais d'inclusion de l'étude (18 mois)
Analyse statistique	Comparaisons avec les tests appariés de Wilcoxon ou Mac Nemar. Utilisation du modèle non linéaire à effet mixte pour calculer l'Aire sous la Courbe (ASC) du glibenclamide sur 24 heures.

Résultats

► Caractéristiques des patients

Dix-neuf patients âgés de 5 mois à 18 ans ont été inclus, dont 8 patients âgés de moins de 4 ans. Un patient a été exclu secondairement de l'étude, les parents ayant finalement refusé le remplacement de l'insuline par le glibenclamide.

Tableau 3 : profil métabolique à l'inclusion et 12 ou 18 mois après introduction du glibenclamide

Patients		
n	18	
Mutation KNCJ11, n	16	
Mutations ABCC8, n	2	
	Avant le début du traitement par glibenclamide	12 ou 18 mois après le début du traitement par glibenclamide
Age (année)	5,3 [0,4 – 18,5]	
Sexe M (%)	13 (72%)	
HbA1c (%)	7,75 [5,5 – 12,8]	6,4 [5,4 – 10,0]**
Valeur basale du peptide-C mg/mL	0,07 [0,02 – 0,51]	0,28 [0,12 – 0,82]
Peptide-C après test de stimulation au glucagon (ng/mL)	0,1 [0,05 – 1,44]	0,74 [0,2 – 1,99]*
Dose de glibenclamide (mg/kg/j)		0,2 [0 – 1,4]**

Les résultats sont donnés en médiane [min-max]. *résultat à 12 mois ** résultat à 18 mois

► Critère de jugement principal (Suppression effective de l'insulinothérapie)

Après 18 mois de traitement par glibenclamide, tous les patients avaient arrêté le traitement par insuline. Un patient a arrêté le traitement par glibenclamide à 12 mois (rémission). A 18 mois, les patients recevaient en médiane 0,2 mg/kg/j de glibenclamide (valeur interquartile [0-1,4] mg/kg/j).

► Critères de jugement secondaires

Comparaison de l'équilibre glycémique et de la sécrétion d'insuline sous glucagon.

Le traitement par glibenclamide s'est accompagné d'une baisse de l'HbA1c de -1,55% [-3,8 à 0,1%] ($p < 0,0001$) et d'une augmentation du peptide-C en situation basale et après stimulation par le glucagon ($p < 0,01$).

Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été observé pendant la durée de l'étude.

¹² Vaivre-Douret L. Batterie d'évaluation des fonctions neuro-psychomotrices (NP-MOT) de l'enfant. Paris, France, Editions du Centre de Psychologie Appliquée, 2006 [in French].

Evaluation neuro-psychomotrice

A l'inclusion, des anomalies de coordination et/ou des déficits de l'attention ont été observées chez 17 des 18 patients. L'électroencéphalogramme était normal chez 15 patients et 3 patients présentaient des anomalies. Des anomalies de planification ou de programmation des mouvements étaient observées chez 15 patients.

Après 12 mois de traitement, pour l'ensemble des 8 enfants de moins de 4 ans traités par glibenclamide, il a été observé une normalisation du tonus axial, une amélioration de la motricité globale chez les 2/3 et de la motricité fine chez 3/5.

Aucune aggravation neuro-psychomotrice n'a été observée sous traitement par glibenclamide.

Pour 6 patients, les troubles du langage et les performances intellectuelles observés à l'inclusion n'ont pas été améliorés sous traitement par glibenclamide. Il a été noté une disparition de l'hyperactivité sous traitement par glibenclamide qui avait été rapportée chez 2 enfants de moins de 4 ans.

Les études d'électrophysiologie musculaire réalisées chez 10 des 19 patients inclus ont montré une conduction sensitivo-motrice normale à l'inclusion. Les exercices musculaires courts ou prolongés suggéraient une absence de trouble de l'excitabilité membranaire. Ces résultats n'ont pas été modifiés sous traitement par glibenclamide.

10.1.1.3 Etude de suivi de cohorte au long terme

	Etude BOWMAN
Objectif principal de l'étude	Evaluer le taux d'échec du traitement par sulfonyleurée dans le diabète néonatal avec une mutation de KCNJ11.
Méthode	Suivi de cohorte international ¹³ , multicentrique, prospectif (n=5 sites dont un site français)
Critères d'inclusion	Diabète de révélation néonatale ou très précoce dû à une mutation du gène KCNJ11 traités par sulfonyleurée avant décembre 2006.
Déroulement de l'étude	Suivi de cohorte non interventionnel avec recueil annuel de données.
Critère de jugement principal	Echec du traitement par sulfonyleurée défini comme la réintroduction permanente d'une insulinothérapie.
Parmi les critères de jugement secondaires	-Dose de sulfonyleurée (lorsqu'il ne s'agissait pas du glibenclamide, les doses ont été reconverties en équivalent de dose glibenclamide). - HbA1c et fréquence des hypoglycémies - Tolérance - Croissance et profil neurologique
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Sans objet.
Analyse statistique	L'échec du traitement par sulfonyleurée a été étudié par un modèle de courbe de survie de type Kaplan-Meier. Dans la mesure du possible l'HbA1c et la dose de sulfonyleurée ont été collectées à la même visite ou aux visites les plus proches.

Résultats

► Caractéristiques des patients

Un total de 90 patients était éligible, dont 81 patients pour lesquels des données étaient disponibles pendant plus de 5 ans ont été inclus. Huit patients ont été perdus de vue pendant les 5,5 premières années et 1 patient est sorti d'étude.

Les patients ont été diagnostiqués à l'âge médian de 8 semaines [4,0 – 12,0] et leur traitement par insuline a été modifié par une sulfonyleurée entre l'âge médian de 4 et 8 ans [1,7 – 11,4]. Les patients perdus de vue n'étaient pas différents de ceux ayant été suivis, à l'exception d'un âge plus élevé lors du changement de l'insuline par une sulfonyleurée (âge lors du changement de traitement 15,0 ans [7,0-18,0] contre 4,8 ans [1,7-11,4], p = 0,04) et plus jeunes lors du diagnostic du diabète (âge au diagnostic 0 semaines [0-4,5] contre 8 semaines [4-12], p = 0,02). La durée du suivi médian pour la cohorte a été de 10,2 (9,3-10,8) ans. Les patients étaient traités par glimépiride

¹³ France, Italie, Norvège, Pologne, Royaume-Uni.

excepté 10 patients par glipizide, 2 patients par gliclazide, 2 patients par glibenclamide et 1 patient par tolbutamide.

► Critère de jugement principal (échec du traitement par sulfonylurée)

Un total de 75 sur 81 patients (92,6%) a été traité par sulfonylurée sans nécessiter un recours régulier ou permanent à l'insuline.

► Critères de jugement secondaires

Chez les patients traités par sulfonylurée seule et pour lesquels les valeurs d'HbA1c et de posologies de sulfonylurée ont pu être enregistrées à la même visite (n=64), les valeurs médianes d'HbA1c étaient respectivement :

- HbA1c avant le changement de traitement : 8,1% [7,2 – 9,2]
- HbA1c à 1 an : 5,9% [5,4 - 6 ,5]
- HbA1c au point de suivi (médiane 10,3 ans) : 6,4% [5,9-7,3]

Chez ces mêmes patients, les doses de sulfonylurée (médiane à 1 an par rapport au point de suivi le plus récent étaient de 0,30 (0,14 - 0,53) versus 0,23 (0,1 - 0,41) mg /kg/jour (p = 0,03), soit une diminution des posologies, concomitante du maintien de l'HbA1c dans des valeurs normales.

Au cours des 809 patients-années analysés dans ce suivi, aucune hypoglycémie sévère (perte de connaissance ou crise convulsive) n'a été rapportée.

En plus d'une sulfonylurée, 6 patients ont nécessité des injections quotidiennes d'insuline au cours du suivi en raison d'une aggravation de l'HbA1c de ces patients avec 8,5% [8,1-10,5] au dernier suivi versus 6,5% [6,2-6,6] à 1 an, p = 0,0006).

Avant le changement de traitement, 38/81 patients avaient des troubles neurologiques documentés. Des anomalies compatibles avec des séquelles d'une acidocétose inaugurale sévère étaient également présentes chez 4 patients. Les 17 patients porteurs de la mutation V59M avaient des anomalies neurologiques avant le changement de traitement.

Une amélioration a été rapportée chez 18 patients après le début du traitement par sulfonylurée avec une amélioration du tonus musculaire (4 cas), des troubles de l'attention (5 cas), de la motricité globale (3 cas), de l'épilepsie (3 cas), de la faiblesse musculaire (3 cas), des difficultés d'apprentissage (2 cas), de l'élocution (1 cas) et de la survenue de tics (1 cas). Toutefois, l'amélioration était incomplète chez 17/18 patients, avec la persistance d'anomalies neurologiques. La résolution complète s'est produite chez une seule patiente présentant une hypotonie unilatérale du bras.

Au dernier suivi, après 10 ans de traitement par sulfonylurée, des anomalies neurologiques ont été observées chez 52/81 patients, dont 15 patients pour lesquels les anomalies n'avaient pas été notées avant le changement de traitement.

Ces 15 patients avaient débuté un traitement par sulfonylurée à un âge plus jeune que ceux chez qui des troubles neurologiques avaient été identifiés (âge médian de 2,1 ans versus 6,1 ans). Il s'agissait principalement de troubles neuropsychologiques ou psychiatriques, probablement plus faciles à identifier à un âge plus avancé. D'autres anomalies de ce type ont également été observées après le changement de traitement chez 8 patients qui présentaient des anomalies neurologiques au départ.

Il n'a pas été noté de différence dans la fréquence de ces troubles entre les patients pour lesquels un traitement par insuline a été réinstauré et ceux pour lesquels un traitement par sulfonylurées seuls était maintenu (49/75 versus 3/6).

Un total de 7 sur 81 patients (8,6%) a présenté des complications microvasculaires : rétinopathies (5 sur 7), microalbuminurie (2 sur 7), protéinurie (1 sur 7) et neuropathie (1 sur 7). Chez 2 patients, les complications se sont développées avant le changement du traitement par sulfonylurée. Aucun patient n'a présenté de complication macrovasculaire.

Un patient atteint de microalbuminurie persistante était traité par insuline quotidiennement en association à une sulfonylurée. Les autres patients ne recevaient pas d'insuline.

10.1.2 Etude ouverte, de remplacement de glibenclamide en comprimés par AMGLIDIA

	Etude NEOGLI
Objectifs de l'étude	Evaluer l'acceptabilité d'AMGLIDIA ¹⁴ (0,6 mg/mL), chez les patients souffrant d'un diabète néonatal secondaire à une mutation des canaux potassiques ATP dépendants.
Méthode	Etude de phase II, monocentrique (Hôpital Necker-Enfants malades), en ouvert, non randomisée.
Population étudiée	Diabète de révélation néonatale ou très précoce dû à une mutation du gène <i>KCNJ11</i> ou de <i>ABCC8</i> codant les 2 sous-unités Kir6.2 ou Sur1 des canaux potassiques ATP-dépendants et préalablement traités hors AMM par des comprimés écrasés de glibenclamide (DAONIL 5 mg).
Déroulement de l'étude	La durée prévue de traitement d'un participant est de 4 mois comprenant 1 mois de traitement en comprimé <i>per os</i> par DAONIL ¹⁵ et 3 mois de traitement par AMGLIDIA en suspension buvable. A l'issue de l'étude principale, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension de 27 mois.
Critère de jugement principal	Acceptabilité d'AMGLIDIA, évaluée à l'aide d'une échelle visuelle hédonique (2 points pour les moins de 5 ans et 4 points pour les 5 ans et plus) (cf. annexe) et d'un auto-questionnaire pour les parents.
Parmi les critères de jugement secondaires	Événements indésirables graves ou non graves, liés ou non au traitement. Fréquence des hypoglycémies et hyperglycémies
Calcul du nombre de sujets nécessaires	14 patients planifiés, 10 inclus
Analyse statistique	Les comparaisons ont été effectuées à l'aide des tests appariés de Wilcoxon.

Résultats

► Caractéristiques des patients

Un total de 3 filles et 7 garçons a été inclus, tous porteurs d'une mutation *KCNJ11*, âgés de 0,3 à 16,2 ans, dont 60% avaient moins de 5 ans. La médiane de durée de traitement préalable a été de 2,3 ans, la dose médiane de glibenclamide à l'inclusion a été de 0,3 mg/kg/j et l'HbA1c médian de 6,35%.

La dose de glibenclamide après substitution par AMGLIDIA a été de 0,06 à 0,57 mg/kg/j (médiane 0,15, 0,13, et 0,12 mg/kg à 2 mois, 3 mois et 4 mois, respectivement).

¹⁴ Au cours de l'étude NEOGLI, la solution orale était dénommée GLIBENTEK.

¹⁵ Le comprimé était pris sous sa forme standard ou bien coupé/écrasé, dissous dans l'eau puis à l'aide d'une seringue graduée la solution sera administrée directement dans la bouche de l'enfant.

Tableau 4 : Profil des patients à l'inclusion dans l'étude NEOGLI

Age (ans)	Sexe	Mutation	Durée du traitement par glibenclamide (cp) (ans)	Dose de glibenclamide (cp) à l'inclusion (mg/kg/j)	HbA1c (%)
0,39	M	KCNJ11	0,02	0,77	7,4
1,61	F	KCNJ11	1,07	0,56	5,1
1,38	F	KCNJ11	0,84	0,18	6,7
1,39	M	KCNJ11	0,64	0,11	6
3,84	M	KCNJ11	3,53	0,33	5,4
0,30	M	KCNJ11	0,08	0,30	7,9
6,83	M	KCNJ11	6,4	0,20	6,5
10,01	M	KCNJ11	8,76	0,11	6,2
9,09	F	KCNJ11	7,63	0,08	6,1
16,20	M	KCNJ11	11,30	0,48	7,5

► Critère de jugement principal

A 4 mois de traitement, 67% (n=4) des enfants de moins de 5 ans étaient satisfaits par la suspension contre 25% (n=1) chez les enfants de plus de 5 ans (n=1).

Tableau 5 : Acceptabilité de la suspension buvable AMGLIDIA (échelles hédoniques).

Age des patients	Echelle visuelle		Comprimés	Suspension M2	Suspension M4
< 5 ans	2 points	Mauvais Bon	0 6 (100%)	1 (16,7%) 5 (83,3%)	2 (33,3%) 4 (66,7%)
≥ 5ans	4 points	Très mauvais Mauvais Bon Très bon	0 0 1 (25%) 3 (75%)	2 (50%) 1 (25%) 1 (25%) 0	1 (25%) 2 (50%) 1 (25%) 0

A 4 mois de traitement, 67% (n=4) des parents d'enfants de moins de 5 ans étaient très satisfaits et 75% (n=3) des parents des 5 ans et plus. Aucun parent n'était peu satisfait ou insatisfait après 4 mois d'utilisation.

Tableau 6 : Acceptabilité de la suspension buvable AMGLIDIA par les parents (auto-questionnaire)

	Age < 5 ans			Age ≥ 5 ans		
	Cp	Susp M2	Susp M4	Cp	Susp M2	Susp M4
Très satisfait	1 (16,7%)	0	4 (66,7%)	1 (25%)	0	3 (75%)
Satisfait	1 (16,7%)	2 (33%)	2 (33,3%)	2 (50%)	3 (75%)	1 (25%)
Un peu satisfait	4 (66,7%)	0	0	0	1 (25%)	0
Totalement insatisfait	0	4 (33%)	0	1 (25%)	0	0

► Critères de jugement secondaires

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les taux d'HbA1c sous glibenclamide comprimés ou AMGLIDIA (médiane 6,4% [IQR 6,0 – 7,2] versus 6,1% [IQR 5 - 6,2], p=0,07).

Aucun patient n'a vu son équilibre glycémique se détériorer sous AMGLIDIA (modification > 0,5 % ou HbA1c supérieure à 5,6% alors qu'elle était < 5,6% sous glibenclamide comprimés). Un patient dont l'HbA1c était normale a vu son taux d'HbA1c augmenter tout en restant dans la zone normale des sujets non-diabétiques.

La substitution par AMGLIDIA ne s'est pas accompagnée d'une fréquence plus ou moins élevée d'hypo ou d'hyperglycémie que celle observée sous glibenclamide comprimés.

Tableau 7 : Effet de la substitution par AMGLIDIA sur la fréquence des hypo- ou hyperglycémies

	Comprimés J0-M1	Suspension : M1-M2	Suspension : M2-M4	Différence M4-M1 p
% hypoglycémie (< 3,3 mmol/l)				
Moyenne ± SE	3,34 ± 4,09	2,92 ± 3,14	1,63 ± 1,48	-1,53 NS
Médiane	1,30	2,10	1,45	-0,60
% hyperglycémie (> 13,8 mmol/l)				
Moyenne ± SE	4,73 ± 8,44	4,78 ± 12,21	1,63 ± 2,73	-3,09 NS
Médiane	0	0,75	0,20	0

10.1.3 Données de qualité de vie

Il n'a pas été fourni de données de qualité de vie.

010.2 Tolérance/Effets indésirables

10.2.1 Données issues de l'étude NEOGLI

Au total, 43 événements indésirables (EI), dont 3 graves, ont été rapportés au cours de l'étude. Six événements indésirables ont eu lieu chez 5 patients sous traitement par comprimés de glibenclamide (DAONIL) et 37 événements indésirables chez 10 patients recevant la suspension buvable (AMGLIDIA). Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable.

Tableau 8 : Résumé des événements indésirables survenus dans l'étude avec AMGLIDIA

	DAONIL		AMGLIDIA	
	EI	Patients	EI	Patients
Nombre EI	5	4 (40%)	25	10 (100%)
Nombre EING d'intérêt	1	1 (10%)	9	3 (30%)
Nombre EIG	0	0	3	3 (30%)
Arrêt secondaire à un EI	0	0	0	0

Les événements indésirables à type d'infections et d'infestations (n=13), les troubles gastro-intestinaux (n=11) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=10) ont été le plus souvent rapportés.

L'hypoglycémie (9 cas chez 7 patients) et la douleur abdominale (4 cas chez 2 patients) ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés.

Deux événements indésirables graves (hypoglycémie sévère) ont été considérés comme liés à AMGLIDIA et à la progression de la maladie. Un autre événement indésirable grave a été considéré comme non lié au traitement (gastro-entérite ayant nécessité une hospitalisation). Tous sont survenus après l'introduction d'AMGLIDIA.

Un total de 7 autres hypoglycémies non sévères a été rapporté sous AMGLIDIA au cours du suivi.

Un total de 10 événements indésirables non graves a été observé chez 4 patients. Parmi eux, 7 EI non graves, du type douleur abdominale, douleur abdominale supérieure, diarrhée, vomissements et dyspepsie, ont été évalués comme étant liés à la prise d'AMGLIDIA. La plupart des événements indésirables non graves étaient d'intensité légère. Tous les événements indésirables ont été résolus.

Selon le dernier Development Safety Update Report (DSUR) couvrant la période de l'ouverture de l'étude (12/12/2014 au 11/12/2017), 26 événements indésirables correspondant à 23 cas survenus chez 8 patients ont été notifiés au promoteur. Parmi ces 26 EI notifiés

- 19 EI non graves survenus chez 8 patients et correspondant à 16 cas ;
- 7 EI graves survenus chez 4 patients et correspondant à 7 cas dont 5 ayant nécessité une hospitalisation et 2 considérés par l'investigateur comme médicalement significatifs et sévères ont été notifiés.

Ces 26 EI se répartissent de la façon suivante :

Période de la recherche princeps (période du 12/12/2014 au 04/03/2016 (date du dernier suivi du dernier participant inclus dans la recherche princeps)

- 10 EING survenus chez 3 participants et correspondant à 8 cas ;
- 4 EIG survenus chez 3 participants et correspondant à 4 cas.

Dans la phase d'extension de l'étude, 5 patients de l'étude initiale sont toujours traités.

Période d'extension de la recherche « NEOGLI » (depuis le 04/03/2016 au 11/12/2017) :

- 9 EING survenus chez 5 participants et correspondant à 8 cas, dont une hypoglycémie,
- 3 EIG survenu chez 2 participants et correspondant à 3 cas : tympanoplastie, gastro-entérite sévère, adénophlegmon sous-mandibulaire.

Sur la période de couverture du DSUR, aucun risque particulier susceptible d'avoir un impact sur la sécurité des participants à la recherche n'a été mis en évidence.

10.2.2 Données issues des PSUR

Il n'est pas possible de distinguer les événements indésirables survenus sous sulfonylurées utilisées hors-AMM dans le diabète néonatal dans les PSUR des médicaments concernés.

10.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypoglycémie, les diarrhées passagères et les douleurs abdominales. L'effet indésirable le plus grave est l'hypoglycémie.

Globalement, le profil de sécurité du glibenclamide correspond au profil de sécurité des autres sulfonylurées. »

10.2.4 Données issues d'autres sources

Outre l'identification des risques éventuels dans le résumé des caractéristiques du produit, 2 risques ont justifié la mise en place de mesures spécifiques :

- La survenue d'hypoglycémies considérées comme un risque important pour lequel un formulaire d'enregistrement spécifique sera complété en plus des mesures habituelles de pharmacovigilance, afin de mieux comprendre les facteurs associés à la survenue de ces hypoglycémies.
- Le risque d'erreur d'administration entre les 4 formulations (2 dosages et 2 seringues). Pour ce risque spécifique, un guide à l'intention du prescripteur a été réalisé et sera distribué à tout prescripteur potentiel afin de rappeler l'importance de sélectionner la formulation la plus adaptée (dosage et seringue), la précision à apporter à la prescription et l'information à donner aux familles.

010.3 Données d'utilisation/de prescription

AMGLIDIA a fait l'objet d'ATU nominative depuis juillet 2015 avec 11 ATU délivrées au 30 mai 2018, sans mise en place de protocole d'utilisation thérapeutique.

Les durées de traitement étaient de 1 mois (n=1), 2 mois (n=3), 3 mois (n=3), 6 mois (n=3), 1 an (n=1). Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité ou de tolérance sur ces 11 ATU.

010.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance d'AMGLIDIA (glimépiride) en suspension buvable, dans le traitement du diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants reposent sur 3 études dont 2 études ayant étudié l'intérêt de remplacer l'insuline par des comprimés de sulfonylurée, dont le glibenclamide et 1 étude sur 10 patients qui a évalué l'acceptabilité pour les enfants et les parents ainsi que la tolérance du remplacement des comprimés de glibenclamide par la solution buvable AMGLIDIA.

De plus, des données d'une étude de suivi de cohorte de 81 patients pour lesquels le traitement par l'insuline a été remplacé par une sulfonylurée, en majorité du glimépiride en comprimés ont été fournies.

► Efficacité

L'étude Pearson⁷ ouverte, non contrôlée a évalué l'efficacité du remplacement de l'insuline par une sulfonylurée en comprimé (en majorité du glyburide, n=43, seul 1 patient a reçu du glimépiride) dans le diabète néonatal (n=49) associé à une mutation du gène KCNJ11. Le remplacement de l'insuline par une sulfonylurée a été efficace chez 44 des 49 patients traités (90%) et a échoué chez 5 patients (sans précision sur la molécule de sulfonylurée reçue par les patients en échec). Ces 5 patients en échec étaient caractérisés par une fréquence élevée de troubles neurologiques graves et étaient plus âgés. Pour 44/49 patients, le remplacement de l'insuline par une sulfonylurée a été associé à une diminution de l'HbA1c de 1,7% IC95% [1,3- 2,1%] n=38, p<0,001) observée dès 12 semaines qui s'est maintenue jusqu'à 1 an.

L'étude Glidkir⁸ a évalué l'efficacité du glibenclamide en comprimé sur l'équilibre glycémique et certaines anomalies neurologiques associées dans le diabète à révélation néonatale ou très précoce dû à une mutation du gène KCNJ11 ou ABCC8. Après 18 mois de traitement par glibenclamide en comprimé, l'ensemble des 18 patients inclus avait arrêté leur traitement par insuline. Une rémission ayant conduit à un arrêt du glibenclamide a été observée chez un patient après 12 mois de traitement. Le traitement par glibenclamide s'est accompagné d'une baisse de l'HbA1c de -1,55% [-3,8 à 0,1%] (p< 0,0001) et d'une augmentation du peptide-C en situation basale et après stimulation par le glucagon (p<0,01). Les résultats de l'évaluation neuro-psychomotrice après 1 an de traitement étaient variables en fonction de l'âge et de la symptomatologie initiale des enfants inclus, toutefois aucune aggravation neuro-psychomotrice n'a été observée sous traitement par glibenclamide.

L'étude française de phase II NEOGLI a évalué l'acceptabilité et la tolérance du changement de traitement par glimépiride en comprimé vers la solution buvable de glimépiride AMGLIDIA. Un total de 3 filles et 7 garçons ont été inclus, âgés de 0,3 à 16,2 ans, dont 60% avaient moins de 5 ans. La médiane de durée de traitement préalable était de 2,3 ans. A 4 mois de traitement, 67% (n=4) des enfants de moins de 5 ans étaient satisfaits par la suspension et 25% (n=1) des enfants de plus de 5 ans. Un taux de 67% (n=4) des parents d'enfants de moins de 5 ans étaient très satisfaits et 75% (n=3) des parents des enfants de plus de 5 ans. Aucun parent n'était peu satisfait ou insatisfait après 4 mois d'utilisation. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les taux d'HbA1c mesurés sous glibenclamide comprimés ou AMGLIDIA (médiane 6,4% [6,0 – 7,2] versus 6,1% [5 - 6,2], p=0,07).

Enfin, un suivi de cohorte sur une période de 10 ans a évalué l'efficacité et la tolérance à long terme de l'administration de sulfonylurée dans le diabète néonatal ou très précoce dû à une mutation du gène KCNJ11. Un total de 81 patients pour lesquels des données étaient disponibles pendant plus de 5 ans ont été analysés. Tous les patients avaient été diagnostiqués avant l'âge de 6 mois et leur traitement par insuline a été modifié par une sulfonylurée (en majorité le glimépiride) entre l'âge de 0,2 et 34,5 ans. Un total de 75 sur 81 patients (92,6%) est resté sous traitement par sulfonylurée sans nécessiter un recours régulier ou permanent à l'insuline.

► Tolérance

Dans l'étude portant sur le glibenclamide solution buvable (NEOGLI), 43 événements indésirables (EI), dont 3 graves, ont été rapportés. Six événements indésirables ont eu lieu chez 5 patients sous traitement par comprimés de glibenclamide (DAONIL) et 37 événements indésirables chez 10 patients recevant la suspension buvable (AMGLIDIA). Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable.

L'hypoglycémie (9 cas chez 7 patients) et la douleur abdominale (4 cas chez 2 patients) ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés.

Deux événements indésirables graves (hypoglycémie sévère) ont été considérés comme liés à AMGLIDIA et à la progression de la maladie.

► Discussion

Deux études cliniques^{7,8} ouvertes, non comparatives, ont montré l'efficacité de comprimés de différentes sulfonyles (sauf le glibenclamide) pour une étude, et de comprimés de glibenclamide pour l'autre étude, sur le maintien de l'équilibre glycémique en remplacement de l'insuline avec une tolérance acceptable, dans le diabète néonatal.

La Commission considère que la connaissance de ces résultats rendait difficile la réalisation d'une étude comparative AMGLIDIA versus l'insuline, en double aveugle, dans cette maladie pédiatrique rare.

Seule une étude ouverte, non comparative, a évalué l'acceptabilité et la tolérance du changement de traitement par glibenclamide en comprimé vers la suspension buvable AMGLIDIA chez 10 enfants ayant un diabète néonatal. On ne dispose pas de données robustes sur l'impact d'AMGLIDIA sur les symptômes neurologiques de la maladie, mais la Commission souligne son intérêt pour les résultats de l'étude de suivi NEOGLI, en cours, pour documenter l'effet neuroprotecteur du glibenclamide.

Le profil de tolérance d'AMGLIDIA apparaît favorable sur la base, toutefois, de données disponibles limitées.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles sur AMGLIDIA limitées à une seule étude de l'acceptabilité et de la tolérance du changement de traitement par glibenclamide en comprimé vers la suspension buvable AMGLIDIA réalisée sur 10 patients, mais de l'intérêt médical de disposer d'une forme galénique plus adaptée que les modalités d'administration actuelles, il est attendu un impact d'AMGLIDIA sur le parcours de soins des patients, sans impact sur la morbi-mortalité. En conséquence, AMGLIDIA apporte une réponse supplémentaire au besoin de santé médical. Il n'a pas été fourni de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins ou sur la qualité de vie.

010.5 Programme d'études

La phase d'extension de l'étude NEOGLI est prolongée jusqu'en mars 2019.

Une étude de phase II, nationale, multicentrique, non randomisée, en ouvert, GaLOP Glibenclamide oral dans l'hyperglycémie du prématuré est prévue (Promoteur institutionnel : APHP). Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité à 72 heures d'une suspension de glibenclamide administrée par voie orale dans le contrôle de l'hyperglycémie transitoire du prématuré (au moins 75% des glycémies capillaires (surveillées toutes les 3 heures) \leq à 10 mmol/l dans les 72 heures qui suivent le début du traitement par glibenclamide, sans recours à l'insuline).

Le traitement a pour objectif initial de rééquilibrer le métabolisme glucidique et doit être débuté dès le diagnostic. Le traitement consiste en l'équilibre entre un apport calorique et glucidique nécessaire pour un rattrapage pondéral régulier et non excessif pour éviter tout risque d'insulinorésistance et une insulinothérapie permettant d'obtenir un équilibre métabolique¹⁶.

Diagnostiqué devant une acidocétose, il nécessite le plus souvent l'instauration d'une insulinothérapie par voie intraveineuse avec une réhydratation, jusqu'à la correction des troubles métaboliques.

Dans la forme transitoire, le traitement peut être arrêté depuis les premières semaines de vie jusqu'à l'âge de 5 ans. Dans les formes permanentes, il est nécessaire à vie.

Place de AMGLIDIA dans la stratégie thérapeutique

AMGLIDIA est le traitement de première intention du diabète néonatal et doit être instauré le plus précocement possible, après l'établissement du diagnostic de diabète néonatal, et le rétablissement d'un équilibre métabolique en cas d'acidocétose inaugurale, et sans attendre la confirmation génétique du diagnostic. La forme galénique d'AMGLIDIA, en solution buvable, facilite son administration dans la population pédiatrique.

¹⁶ Busiah K, Vaivre-Douret L, Yachi C et al. Diabètes sucrés du très jeune enfant. Archives Françaises de Pédiatrie. 2013 Supplément 4 S117-S127.

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

012.1 Service Médical Rendu

► Le diabète néonatal est une maladie rare qui expose les nouveau-nés et les tout-petits à des risques d'acidocétose, de déshydratation et de décès. A plus long terme, l'exposition chronique à l'hyperglycémie expose les patients aux complications du diabète classiquement décrites, telles que microangiopathie et macroangiopathie.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'AMGLIDIA est important.

► Il existe des alternatives.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention du diabète néonatal.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du diabète néonatal,
- de sa rareté,
- du besoin médical de disposer d'un médicament d'administration moins contraignante, dans le cas présent une suspension buvable, que les alternatives disponibles pour la population pédiatrique,
- de l'absence de démonstration robuste d'un impact sur la morbi-mortalité avec AMGLIDIA,
- de l'impact potentiel mais non démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...), en l'absence de fourniture de données,

AMGLIDIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AMGLIDIA est important dans l'indication de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats de deux études cliniques ouvertes, non comparatives, ayant montré l'efficacité de comprimés de différentes sulfonylurées (excepté le glibenclamide) dans l'une des études, et uniquement de comprimés de glibenclamide dans l'autre étude (correspondant à une utilisation hors AMM de ces molécules), sur le maintien de l'équilibre glycémique en remplacement de l'insuline avec une tolérance acceptable, dans le diabète néonatal,
- de la difficulté de réaliser une étude comparative AMGLIDIA versus l'insuline, compte tenu de la connaissance de l'efficacité de l'utilisation de comprimés de sulfonylurée et de la rareté de la maladie,
- des données cliniques disponibles avec AMGLIDIA reposant sur une étude ouverte, non comparative, ayant évalué l'acceptabilité et la tolérance du changement de traitement par glibenclamide en comprimé vers la suspension buvable AMGLIDIA chez 10 enfants ayant un diabète néonatal,
- du profil de tolérance d'AMGLIDIA qui apparait favorable sur la base, toutefois, de données disponibles limitées,
- de l'intérêt médical de disposer d'un médicament sous une forme galénique adaptée à la population pédiatrique, dans cette maladie rare et grave,

la Commission estime qu'AMGLIDIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du diabète néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants, qui comprend les produits mentionnés au paragraphe 07 « Comparateurs cliniquement pertinents ».

012.3 Population cible

D'après une étude germano-autrichienne destinée à évaluer la fréquence du diabète néonatal et ses caractéristiques, l'incidence des formes apparaissant avant l'âge de 6 mois était de 1 cas sur 89 000 naissances vivantes¹⁷. Une étude italienne menée pendant 5 ans a retrouvé une incidence similaire, de 1/90 000 (IC 95% :1/63 000–1/132 000) naissances vivantes¹. Ces données regroupent :

- les formes de diabète transitoire pour lesquels les patients sont traités en moyenne pendant 3 à 4 mois au cours de la première année de vie, mais présentent un risque de récurrence ultérieure à l'adolescence ou à l'âge adulte^{4,5}.

- les formes permanentes de diabète révélées en période néonatale et persistant tout au long de la vie^{4,5}.

Une étude slovaque rapporte une incidence du diabète néonatal permanent de 1/ 215 417 naissances vivantes¹⁸. Une étude menée au Royaume-Uni, en Pologne et en Hollande entre 2001 et 2009 rapporte une prévalence du diabète néonatal permanent de 1/260 000 naissances vivantes¹⁹.

Selon le bilan démographique réalisé par l'INSEE, le nombre de naissances vivantes en France était, en 2017, de 767 000 naissances par an²⁰.

Estimation

Selon ces données, l'incidence des nouveaux cas de diabète néonatal toutes formes confondues serait de 8 à 9 naissances vivantes par an, dont 3 à 4 avec une forme permanente.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Conditionnements

La Commission regrette l'absence de cohérence entre la posologie exprimée en mg/kg et la graduation des seringues en ml, susceptible d'être une source d'erreur d'administration dues à une confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (ml). Par conséquent, la Commission souligne l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration d'AMGLIDIA, comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

Afin de ne pas exposer les enfants à une surcharge en benzoate de sodium, AMGLIDIA 0,6 mg/ml suspension buvable ne peut pas être utilisé pour des posologies > 0,6 mg/kg/j.

¹⁷ Grulich-Henn J, Wagner V, Thont A, et al. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetic Medicine* 2010; 27(6): 709-12.

¹⁸ Stanik, J. et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(4): 1276-82.

¹⁹ Slingerland, AS. et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 2009; 52(8): 1683-5.

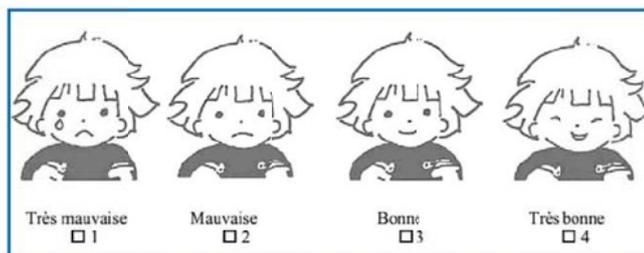
²⁰ Bilan démographique 2017-INSEE Première. Janvier 2018.

Score hédonique



< 5 ans :

> 5 ans :



Archives de pédiatrie 12 (2005) 1533–1539 (extrait du protocole version N°5.0 du 10/10/2016)