

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

glibenclamide

**AMGLIDIA 0,6 mg/mL et  
6 mg/mL,****suspension buvable avec seringue****Réévaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024**

- Diabète sucré néonatal
- Nouveau-né / nourrisson / enfant
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement dans « AMGLIDIA suspension 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. »**

<p><b>Place dans la stratégie thérapeutique</b></p>	<p>AMGLIDIA (glibenclamide) est le seul traitement de première intention indiqué dans le 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>En cas de diagnostic confirmant une mutation des gènes codant pour le canal potassique dépendant de l'ATP de la cellule bêta ou un diabète sucré néonatal lié au chromosome 6q24, AMGLIDIA (glibenclamide) est le seul traitement recommandé.</p> <p>La forme galénique d'AMGLIDIA (glibenclamide), en suspension buvable, facilite son administration dans la population pédiatrique.</p> <p>En l'absence d'amélioration sous AMGLIDIA (glibenclamide), et si le diagnostic moléculaire n'est pas encore confirmé, le traitement doit être interrompu et un traitement par insuline envisagé.</p>
<p><b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b></p>	<p><b>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'évaluation initiale d'AMGLIDIA (glibenclamide) reposant notamment sur une étude de l'acceptabilité et de la tolérance du changement de traitement par glibenclamide en comprimé vers la suspension buvable AMGLIDIA (glibenclamide) portant sur 10 patients, et du constat par la Commission de l'absence de donnée robuste sur l'impact d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur les symptômes neurologiques de la maladie,</li> </ul>

- des nouvelles données visant à étayer l'impact d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur les symptômes neurologiques de la maladie reposant uniquement sur une revue de la littérature de faible niveau de preuve suggérant un bénéfice neurologique, mais sans valeur démonstrative de ce bénéfice,
- des incertitudes sur l'efficacité au long terme d'AMGLIDIA (glibenclamide) en l'absence de donnée fournie susceptible de l'étayer,
- du profil de tolérance actualisé d'AMGLIDIA (glibenclamide) qui apparaît favorable,
- de l'intérêt médical à disposer d'un médicament sous une forme galénique adaptée à la population pédiatrique et facilitant son administration, dans cette maladie rare et grave,


la Commission considère qu'AMGLIDIA 0,6 mg/mL et 6 mg/mL (glibenclamide) suspension buvable avec seringue apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à 8 à 9 patients dont 3 à 4 patients avec une forme permanente.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	<p>Dans son avis initial du 6/02/2019, la Commission regrettait 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 due à une confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (mL). Par conséquent, la Commission soulignait 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 (glibenclamide), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.</p> <p>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 &gt; 0,6 mg/kg/j.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 06/02/2019)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	11
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	13
3.5 Modification du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
<b>4. Discussion</b>	<b>13</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>14</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	14
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.4 Population cible	15
5.5 Demande de données	16
5.6 Autres recommandations de la Commission	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – Avril 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Réévaluation à la demande du laboratoire</b>
<b>Précisions</b>	Cette réévaluation à la demande du laboratoire porte sur la revendication d'une ASMR III, une place dans la stratégie thérapeutique d'AMGLIDIA (glibenclamide) en tant que seul traitement de première intention indiqué dans le diabète néonatal, et l'absence d'identification de comparateur cliniquement pertinent.
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « AMGLIDIA suspension 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. »
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées</b>	glibenclamide (A10BB01) <b>AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable</b> – 1 flacon en verre brun avec fermeture de sécurité enfant de 30 ml avec adaptateur pour seringue avec seringue graduée pour administration orale de 1 ml (CIP : 34009 301 499 1 1) – 1 flacon en verre brun avec fermeture de sécurité enfant de 30 ml avec adaptateur pour seringue avec seringue graduée pour administration orale de 5 ml (CIP : 34009 301 499 2 8) <b>AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable</b> – 1 flacon en verre brun avec fermeture de sécurité enfant de 30 ml avec adaptateur pour seringue avec seringue graduée pour administration orale de 1 ml (CIP : 34009 301 499 3 5) – 1 flacon en verre brun avec fermeture de sécurité enfant de 30 ml avec adaptateur pour seringue avec seringue graduée pour administration orale de 5 ml (CIP : 34009 301 499 5 9)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	BIOPROJET PHARMA
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 24/05/2018 Date du rectificatif et teneur : 05/07/2023 : modification de la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques. Plan de gestion des risques Plan d'investigation pédiatrique
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle – Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie, en endocrinologie, en diabétologie ou en nutrition. <b>Statuts particuliers</b> – Médicament orphelin : 15/01/2016 – ATU nominative (20/07/2015) / Accès compassionnel (01/07/2021)

<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	AMGLIDIA (glibenclamide) 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) et augmenté de 0,2 mg/kg/jour jusqu'à obtenir une indépendance vis-à-vis de l'insuline. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un sulfamide hypoglycémiant.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, AMGLIDIA (glibenclamide) est pris en charge au Royaume-Uni et en Allemagne. Aux Etats-Unis, AMGLIDIA (glibenclamide) n'a pas l'AMM.
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	La CT a déjà évalué AMGLIDIA (glibenclamide) et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (Avis du 06/02/2019).
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 13 mars 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 27 mars 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 24 avril 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Le diabète néonatal se définit par une hyperglycémie modérée à sévère, apparaissant dans les premières semaines de vie, en général avant l'âge de 6 mois, associée à des manifestations cliniques telles qu'un retard de croissance intra-utérin, une polyurie, une déshydratation sévère et un retard staturo-pondéral.<sup>4,5</sup>

Selon la classification de l'ISPAD<sup>1</sup>, cette forme de diabète s'intègre dans la catégorie des anomalies génétiques de la fonction de la cellule beta<sup>2,3</sup>. D'origine génétique variable, les formes les plus fréquentes sont liées à des mutations des canaux potassiques ATP dépendants de la cellule bêta du pancréas (plus de 60% des cas), des anomalies du chromosome 6 (environ 1/3 des cas) ou des mutations du gène de l'insuline<sup>4,5</sup>.

Les mutations au niveau des gènes KCNJ11 ou ABCC8 réduisent la capacité de l'ATP à fermer le canal K-ATP, ce qui a pour conséquence d'inhiber la libération d'insuline et entraîne l'apparition d'un

<sup>1</sup> International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

<sup>2</sup> Craig ME. 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.

<sup>3</sup> Greeley SAW et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes. 2022 Dec;23(8):1188-1211.

<sup>4</sup> Busiah K. 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

<sup>5</sup> 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.

diabète<sup>6</sup>. Les canaux K-ATP sont présents dans les cellules  $\beta$  pancréatiques et dans les neurones et les cellules musculaires<sup>7</sup>.

Le 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. Les enfants diagnostiqués avec un diabète dans les 6 premiers mois de vie devraient bénéficier d'une analyse génétique pour définir le sous-type de diabète néonatal, en raison de la rareté du diabète de type 1 dans cette population<sup>3</sup>.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

Son évolution est marquée par la survenue extrêmement rapide d'une acidocétose sévère, particulièrement redoutable.<sup>4,5</sup> 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 (syndrome DEND, *Developmental delay, Epilepsy, and Neonatal Diabetes*) et une faiblesse musculaire.<sup>4</sup>

La forme transitoire du diabète néonatal disparaît au bout de quelques semaines à quelques mois de vie 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.

### **Épidémiologie**

Le diabète néonatal est une maladie rare avec une fréquence de l'ordre de 1/100 000 - 500 000 naissances, selon des données italiennes, une incidence de 1/90 000<sup>8</sup>.

## **2.2 Prise en charge actuelle**

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 métabolique.<sup>9</sup> L'instauration précoce du traitement est associée à un plus grand bénéfice sur l'amélioration des symptômes neurodéveloppementaux. Diagnostiqué devant une acidocétose, il nécessite l'instauration d'une insulinothérapie par voie intraveineuse avec une réhydratation, jusqu'à la correction des troubles métaboliques. Le glibenclamide ne doit pas être utilisé dans cette situation.

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.

L'insuline peut être administrée d'emblée pour corriger l'hyperglycémie.

AMGLIDIA (glibenclamide) 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

<sup>6</sup> De Gouveia Buff Passone C et al. Sulfonylurea for improving neurological features in neonatal diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Diabetes* 2022 ; 23 (6) : 675-692. doi: 10.1111/pedi.13376. Epub 2022 Jun 24.

<sup>7</sup> Greeley SAW et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1188-1211.

<sup>8</sup> Iafusco D et al. Congenital diabetes mellitus. *Minerva Pediatrica* ; 2020 72 (4) : 240-249. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05838-7

<sup>9</sup> Busiah K, Vaivre-Douret L, Yachi C et al. Diabètes sucrés du très jeune enfant. *Archives Françaises de Pédiatrie* 2013 ; Supplément 4 S117-S127.

confirmation génétique du diagnostic<sup>10</sup>. Selon son RCP, l'administration de glibenclamide pourrait améliorer certaines déficiences neurologiques telles que l'épilepsie, la fonction motrice et l'hypotonie chez les patients souffrant de diabète néonatal dû à des mutations des gènes KCNJ11 ou ABCC8, via un mécanisme indépendant de la sécrétion d'insuline.

Selon l'actualisation des recommandations pour la prise en charge du diabète néonatal publiées en 2022<sup>3</sup> de l'ISPAD, le glibenclamide est recommandé en première intention dans la majorité des sous-types de diabète sucré néonatal, à savoir les formes liées à des mutations des canaux potassiques ou à des anomalies du chromosome 6. Toutefois, le glibenclamide est inefficace en cas d'agénésie du pancréas et/ou des cellules bêta ainsi que dans les mutations du gène de l'insuline.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

Seul AMGLIDIA (glibenclamide) a l'AMM dans le traitement du diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. Dans l'avis de la Commission du 6/02/2019, les traitements à base d'insuline étaient considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation. L'insuline qui peut être administrée d'emblée pour corriger l'hyperglycémie n'est toutefois pas identifiée comme ayant une efficacité sur les symptômes neurodéveloppementaux associés à la maladie en cas de mutations de KCNJ11 ou ABCC8, qui représentent la majorité des cas de diabète néonatal. Par ailleurs, certains sous-types de diabète néonatal ne répondent pas au glibenclamide. Les insulines demeurent un comparateur cliniquement pertinent uniquement dans les sous-types minoritaires de diabète néonatal qui ne répondent pas au glibenclamide.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement du diabète

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Insulinothérapie</b>				
HUMALOG (insuline Lispro) Lilly	Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	09/09/2020	Important	ASMR V
APIDRA (insuline glulisine) Sanofi-Aventis	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.	03/05/2016	Important	-
NOVORAPID (insuline aspartate) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an.	03/05/2017	Important	ASMR V
ACTRAPID (insuline humaine) Novo Nordisk	Traitement du diabète.	03/02/2016	Important	-
MIXTARD 30 (insuline soluble et insuline isophane (NPH)) Novo Nordisk	Traitement du diabète.	03/02/2016	Important	-
NOVOMIX 30 (suspension biphasique insuline aspartate soluble et insuline aspartate)	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 10 ans.	17/06/2015	Important	-

<sup>10</sup> HAS – Avis de la Commission de la Transparence AMGLIDIA du 6 février 2019 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/amglidia\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct17120.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/amglidia_pic_ins_avis3_ct17120.pdf)

sous forme de cristaux de protamine) Novo Nordisk				
LEVEMIR (insuline détémir) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.	21/09/2016	Important	-
LANTUS (insuline glargine) Sanofi-Aventis	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	18/04/2018	Important	ASMR V
ABASAGLAR (insuline glargine) (Biosimilaire de LANTUS) Lilly	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	06/11/2015	Important	ASMR V
TRESIBA (insuline degludec) Novo Nordisk	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.	05/09/2018	Important	ASMR V
UMULINE NPH (insuline NPH) Lilly	Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	03/05/2017	Important	-
INSUMAN BASAL (insuline NPH) Sanofi-Aventis	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.	03/05/2017	Important	-
INSULATARD (insuline NPH) Novo Nordisk	Traitement du diabète.	03/03/2016	Important	-
FIASP (insuline aspartate) Novo Nordisk	Traitement du diabète chez les adolescents et les enfants à partir de 1 an.	08/07/2020	Important	ASMR V

Il est à noter que dans l'avis initial d'AMGLIDIA (glibenclamide), les sulfonyles, incluant le glibenclamide, en comprimé ou sous forme de suspension orale à base de comprimés écrasés avaient été retenues comparateurs cliniquement pertinents. En effet, des études publiées en 2006<sup>11</sup> puis en 2015<sup>12</sup> avaient mis en évidence leur efficacité dans le diabète néonatal. Toutefois, les comprimés de sulfonyles ne sont aujourd'hui plus retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents compte tenu d'un risque important de sous dosage et de surdosage, avec dans ce dernier cas un risque d'hypoglycémie particulièrement délétère pour le cerveau du nouveau-né.

### ➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc très partiellement couvert par les insulines. Il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et adaptés à l'administration dans une population pédiatrique.

<sup>11</sup> Pearson ER, 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.

<sup>12</sup> Beltrand J, 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.



## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

Dans l'avis initial du 06/02/2019, l'examen d'AMGLIDIA (glibenclamide) avait reposé sur :

- 2 études<sup>11,12</sup> ayant évalué l'intérêt de remplacer l'insuline par des comprimés de sulfonylurée, dont le glibenclamide,
- 1 étude de phase II (NEOGLI) ayant inclus 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 suspension buvable AMGLIDIA (glibenclamide),
- des données d'une étude de suivi de cohorte de 81 patients pour lesquels le traitement par l'insuline avait été remplacé par une sulfonylurée, en majorité du glimépiride en comprimés.

Les principaux résultats sont rappelés au paragraphe 3.2.1.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont issues d'une revue de la littérature et l'actualisation des données de tolérance, avec notamment les résultats de l'extension de l'étude NEOGLI avec un suivi jusqu'à 39 mois portant sur 5 des 10 enfants ayant participé à la phase initiale (du 04 mars 2016 au 22 juillet 2019). Il n'a pas été réalisé de nouvelle étude clinique avec AMGLIDIA (glibenclamide).

Une recherche ("glibenclamide/sulfonyleurea" and "neonatal diabetes") réalisée sur la période du 01 janvier 2019 au 31 mars 2023 a permis d'identifier :

- la publication de la phase initiale de l'étude NEOGLI<sup>13</sup>,
- 2 analyses de la littérature (études cliniques et rapports de cas cliniques) chez des patients porteurs de mutations KCNJ11 ou ABCC8<sup>14,15</sup>,
- 4 articles de revue sur l'utilisation des sulfonyleures dans le diabète néonatal<sup>8,16,17</sup>, sur les mutations des canaux potassiques ATP dépendants de la cellule bêta du pancréas<sup>18</sup>,
- 3 articles sur les mutations dans le diabète néonatal<sup>19,20,21</sup>, un article sur l'utilisation des sulfonyleures dans le diabète néonatal avec mutation ABCC8<sup>22</sup>,

<sup>13</sup> Beltrand J et al. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. *Pediatric Diabetes* 2019 ; 20 : 246-254. DOI: 10.1111/pedi.12823

<sup>14</sup> De Gouveia Buff Passone C et al. Sulfonyleurea for improving neurological features in neonatal diabetes: A systematic review and meta-analyses. *Pediatric Diabetes* 2022 ; 23 (6) : 675-692. doi: 10.1111/pedi.13376. Epub 2022 Jun 24.

<sup>15</sup> Garcin L et al. Neonatal diabetes due to potassium channel mutation: response to sulfonyleurea according to the genotype. *Pediatric Diabetes* 2020; 1-10 DOI: 10.1111/pedi.13041

<sup>16</sup> Cordiner RLM, ER Pearson. Reflections on the sulphonylurea story: A drug class at risk of extinction or a drug class worth reviving? *Diabetes Obes Metab.* 2019;1–11.

<sup>17</sup> Letourneau L et al. Long-Term Treatment with Sulfonyleureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations. *Curr Diab Rep.* 2020 ; 19(8) : 52. doi:10.1007/s11892-019-1175-9.

<sup>18</sup> De Franco E et al. Update of variants identified in the pancreatic  $\beta$  - cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Human Mutation.* 2020;41:884-905.

<sup>19</sup> Balamurugan K et al. Functional characterization of activating mutations in the sulfonyleurea receptor 1 (ABCC8) causing neonatal diabetes mellitus in Asian Indian children. *Pediatric Diabetes.* 2019;20:397–407

<sup>20</sup> Gopi S et al. Genotype-phenotype correlation of KATP channel gene defects causing permanent neonatal diabetes in Indian patients. *Pediatric Diabetes* 2020; 1-11 DOI: 10.1111/pedi.13109

<sup>21</sup> Laimon W et al. Genetic and clinical heterogeneity of permanent neonatal diabetes mellitus: a single tertiary centre experience. *Acta Diabetologica* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01788-6>

<sup>22</sup> Bowman P et al. Long-term follow-up of Glycemic and neurological outcomes in an international series of patients with sulfonyleurea-treated ABCC8 permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2021 ; 44 :35-42 | <https://doi.org/10.2337/dc20-1520>

- 16 publications de cas cliniques, dont 12 sur le changement de l'insuline vers le glibenclamide chez 24 patients<sup>23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34</sup>,
- 2 publications relatives à l'utilisation d'AMGLIDIA (glibenclamide) chez des patients porteurs de mutations KCNJ11<sup>35</sup> et chez un enfant prématuré<sup>36</sup>.

Seule la revue de la littérature la plus récente portant sur des patients porteurs de mutations KCNJ11 ou ABCC8 est présentée<sup>6</sup>.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 06/02/2019)

L'étude Pearson **Erreur ! Signet non défini.** 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 Glidkir **Erreur ! Signet non défini.** 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

<sup>23</sup> Ang SF et al. Precision medicine for a man presented with diabetes at 2-month old. *European Journal of Human Genetics* 2019. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0371-z>.

<sup>24</sup> Devaraja J et al. Non classic presentations of a genetic mutation typically associated with transient neonatal diabetes. *Endocrinology Diabetes & Metabolism* 2020 ID: 19-0125; DOI: 10.1530/EDM-19-0125

<sup>25</sup> Stanik J et al. Diabetes treatment in two pregnant women with permanent neonatal diabetes mellitus due to a KCNJ11 mutation. *Diabetic Medicine* 2020. DOI: 10.1111/dme.14363

<sup>26</sup> Stanik J et al. Comparison of diabetes phenotype in children and their mothers with permanent neonatal diabetes mellitus carrying the same KCNJ11 variants. *Endocrine Regulations* 2020 (54) 4 : 260–265

<sup>27</sup> Uraki S et al. Neonatal diabetes caused by the heterozygous Pro1198Leu mutation in the ABCC8 gene in a male infant: 6-year clinical course. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 502–505

<sup>28</sup> Haji S et al. Successful transition from insulin to sulfonyleurea, on second attempt, in a 24-year-old female with neonatal diabetes secondary to KCNJ11 gene mutation. *BMJ Case Rep* 2021;14:e239973. doi:10.1136/bcr-2020-239973

<sup>29</sup> He B et al. Continuous spectrum of glucose dysmetabolism due to the KCNJ11 gene mutation-Case reports and review of the literature. *Diabetes*. 2021 Jan;13(1):19-32. doi: 10.1111/1753-0407.13114

<sup>30</sup> Jesic MD et al. Neonatal diabetes mellitus due to a new KCNJ11 mutation - 10 years of the patient's follow-up. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2021; 63: 490-494. <https://doi.org/10.24953/turkped.2021.03.016>

<sup>31</sup> Razzaghi-Azar M et al. Meglitinide (repaglinide) therapy in permanent neonatal diabetes mellitus: two case reports. *Journal of Medical Case Reports* 2021 ; 15:535. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-03052-5>

<sup>32</sup> Lyra A et al. The role of intermittent continuous glucose monitoring in a successful outpatient transition from insulin to glibenclamide in a patient with transient neonatal diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2022; 66/3. DOI: 10.20945/2359-3997000000484

<sup>33</sup> Mancipopi V et al. Case report: Better late than never, but sooner is better: switch from CSII to sulfonyleureas in two patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 variants. *Front. Endocrinol*. 2023 ; 14:1143736. doi: 10.3389/fendo.2023.1143736

<sup>34</sup> Balamurugan K et al. Functional characterization of activating mutations in the sulfonyleurea receptor 1 (ABCC8) causing neonatal diabetes mellitus in Asian Indian children. *Pediatric Diabetes*. 2019;20:397–407

<sup>35</sup> Walton-Betancourth S et al. Early Postnatal Use of Glibenclamide in Permanent Neonatal Diabetes Secondary to Antenatally Diagnosed KCNJ11 Mutation. *Hormone Research in Paediatrics* 2022;95:476-483 DOI: 10.1159/000525989

<sup>36</sup> Galderisi A et al. Early treatment of neonatal diabetes with oral glibenclamide in an extremely preterm infant. *JIMD Reports* 2023;64:161-166.

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 pourcentage 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 la solution buvable de glimépiride (AMGLIDIA) (médiane 6,4% [6,0 - 7,2] versus 6,1% [5 - 6,2],  $p=0,07$ ).

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.

### **3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation**

Il n'a pas été réalisé de nouvelle étude clinique d'efficacité avec AMGLIDIA (glibenclamide). Les nouvelles données sont uniquement issues d'analyses de cas et de revues de la littérature.

La revue systématique de la littérature (De Gouveia Buff Passone C et al.)<sup>6</sup>, selon la méthode PRISMA, avait pour objectif d'évaluer les effets des sulfonylurées sur les atteintes neurologiques, en particulier l'épilepsie, le développement cognitif et neuromoteur, la fonction motrice et le tonus musculaire, l'intégration visio-motrice et les déficits d'attention chez des enfants (avec une analyse en sous-groupe chez les enfants de moins de 4 ans) et des adultes atteints de diabète sucré néonatal lié aux mutations KCNJ11 et ABCC8. Parmi 776 publications, 34 ont été sélectionnées portant sur le diabète néonatal avec des mutations KCNJ11 ou ABCC8 traités par insuline avec un changement de traitement par une sulfonylurée pour lesquels des données neurologiques étaient disponibles. Une comparaison avant et après traitement par sulfonylurée a été effectuée. Les 34 publications totalisaient 253 patients.

Les effets neurologiques ont été évalués chez 114 patients (27 études) avant et après traitement par sulfonylurées. Les auteurs concluent que le glibenclamide pourrait améliorer la fonction neurologique dans le diabète néonatal lié aux mutations KCNJ11 et ABCC8 avec un niveau de preuve modéré.

Parmi les limites relevées, les auteurs mentionnent qu'ils n'ont pas connaissance des échecs du changement de traitement par sulfonylurée, différentes méthodes d'évaluation des symptômes neurologiques, standardisées ou non, ont été utilisées. L'âge des patients était très variable lors de l'introduction de la sulfonylurée.

## **Qualité de vie**

Sans objet.

### 3.3 Profil de tolérance

L'extension de l'étude NEOGLI avec un suivi jusqu'à 39 mois a inclus 5 des 10 enfants ayant participé à la phase initiale et a eu lieu du 04 mars 2016 au 22 juillet 2019 (date du dernier suivi du dernier patient participant au protocole d'extension).

Depuis le début de l'étude et jusqu'au 22 juillet 2019, date de fin de la période couverte par le dernier DSUR (DSUR N°6), 3 hypoglycémies dont 2 hypoglycémies sévères sont survenues chez 3 patients et correspondant à 3 cas, d'évolution favorable. Ces hypoglycémies se répartissent de la façon suivante :

- Pendant la période de la phase initiale de l'étude (du 12/12/2014 au 04/03/2016) : 2 hypoglycémies sévères (hypoglycémie < 0,35 mg/dL et hypoglycémie à 0,41 mg/dL) survenues chez 2 patients et correspondant à 2 cas,
- Pendant la période d'extension de l'étude (du 04/03/2016 au 22/07/2019) : 1 hypoglycémie avec un degré de sévérité « léger » chez une patiente et correspondant à 1 cas.

Selon les investigateurs et/ou le promoteur, ces hypoglycémies ont été évaluées liées à une maladie intercurrente et à l'administration de AMGLIDIA (glibenclamide) compte-tenu de la chronologie compatible (traitement en cours).

Pendant la période AMGLIDIA (glibenclamide) de la phase initiale de l'étude (du 12/12/2014 au 04/03/2016), 10 évènements indésirables médicalement significatifs définis par l'investigateur comme "non graves" mais déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes dont 7 de type « douleurs abdominales » et autres troubles gastro-intestinaux (5 survenus chez 1 patient et 2 survenus chacun chez 1 patient) ont été rapportés.

Selon l'investigateur et/ou le promoteur, ces douleurs abdominales ont été évaluées et sont susceptibles d'être liées au médicament à l'étude. Ces douleurs abdominales ont été considérées par le promoteur comme attendues.

Depuis le début de l'étude (12/12/2014) et jusqu'à la fin de l'extension (22/07/2019) aucun décès n'a été rapporté.

Le résumé des risques du PGR d'AMGLIDIA (glibenclamide) (version 4.2 du 16/02/2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Hypoglycémie
<b>Risques importants potentiels</b>	Augmentation transitoire des transaminases Neutropénie Surdosage en conservateur benzoate de sodium Eruptions bulleuses, dermatite exfoliative, érythème polymorphe Réaction anaphylactique incluant dyspnée, hypotension et choc Hypoglycémie due à la confusion entre les différentes présentations
<b>Informations manquantes</b>	Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique Utilisation au long cours

Les plans de pharmacovigilance et de minimisation des risques ne prévoient pas d'activités additionnelles en sus des activités de routine, à l'exception de matériel éducatif dans le cadre du risque d'hypoglycémie due à un risque de confusion entre les différentes présentations.

Selon le dernier PSUR disponible couvrant la période 24 mai 2021 au 23 mai 2022, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

Selon le RCP, les résultats des études cliniques ne suggèrent pas, à ce jour, de risque accru de tumeur maligne. 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.

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Modification du parcours de soins

Compte tenu de l'intérêt médical de disposer d'une forme galénique adaptée à l'administration dans une population pédiatrique, il est attendu un impact d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur le parcours de soins des patients. Il n'a pas été fourni de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

### 3.6 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

Lors de son évaluation initiale, le Commission avait évalué 2 études cliniques ouvertes, non comparatives, qui ont montré l'efficacité de comprimés de différentes sulfonylurées (sauf le glibenclamide) pour une étude, et de comprimés de glibenclamide pour l'autre étude, sur le maintien de l'équilibre glycémiqum en remplacement de l'insuline dans le diabète néonatal.

La Commission avait considéré que la connaissance de ces résultats rendait difficile la réalisation d'une étude en double aveugle comparant AMGLIDIA (glibenclamide) versus l'insuline dans cette maladie pédiatrique rare.

Par ailleurs, une étude non comparative a évalué l'acceptabilité et la tolérance du changement de traitement par glibenclamide en comprimé vers la suspension buvable de glibenclamide (AMGLIDIA) chez 10 enfants ayant un diabète néonatal. La Commission ne disposait pas de données robustes sur l'impact d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur les symptômes neurologiques de la maladie, mais la Commission soulignait 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 (glibenclamide) apparaissait favorable sur la base, toutefois, de données disponibles limitées.

Il n'a pas été réalisé de nouvelle étude clinique d'efficacité avec AMGLIDIA (glibenclamide). Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont issues des résultats de tolérance de l'extension de l'étude NEOGLI avec un suivi jusqu'à 39 mois portant sur 5 des 10 enfants ayant participé à la phase initiale, mais sans évaluation de l'efficacité, et d'une revue de la littérature.

La revue systématique de la littérature (De Gouveia Buff Passone C et al.)<sup>6</sup>, selon la méthode PRISMA, avait pour objectif d'évaluer les effets des sulfonylurées sur les atteintes neurologiques, en particulier l'épilepsie, le développement cognitif et neuromoteur, la fonction motrice et le tonus musculaire, l'intégration visio-motrice et les déficits d'attention chez des enfants et des adultes atteints de diabète sucré néonatal lié aux mutations KCNJ11 et ABCC8. Parmi 776 publications, 34 ont été sélectionnées portant

sur le diabète néonatal avec des mutations KCNJ11 ou ABCC8 traités par insuline avec un changement de traitement par une sulfonylurée pour lesquels des données neurologiques étaient disponibles. Les effets neurologiques ont été évalués chez 114 patients (27 études) avant et après traitement par sulfonylurées. Les auteurs concluent que le glibenclamide pourrait améliorer la fonction neurologique dans le diabète néonatal lié aux mutations KCNJ11 et ABCC8 avec un niveau de preuve modéré.

Parmi les limites relevées, les auteurs mentionnent qu'ils n'ont pas connaissance des échecs du changement de traitement par sulfonylurée, et que différentes méthodes d'évaluation des symptômes neurologiques, standardisées ou non, ont été utilisées. L'âge des patients était très variable lors de l'introduction de la sulfonylurée.

Ces nouvelles données, reposant sur des pratiques cliniques, des évaluations avant/après traitement par sulfonylurées, des évaluations hétérogènes des symptômes neurologiques, non démonstratives, sont de faible niveau de preuve. De plus, on ne dispose pas de données sur une éventuelle efficacité sur le long terme d'AMGLIDIA (glibenclamide).

Le RCP d'AMGLIDIA (glibenclamide), mis à jour en juillet 2023, mentionne que l'administration de glibenclamide pourrait améliorer certaines déficiences neurologiques telles que l'épilepsie, la fonction motrice et l'hypotonie chez les patients souffrant de diabète néonatal dû à des mutations des gènes KCNJ11 ou ABCC8, cela via un mécanisme indépendant de la sécrétion d'insuline. L'instauration précoce du traitement pourrait être associée à des bénéfices plus marqués.

Les données de tolérance actualisées ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

Dans son avis initial, la Commission soulignait son intérêt pour les résultats de l'étude de suivi NEOGLI, en cours, pour documenter l'effet neuroprotecteur du glibenclamide. Toutefois, seuls des résultats de tolérance ont été fournis concernant cette phase d'extension portant sur un petit effectif de patients.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur la morbidité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur la mortalité. Bien que non démontré, il est attendu un impact supplémentaire d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur la qualité de vie.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

AMGLIDIA (glibenclamide) est le seul traitement de première intention indiqué dans le 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.

En cas de diagnostic confirmant une mutation des gènes codant pour le canal potassique dépendant de l'ATP de la cellule bêta ou un diabète sucré néonatal lié au chromosome 6q24, AMGLIDIA (glibenclamide) est le seul traitement recommandé.

La forme galénique d'AMGLIDIA (glibenclamide), en suspension buvable, facilite son administration dans la population pédiatrique.

En l'absence d'amélioration sous AMGLIDIA (glibenclamide), le traitement doit être interrompu et un traitement par insuline envisagé.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, excepté dans certains sous-types minoritaires de diabète néonatal qui ne répondent pas au glibenclamide (cf. paragraphe 2.2).

## 5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'évaluation initiale d'AMGLIDIA (glibenclamide) reposant notamment sur une étude de l'acceptabilité et de la tolérance du changement de traitement par glibenclamide en comprimé vers la suspension buvable AMGLIDIA (glibenclamide) portant sur 10 patients, et du constat par la Commission de l'absence de donnée robuste sur l'impact d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur les symptômes neurologiques de la maladie
- des nouvelles données visant à étayer l'impact d'AMGLIDIA (glibenclamide) sur les symptômes neurologiques de la maladie reposant uniquement sur une revue de la littérature de faible niveau de preuve suggérant un bénéfice neurologique, mais sans valeur démonstrative de ce bénéfice,
- des incertitudes sur l'efficacité au long terme d'AMGLIDIA (glibenclamide) en l'absence de donnée fournie susceptible de l'étayer,
- du profil de tolérance actualisé d'AMGLIDIA (glibenclamide) qui apparaît favorable,
- de l'intérêt médical de disposer d'un médicament sous une forme galénique adaptée à la population pédiatrique et facilitant son administration, dans cette maladie rare et grave,

**la Commission considère qu'AMGLIDIA 0,6 mg/mL et 6 mg/mL (glibenclamide) suspension buvable avec seringue apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle.**

## 5.4 Population cible

La population cible d'AMGLIDIA (glibenclamide) correspond aux nouveau-nés, nourrissons et enfants patients ayant un sucré néonatal. On ne dispose pas de données susceptibles de modifier l'estimation initiale de la population cible, à savoir une incidence des nouveaux cas de diabète néonatal toutes formes confondues de 8 à 9 naissances vivantes par an, dont 3 à 4 avec une forme permanente.<sup>37</sup>

**La population cible est estimée à 8 à 9 patients dont 3 à 4 patients avec une forme permanente.**

<sup>37</sup> HAS – Avis de la Commission de la Transparence AMGLIDIA du 6 février 2019 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/amglidia\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct17120.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/amglidia_pic_ins_avis3_ct17120.pdf)

## 5.5 Demande de données

Sans objet.

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Dans son avis initial du 6/02/2019, la Commission regrettait 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 due à une confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (mL). Par conséquent, la Commission soulignait 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 (glibenclamide), 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 (glibenclamide) suspension buvable ne peut pas être utilisé pour des posologies > 0,6 mg/kg/j.