

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AMGLIDIA (glibenclamide), antidiabétique



**Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique du diabète néonatal.**

#### L'essentiel

- AMGLIDIA a l'AMM dans le traitement du diabète sucré néonatal du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant.
- Deux études ouvertes, non comparatives, ont montré l'efficacité dans le diabète néonatal, de comprimés de différentes sulfonylurées (avec le glibenclamide dans l'une des études), sur le maintien de l'équilibre glycémique en remplacement de l'insuline, avec une tolérance acceptable.
- Une étude ouverte, non comparative, a évalué l'acceptabilité et la tolérance du changement du glibenclamide en comprimé pour la suspension buvable de glibenclamide (AMGLIDIA) chez des enfants atteints de diabète néonatal.
- Le profil de tolérance d'AMGLIDIA apparaît favorable mais sur un nombre limité de données.

#### Stratégie thérapeutique

- Le traitement du diabète néonatal a pour objectif initial de rééquilibrer le métabolisme glucidique et doit être débuté dès le diagnostic. Il 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. 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 de la maladie, le traitement peut être arrêté depuis les premières semaines de vie jusqu'à l'âge de 5 ans. Dans sa forme permanente, il est nécessaire à vie.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

AMGLIDIA est le traitement de 1<sup>ère</sup> intention du diabète néonatal et doit être instauré le plus précocement possible, après 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 suspension buvable, facilite son administration dans la population pédiatrique.

#### Données cliniques

- Une étude ouverte, non contrôlée a évalué l'efficacité du remplacement de l'insuline par une sulfonylurée en comprimé (en majorité du glyburide, dénomination du glibenclamide aux Etats-Unis) 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). Les caractéristiques de ces 5 patients en échec étaient : une fréquence élevée de troubles neurologiques graves et un âge plus élevé (6 à 35 ans). 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 la 12<sup>e</sup> semaine qui s'est maintenue jusqu'à 1 an.
- Une étude 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 des gènes 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.

- Une étude de phase II a évalué l'acceptabilité et la tolérance du changement de traitement par glibenclamide en comprimé pour AMGLIDIA chez 10 enfants âgés de 0,3 à 16,2 ans (6 d'âge  $< 5$  ans). La médiane de durée de traitement préalable était de 2,3 ans. Après 4 mois de traitement par la suspension, 4 des enfants  $< 5$  ans étaient satisfaits et un des enfants  $> 5$  ans. Quatre des parents d'enfants  $< 5$  ans ont été très satisfaits et 3 des parents des enfants  $> 5$  ans. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les taux d'HbA1c mesurés sous glibenclamide en comprimés ou AMGLIDIA (médiane 6,4% [6,0 - 7,2] versus 6,1% [5 - 6,2],  $p = 0,07$ ). On ne dispose pas de donnée robuste sur l'impact d'AMGLIDIA sur les symptômes neurologiques de la maladie.
- Un total de 37 événements indésirables est survenu chez les 10 patients recevant AMGLIDIA, mais aucun n'a interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. 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. Le profil de tolérance d'AMGLIDIA est apparu favorable sur la base, toutefois, de données disponibles limitées.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
- Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en pédiatrie, ou en endocrinologie, diabétologie et nutrition.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par AMGLIDIA est important.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 février 2019 (CT-17120) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »