



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mars 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen — Réévaluation ASMR — AMGLIDIA

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à AMGLIDIA. Nous faisons entrer Marc Nicolino comme expert.

(M. le Pr Marc Nicolino rejoint la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Nicolino en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Marc. Merci de passer un petit peu de temps avec nous pour évaluer AMGLIDIA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te passerons la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous réévaluez aujourd'hui AMGLIDIA en suspension buvable avec seringue à base de glibenclamide. Ce médicament est inscrit sur les deux listes, en ville et à l'hôpital, dans l'indication de son AMM qui est le diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants avec une précision disant que 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 également un diabète sucré néonatal transitoire lié au chromosome 6q24.

AMGLIDIA a une AMM depuis le mois de mai 2018. Historiquement, il avait fait l'objet d'ATU nominative dès 2015 puis d'accès compassionnel donc la commission l'avait évalué en février 2019 dans le cadre de sa demande d'inscription. Elle avait attribué un SMR important, pas d'ISP et une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie de prise en charge.

Dans le cadre des revendications du laboratoire pour cette réévaluation à son initiative, il ne sollicite pas de modification du SMR important, mais souhaite toutefois une modification de la place dans la stratégie thérapeutique comme seul traitement de première intention indiqué dans le diabète néonatal. Il souhaite également l'absence d'identification de comparateur cliniquement pertinent, pas de modification de l'ISP et revendique une ASMR III dans la stratégie de prise en charge versus une ASMR IV actuellement.

Je vais laisser le Professeur Nicolino vous présenter la pathologie. Je vous précise juste qu'il s'agit d'une maladie rare, avec moins de 10 patients en population cible.

En termes de stratégie thérapeutique, je vous rappelle les données de l'avis actuellement en vigueur. Cet avis précise que le traitement consiste en l'équilibre entre un apport calorique et glucidique et une insulinothérapie permettant d'obtenir un équilibre métabolique. L'avis précise également qu'AMGLIDIA est le traitement de première intention de cette pathologie.

Il doit être instauré le plus précocement possible après l'établissement du diagnostic et le rétablissement d'un équilibre métabolique notamment en cas d'acidocétose sans attendre la confirmation génétique du diagnostic. L'avis précise également que la forme galénique d'AMGLIDIA en solution buvable facilite son administration dans cette population pédiatrique.

Pour rappel, le laboratoire revendique une place en tant que seul traitement de première intention et l'absence d'alternative thérapeutique.

Dans l'avis actuellement en vigueur, il existe des comparateurs cliniquement pertinents. Il y a les insulines, qui sont mentionnées comme faisant partie de la prise en charge du diabète néonatal, et particulièrement en cas d'acidocétose. Il est à noter que la commission avait reconnu la difficulté de réaliser une étude versus insuline, notamment à cause des résultats connus sur les sulfonylurées.

Dans les CCP de l'avis actuel, il y a également les préparations à base de comprimés de sulfonylurée pour les enfants incapables de prendre un comprimé. Dans cette revendication, le laboratoire estime qu'il n'y a plus de comparateur cliniquement pertinent à AMGLIDIA.

En termes de données disponibles, dans l'avis initial, il y avait eu trois études évaluées et une étude de suivi de cohorte. Il y avait deux études qui avaient évalué l'intérêt de remplacer l'insuline par des comprimés de sulfonylurée dont le glibenclamide, une étude PEARSON publiée en 2006 portant sur 49 patients et une étude française, Glikdir, qui portait sur 19 patients.

Il y avait également une étude de phase 2 française, NEOGLI, qui portait sur 10 patients et qui avait évalué l'acceptabilité pour les enfants et les parents ainsi que la tolérance du remplacement des comprimés de glibenclamide par la solution buvable AMGLIDIA ;

Il y avait également une étude de suivi de cohorte, l'étude Bowmann publiée en 2018 qui portait sur un recul de 10 ans et 81 patients, qui évaluait également le remplacement de l'insuline par une sulfonylurée, en majorité du glimépiride.

Dans son dossier, le laboratoire a versé des résultats de tolérance à plus long terme de l'étude NEOGLI avec un suivi qui peut aller jusqu'à 39 mois, mais qui ne porte que sur la moitié des effectifs, sur 5 des 10 enfants inclus. Le laboratoire a également procédé à une revue de la littérature et il y a notamment une revue publiée en 2022 qui avait pour objectif d'évaluer les effets des sulfonylurées sur les atteintes neurologiques dans le diabète avec les mutations les plus fréquentes rencontrées. Les effets neurologiques ont été évalués chez 114 patients dans 27 études, avant et après traitement par sulfonylurées. Il y a également une mise à jour récente des recommandations de l'ISPAD.

Je vais laisser la parole à l'expert, Marc Nicolino.

M. le Dr NICOLINO. - Merci, j'espère vous présenter en cinq minutes l'éclairage que je peux avoir en tant que clinicien, mais aussi en tant que chercheur sur le plan de ce diabète parce que je pense que pour comprendre les spécificités de ce médicament que vous devez évaluer, il y a un focus à faire sur le diabète néonatal qui est très particulier et sur ses mécanismes génétiques qui sont particuliers.

Cela peut paraître un peu trivial de parler d'un médicament qui est connu depuis des dizaines d'années, ce sulfamide hypoglycémiant, le glibenclamide. C'est un médicament qu'on connaît depuis très longtemps, qui a sa place. Justement, il a sa place en tant qu'antidiabétique quand

les cellules bêta ne sont pas détruites, c'est-à-dire aujourd'hui essentiellement dans le diabète de type 2 de l'adulte.

Pourquoi va-t-on utiliser ce médicament — avec une forme particulière, j'y reviendrai — chez le nouveau-né ? Le diabète néonatal, c'est 2 % à 3 % du diabète de l'enfant. 95 % du diabète de l'enfant, c'est le type 1. Bien évidemment, on ne peut pas utiliser les médicaments qui stimulent la sécrétion d'insuline parce qu'avec le diabète de type 1, il y a destruction définitive des cellules bêta.

Dans ces rares cas de diabète néonatal, la cellule bêta n'est pas détruite, elle est intacte. Il y a 100 % de masse cellulaire bêta chez le diabétique nouveau-né, sauf que la sécrétion d'insuline ne se fait pas par mutation. Il y a plusieurs types de mutations. Souvent, les gènes qui sont identifiés au niveau du facteur de transcription, des facteurs qui régulent le stress du réticulum endoplasmique, n'ont pas accès à ce médicament, par exemple le diabète néonatal par mutation d'un gène qui implique le stress du réticulum endoplasmique, on a une mort par apoptose de la cellule bêta, donc il n'y a pas de cellule bêta. On ne peut pas relancer sa sécrétion par des sulfamides.

Quand vous regardez sur la partie droite de la cellule bêta, et c'est ce dont on va parler essentiellement, la majorité des diabètes néonataux sont dus à des mutations au niveau des canaux potassiques de la membrane des cellules bêta.

De façon physiologique, chez un sujet normal, quand la glycémie s'élève, il y a une fermeture de ces canaux potassiques et donc sécrétion d'insuline. S'il y a en pathologie dans le diabète néonatal une mutation activatrice de ces gènes — il y en a 2, ABCC8 et KCNJ11 — il y a une ouverture de ces canaux et donc une absence de sécrétion d'insuline. Il y a donc bien 100 % de cellules bêta, mais pas du tout de sécrétion d'insuline, et donc un diabète incompatible avec la vie chez le nouveau-né.

Pour l'intérêt, vous voyez bien que, notamment la protéine ABCC8 peut être plus longtemps sur 1, c'est-à-dire le récepteur des sulfamides. J'ai connu ces diabètes néonataux. On ne connaissait pas ces gènes donc on ne pouvait pas utiliser ce médicament. Quand on dit qu'il n'y a pas d'alternative, tout diabète néonatal peut être traité par insuline, y compris ceux-là, mais dès qu'on a compris que ce mécanisme était accessible, puisque la protéine mutée était le récepteur aux sulfamides, on peut activer cette protéine et donc on relance la sécrétion d'insuline de façon tout à fait efficace avec des sulfamides.

Je voulais juste dire les enjeux de la maladie. C'est-à-dire que si vous traitez un diabète néonatal avec l'insuline, avant l'arrivée des pompes, période que j'ai un peu connue, je vous rappelle que pour le nouveau-né qui fait 3 kilogrammes ou 3,5 kilogrammes, avec le dispositif avant les pompes, un stylo à insuline classique du marché, l'incrément minimum est de 0,5 unité par clic, donc c'est à peu près les besoins du nouveau-né en 24 heures. Aujourd'hui, le traitement, y compris avec des pompes sophistiquées, par insuline, est possible, mais avec des risques qui sont l'hypoglycémie et les hypoglycémies chez le nouveau-né, cela peut être dramatique et laisse des séquelles.

On peut utiliser des pompes, mais aujourd'hui nous ne souhaitons pas utiliser les pompes parce que si on agit sur le mécanisme physiologique de relance de la sécrétion d'insuline, à ce

moment-là, les cellules bêta se mettent à refonctionner normalement et on est à l'abri du risque d'hypoglycémie et donc de séquelles neurologiques liées aux hypoglycémies iatrogènes.

Plus récemment, et c'est ce qui a fait un peu l'objet de la méta-analyse en 2022, on s'est aperçu que finalement, ces canaux potassiques étaient quasiment exprimés essentiellement au niveau de la cellule bêta, mais pas que. Au niveau des cellules neuronales, il y a aussi ces canaux potassiques et donc, par conséquent, parallèlement au diabète néonatal, quand on est porteur de ces gènes-là, il y peut y avoir des retards mentaux. On appelle ça le Down syndrome, un retard mental, une épilepsie en parallèle du diabète et pas lié aux séquelles neurologiques des hypoglycémies, je le précise.

On va donc arriver à une double indication de ce médicament qui est de corriger le diabète dans les meilleures conditions de sécurité, d'une part, et prévenir des maladies neurologiques, d'où l'indication en première intention. Là, on dit qu'il n'y a pas d'alternative, sur ce plan l'insuline ne fait rien. Quand j'ai dit qu'on pouvait traiter ces diabètes avec l'insuline, certes peut-être, mais avec des risques, d'abord, et ensuite l'insuline ne fera rien sur la maladie neurologique.

Voilà un peu le contexte. Je crois que j'ai tout dit. Jusqu'à l'apparition de la suspension buvable, on prenait la forme solide du glibenclamide, on la broyait, mais avec des variations d'action du comprimé écrasé, etc. C'était des conditions de sécurité beaucoup moins bonnes que la forme suspension buvable avec deux concentrations, 0,6 ou 6 milligrammes par décilitre.

Clairement, le glibenclamide n'est pas une molécule nouvelle. Le sirop paraît un peu être uniquement du confort pour la famille, mais pour moi on voit la différence. Chez le nouveau-né, quand on administre de façon optimale ce médicament, il vaut mieux l'avoir sous la forme buvable actuelle que sous la forme de comprimés écrasés que l'on utilisait il y a quelque temps.

Je pense que j'ai déjà tout dit. Pour moi, l'insuline est un traitement du diabète néonatal, y compris toutes les formes génétiques, mais à ce moment-là, l'insuline ne cible pas du tout les symptômes neurologiques et la forme en comprimé dilué présente un risque de sous-dosage, ce qui n'est pas vraiment le problème parce que si un diabète n'est pas équilibré à la naissance, il n'y a pas urgence, mais elle présente surtout pour moi un risque de surdosage et du coup, si on surdose un nouveau-né avec des sulfamides il y a un risque important d'hypoglycémie.

M. le Pr COCHAT, Président. - Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci de votre présentation tout à fait claire. Je suis neurologue et donc j'aimerais que nous revenions quelques instants sur les problèmes neurologiques de ces enfants. J'ai bien compris l'épilepsie et je comprends bien éventuellement que ces canaux potassiques puissent jouer un rôle sur le problème de l'excitabilité, mais vous avez également parlé de retards mentaux qui seraient probablement liés à ces anomalies génétiques. En sait-on un peu plus sur ce sujet, d'une part ?

Deuxièmement, est-ce qu'effectivement l'administration très précoce de ce médicament — même si je comprends bien qu'il n'y a pas beaucoup d'enfants et que c'est un peu compliqué de savoir — corrige non seulement les troubles de l'excitabilité et l'épilepsie, mais aussi le retard mental ? A ce moment-là, c'est un sujet majeur.

M. le Pr NICOLINO.- Je ne suis pas neurologue donc je vais essayer de répondre à votre question. On a peu de recul d'études sur le long terme. Finalement, notamment sous la forme de suspension buvable, l'utilisation est très récente donc nous avons peut-être trois ou quatre ans d'utilisation du produit. Sur le long terme, je n'ai pas vu de données publiées pour savoir si on prévenait ces fameuses séquelles neurologiques.

La question que j'aurais pu me poser, c'est qu'en fait les choses sont difficiles à préciser parce que dans tous les cas, ces nouveau-nés diabétiques peuvent avoir fait l'objet d'hypoglycémies, comme je le disais tout à l'heure, et ils peuvent donc aussi avoir une évolution neurologique liée aux hypoglycémies. C'est un peu la difficulté. Pour avoir la réponse à nos questions, il faut avoir plus de recul. Je n'ai pas de réponse plus complète que cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai entendu qu'avec ce médicament, il n'y aurait pas d'hypoglycémie. Or, les sulfamides sont réputés pour faire des hypoglycémies chez l'adulte. Pourquoi n'en feraient-ils pas chez l'enfant ?

M. le Pr NICOLINO.- Si, ils peuvent en faire si on est surdosé. C'est pour cela que je vous disais que quand on utilisait, il y a à peine quelques années, la même molécule sulfamide en comprimé écrasé, on était dans une variation d'action du produit importante, on partait de très petites doses, on préférait avoir des objectifs glycémiques assez élevés. Clairement, avec la suspension buvable avec les concentrations proposées, le schéma est de démarrer à 0,2 milligramme par kilogramme et par jour, ce qu'on ne peut pas faire précisément avec des comprimés d'adultes écrasés. Si on est surdosé avec le sirop, si un nouveau-né prend 10 fois la dose de sirop, il fera des hypoglycémies aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je voulais te poser une question sur le caractère un peu exclusif de ce traitement. Si on met à part le conditionnement sur lequel tu as insisté, je ne vois vraiment pas la place que gardent les insulines actuellement et c'est un peu dommage de ne pas s'exprimer de la sorte uniquement pour des problèmes de galénique, finalement.

M. le Pr NICOLINO.- Cela a été dit, en première intention, même en attendant les résultats génétiques, ce médicament a sa place prouvée. Une fois qu'on a la maladie moléculaire, cela va assez vite aujourd'hui, mais si on dit que les troubles neurologiques s'installent très tôt si on ne contient pas le défaut au niveau neuronal, en tant que clinicien, j'estime qu'il y a une perte de chance du patient donc pour moi tout diabète néonatal fait l'objet d'un traitement par sulfamide dès le J1 de vie, et en parallèle, on peut mettre n'importe quel autre traitement, insuline ou autre si cela ne marche pas. La valeur ajoutée du sulfamide à J1 de vie, c'est de ne pas rater l'opportunité de corriger des anomalies neurologiques qui sont précoces.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est bien ce que je veux dire. Pour moi, les insulines n'ont plus de place. La seule réserve que tu as faite sur le glibenclamide, c'est son

conditionnement qui n'est pas toujours adapté, ce que j'entends bien. Cela mis à part, si on était dans un monde parfait où l'on a des conditionnements parfaitement adaptés, je crois comprendre que les insulines n'ont absolument plus de place.

M. le Pr NICOLINO.- Je ne vais pas entrer dans le détail, mais tu as vu que le diabète néonatal est très rare, mais les diabètes néonataux ne sont pas dus uniquement à ces mutations. Quand on a un diabète néonatal, avant d'avoir la réponse du laboratoire qui dit « c'est bien une mutation d'ABCC8 », cela peut être tous les autres gènes impliqués dans le diabète néonatal par agénésie du pancréas. Là, tu peux donner tous les sulfamides que tu veux, tu n'as aucune réponse. On ne peut pas dire qu'il n'y a plus de place pour l'insuline dans le diabète néonatal parce que, comme je l'ai précisé dans mon rapport, il y a un certain nombre de situations de diabète néonatal d'origine moléculaire autre que les canaux potassiques qui sont indispensablement traités par insuline.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, mais alors dans ce cas, est-ce qu'on ne peut pas faire deux groupes ? Même si c'est une pathologie très rare, est-ce qu'on ne peut pas les stratifier, avec les diabètes néonataux en lien avec une pathologie des canaux potassiques et les autres ?

M. le Pr NICOLINO.- Oui, mais au bout d'un moment, quand on a le résultat moléculaire, c'est vraiment l'outil thérapeutique qu'on a à utiliser.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je dis cela par rapport à la demande du laboratoire qui demande à être le seul traitement. Oui, mais uniquement quand il y a une mutation des canaux potassiques.

M. le Pr NICOLINO.- Oui, ça, c'est clair. Les autres ne sont absolument pas accessibles aux sulfamides.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut bien le formuler comme cela. C'est entendu. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais rebondir sur la question de Michel Clanet parce qu'il me semblait que le laboratoire apportait des données pour soutenir une efficacité sur le plan neurologique. Pensez-vous que ces données ne sont pas pertinentes ou qu'elles manquent de recul ?

M. le Pr NICOLINO.- Je n'ai peut-être pas l'éclairage suffisant sur le plan neurologique, mais j'ai toujours eu un doute parce que les mêmes troubles neurologiques — surtout l'épilepsie — peuvent clairement être liés, dans un certain nombre de cas, surtout dans le passé, aux fameuses séquelles neurologiques des hypoglycémies. Il n'y a pas mieux pour créer une épilepsie qu'une hypoglycémie sévère chez un nouveau-né. Avant, mes patrons me disaient « le diabète néonatal c'est très rare, mais tu verras, ils sont tous dans une institution pour enfant avec des problèmes neurologiques ».

C'était il y a très longtemps, avant les pompes. J'ai toujours eu un œil critique sur cette évaluation neurologique parce qu'il y a une intrication de la maladie neurologique dans les anomalies du canal potassique au niveau des neurones, etc., mais on ne peut pas l'exclure, même avec un traitement bien conduit. Il suffit qu'ils soient bien traités, mais qu'ils vomissent,

et il peut y avoir une évolution neurologique en partie liée à des hypoglycémies dont on sait que cela laisse forcément des séquelles.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci pour ton rapport, Marc. Je voulais savoir en combien de temps on pouvait avoir une confirmation génétique pour définitivement se mettre dans le cadre d'un diabète néonatal par mutation des canaux potassiques.

M. le Pr NICOLINO.- On peut demander cela en urgence. On va dire que c'est sous quatre semaines.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est quand même quatre semaines. Pendant quatre semaines, il y a donc un doute entre l'insulinothérapie ou non.

M. le Pr NICOLINO.- C'est une analyse de panels de gènes. Le laboratoire ne va pas te répondre dans la journée qu'il y a bien une mutation. Ce sont des cas index, à moins qu'on connaisse la famille, etc., et qu'on sache où regarder la mutation, ce qui n'est en général pas le cas, donc il y a un panel qui recherche sur la totalité du gène où est l'anomalie, mais c'est clair que ce n'est pas un résultat qu'on a en 24 heures.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela veut dire qu'il n'y a aucun autre élément du phénotype biologique qui peut orienter ?

M. le Pr NICOLINO.- Non. Il y a beaucoup de gènes que j'identifie, qui sont syndromiques. En général, il y a beaucoup de gènes comme la glucokinase qui sont indiqués comme étant potentiellement une indication sur le chromosome 6, c'est-à-dire un gène qui joue un rôle dans l'expression du gène d'insuline. Tous ces gènes jouent uniquement un rôle dans la sécrétion d'insuline, donc ils se présentent tous par un diabète isolé, comme les mutations des canaux potassiques.

Après, quand il y a un diabète néonatal avec une agénésie pancréatique, tu as d'autres symptômes, mais tu as beaucoup de gènes complètement différents et éventuellement pas accessibles par la molécule en question. Si tu as un gène de l'insuline qui est muté, il n'y aura jamais d'expression du gène de l'insuline, tu pourras donner tous les sulfamides que tu veux, cela ne fera rien. Par contre, la présentation est un diabète isolé parce que le gène de l'insuline ne donne qu'un diabète.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, ok. Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'imagine qu'on n'a pas besoin d'un résultat génétique immédiat, dans la mesure où on fait un test avec le traitement. Si le médicament n'agit pas, on a la preuve que c'est une autre forme génétique.

M. le Pr NICOLINO.- Exactement. J'avais une diapositive sur laquelle on avait le diabète néonatal avec sa courbe de glycémie autour de 200 sous insuline et l'introduction progressive des sulfamides en parallèle et plus on augmentait les sulfamides, plus on pouvait baisser l'insuline. Au bout de 60 jours, il n'y a plus de traitement par insuline, il n'y avait que des sulfamides seuls avec une normoglycémie. Il faut un certain temps, c'est un bon test

thérapeutique. C'est difficile à exprimer. C'est un bon test, mais cela prend 60 jours. Ce n'est pas immédiat. Cela met pratiquement autant de temps d'avoir le résultat génétique.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Quelle est la proportion des diabètes néonataux en relation avec ces mutations du canal potassique ? C'est à peu près quelle proportion ?

M. le Pr NICOLINO.- C'est 80 %.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Le deuxième commentaire, c'est que je ne vois pas bien actuellement dans les données qui nous sont apportées ce qui nous ferait augmenter l'ASMR au niveau III par rapport à ce que nous avons donné en 2019. Je n'ai pas l'impression que les données sur le plan neurologique soient vraiment convaincantes, quand on lit le dossier, pour permettre d'améliorer l'ASMR. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. le Pr NICOLINO.- Il y a cet aspect-là, où je n'ai pas l'expertise et comme je vous le disais, j'ai peu d'avis sur les données neurologiques et avec très peu de recul. Par contre, en tant que clinicien, si on ne regarde que l'aspect traitement du diabète, si aujourd'hui j'utilisais la forme solide écrasée comme il y a quelques années et qu'il y avait une hypoglycémie iatrogène due à la variabilité d'absorption ou de préparation des gélules par la pharmacie – parce que ce n'est pas d'une grande précision – qui survenait avec des conséquences neurologiques, je considérerais que ne pas avoir utilisé le sirop était une faute.

C'est ce qui nous est présenté. Le produit nous est présenté comme cela. Il y aurait une différence d'action, un risque de surdosage plus important avec la forme non-sirop donc il faut l'utiliser à côté de l'intérêt neurologique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Comment évoluent ces diabétiques ? Restent-ils simplement avec des sulfamides à vie et sont-ils équilibrés avec les sulfamides ? Du coup, quelle est leur espérance de vie ? Est-elle comme pour un diabétique de base ou meilleure que celle d'un diabétique de base puisque toujours bien équilibré avec des sulfamides ?

M. le Pr NICOLINO.- Là-dessus j'ai du recul, je traite même des familles où j'ai connu l'enfant. C'est une très bonne question. Là, on parle du nouveau-né, mais c'est une maladie génétique qui persiste toute la vie. J'ai traité deux générations, le nouveau-né qui plus tard a eu un enfant. L'adulte reste traité avec des sulfamides, avec une très bonne efficacité, parce que ce ne sont pas des sulfamides comme on utilise dans le diabète de type 2 où il y a d'autres problèmes de dysfonction de la cellule bêta.

C'est un diabète qui reste très bien équilibré, avec un traitement très simple qui est représenté par des sulfamides. Au bout d'un moment, à partir d'une dizaine d'années, on laisse tomber le sirop et on passe aux gélules de DAONIL ou d'HEMI-DAONIL. Clairement, c'est un traitement qui est à vie, bien contrôlé et toujours contrôlé par des sulfamides. C'est la molécule clé.

C'est bien parce qu'on est certain que le traitement correspond à la cible thérapeutique. La plupart des diabétiques adultes que l'on appelle diabète de type 2 et que l'on traite par sulfamides, ce n'est pas spécifique alors que là, c'est le médicament dont le mécanisme physiopathologique fait que c'est un traitement qui agira toujours de façon efficace.

Il est clair qu'on parle de quelques nouveau-nés, et après ces patients restent avec cette maladie génétique à vie, mais ils sont bien équilibrés avec peu de complications et ce n'est pas très difficile à équilibrer. Comme je l'ai dit tout à l'heure, ils ont des enfants, et comme en général c'est transmis sur le mode autosomique dominant, ce diabète se transmet et cela fait des pedigrees de familles qui ont le même traitement, que ce soit des nouveau-nés ou des adultes.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une dernière question pour le chef de projet. Est-ce qu'on sait si l'industriel envisage de développer d'autres présentations du médicament ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, cela ne me dit rien dans le dossier. Dans le programme d'étude, il n'y a rien du tout. Je n'ai pas l'impression qu'il y ait une autre forme en développement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je crois qu'il n'y a pas d'autre question ou commentaire. Marc, nous te remercions beaucoup pour ta présentation et tes réponses à nos questions.

(M. le Pr Marc Nicolino quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y avait aussi la revendication du texte. Il y avait l'ASMR III dans la stratégie et il y avait le fait de mentionner que c'était la seule option thérapeutique. C'est ce que tu as mis dans la place dans la stratégie thérapeutique. Peut-être que ce sont deux points dont il faut discuter quand même, peut-être d'abord la place dans la stratégie thérapeutique avant de voter l'ASMR. Nous ne voterons pas le SMR, a priori.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, pas le SMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si nous avons déjà voté le SMR, nous ne touchons pas l'ISP. Sur la place dans la stratégie thérapeutique, je suis assez d'accord pour formuler ce que je proposais, c'est-à-dire que dans les cas de mutation des canaux potassiques, il est logique de mentionner que c'est le seul traitement, pas dans les autres cas. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela prend du temps pour faire le diagnostic.

M. le Pr LANET, Vice-Président.- Oui. Si je peux ajouter un mot, d'une part il a quand même dit que le test diagnostique prenait deux mois. Il y a quand même une période pendant laquelle je pense qu'ils sont traités par les deux. Ce n'est pas un vrai comparateur jusqu'ensuite on va arrêter, mais cela pose quand même ce type de problèmes. Ce qui était intéressant, c'est ce qu'il a dit à la fin. Que deviennent ces patients ? La question d'Albert était très pertinente.

Les deux patients dont il a parlé n'avaient pas trop de problèmes neurologiques et pas trop de retard, puisqu'il a eu des enfants. Effectivement, à ce moment-là, si on avait un peu plus de données concernant le traitement au long cours par ces patients, peut-être que cela mériterait une ASMR III, mais nous n'avons pas les données. C'est dommage.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je reviens sur l'indication. Je pense quand même que dès lors que la mutation est démontrée, c'est le seul traitement. Après, qu'il y ait une phase de tâtonnement qui sera certainement praticien-dépendant entre insuline et glibenclamide pendant les quatre à six semaines qui précèdent, je l'entends bien, je suis d'accord, mais dès lors qu'on a la preuve de la mutation, je suis intimement convaincu que c'est le seul traitement possible. C'est ce que je voulais dire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, on est d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour ce que tu viens de dire, je suis assez d'accord.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On n'a rien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez tenté par l'ASMR III compte tenu de ce qu'il a dit aussi sur le contrôle du diabète. On a un contrôle parfait de la maladie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, on est d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si on raisonne dans la stratégie thérapeutique, pour un médicament qui est l'unique indication, qui donne un contrôle parfait de la maladie, personnellement, cela ne me choque pas de voter une ASMR III.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais Pierre, ces mêmes données, nous les avons en 2019, avec exactement le même dossier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je me défaisse en disant que je n'y étais pas en 2019.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Non, il n'y avait pas de sirop à l'époque, en 2019, et il y avait l'incertitude.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Si, c'était la même chose. C'était le même produit. Regarde le dossier en 2019. C'était le sirop. Je ne vois pas ce qu'on nous amène comme données qui permettent de dire que c'est mieux par rapport à ce qu'on avait en 2019.

Un chef de projet pour la HAS.- En 2019, ils avaient demandé l'inscription de la solution buvable AMGLIDIA et, à l'époque, c'est vrai que les médecins utilisaient les comprimés écrasés parce que AMGLIDIA n'existait pas.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Êtes-vous sûre qu'il n'y avait pas le sirop ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- En 2019, c'était bien le sirop.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bon. Écoutez, je vous laisse à votre vote. Je pense que nous n'avancerons pas plus. Nous avons tous les éléments. Peut-être que nous pouvons nous prononcer quand même sur la place dans la stratégie pour voir si vous êtes d'accord avec moi sur le fait que c'est le seul médicament à proposer dès lors que la mutation des canaux potassiques est démontrée.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On peut l'écrire sans changer l'ASMR. Non ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense. C'est indépendant. Je pense que c'est important parce que comme l'a dit Marc Nicolino, l'insuline dans ces cas-là serait une faute thérapeutique. C'est important qu'on puisse aller dans ce sens.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Absolument.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous votez donc « d'accord » ou « pas d'accord » là-dessus, puis l'ASMR dans la stratégie.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Du coup, il faut faire une ASMR en miroir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si on ne fait un miroir que pour l'ASMR.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il faudra bien faire l'ASMR en miroir à partir du moment où l'indication de l'AMM inclut tous les diabètes sucrés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est un peu difficile parce que comme tu l'as vu, quand on n'a pas encore la preuve génétique, en pratique ils utilisent les deux si j'ai bien compris. Ils font un cocktail variable d'AMGLIDIA et d'insuline.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est bien l'indication de l'AMM, là. On est dans le canal potassique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Là, l'indication est dans les canaux potassiques. Il n'y a pas de miroir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On est dedans, donc il n'y a pas de besoin de faire une ASMR en miroir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous dites donc simplement « d'accord » ou « pas d'accord » sur le seul traitement, ce qui ne me paraît pas discutable.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mais Michel, les deux premières lignes sont quand même assez claires. Après, ils précisent que cela s'est révélé efficace chez ces patients-là, mais cela ne précise pas que l'indication est limitée à ces patients-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, mais le miroir, je serais mal à l'aise pour le faire, et en tout cas certainement pas de SMR insuffisant. On ne peut pas mettre de SMR insuffisant en miroir. On peut mettre un SMR faible. Est-ce que cela n'avait pas été voté initialement ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela n'a pas été discuté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je parle de 2019. Quand le SMR avait été établi en 2019, sur la base de quelle indication d'AMM avait-il été établi ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est l'indication que vous aviez sous les yeux. C'était le même libellé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Et il n'y avait pas eu de miroir ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela ne me gêne pas de ne pas refaire de miroir. On peut s'en tenir au SMR dans sa globalité voté en 2019 et ne discuter que de l'ASMR. Faire une ASMR en miroir, je ne sais pas.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Par contre, il n'y a pas de comparateur uniquement dans l'indication de mutation des gènes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Thierno voulait intervenir.

M. DIATTA, pour la HAS.- Je vérifie avec le chef de projet. Il me semble que ce n'est une réévaluation que de l'ASMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais Albert à juste titre pose la question d'une ASMR en miroir, mais faire une ASMR en miroir seule dans cette indication pour laquelle il n'y a pas eu de SMR en miroir, cela ne me paraît pas adapté. On ne peut pas. Je propose que nous ne votions que sur l'ASMR. Vous confirmez ou non l'indication unique pour la mutation des canaux potassiques et vous donnez votre ASMR.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pierre, je confirme qu'en 2019, c'était la suspension buvable. Le chef de projet le sait bien, parce que je revois le dossier et l'audition qui avait eu lieu le 7 novembre 2018, où le chef de projet commence en disant « AMGLIDIA, une suspension buvable », etc. À ce moment-là, le laboratoire demandait déjà une ASMR de niveau III et même après audition, nous avions une ASMR de niveau IV. Je maintiens que nous n'avons pas de données supplémentaires par rapport à 2019.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. En tout cas, c'est une réévaluation. L'expert était peut-être différent. Bon. Dominique Tregoures ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'était juste pour la prescription. Est-ce qu'on maintient une prescription restreinte ? À l'époque, il était en prescription initiale hospitalière annuelle avec un renouvellement restreint. Est-ce qu'on maintient cela ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense que oui. C'est une pathologie tellement rarissime.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'est peut-être bien de le préciser.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison. Personne ne s'oppose à cela ? Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voudrais quand même insister sur le fait que je n'ai pas revu le dossier ni qui était l'expert en 2019, mais Marc Nicolino cette fois-ci est extrêmement clair, c'est le traitement approprié, et non pas l'insuline, à partir du moment où la mutation est confirmée, donc personnellement, je serais plutôt en faveur d'une ASMR III plutôt qu'une ASMR IV. Ce serait intéressant de voir qui avait voté et comment s'étaient partagées les voix en 2019.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je peux donner le résultat la dernière fois. Il y avait 0 voix pour ASMR III, 8 voix pour ASMR IV, 10 voix pour ASMR V.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il y avait peut-être beaucoup d'adultes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est sur les données. Nous sommes censés regarder les niveaux de preuve. Nous ne sommes pas là pour faire de la compassion. Si ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour le « seul traitement ». Concernant le niveau d'ASMR, il y a 13 voix pour le niveau IV et 9 voix pour le niveau III.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un niveau IV. C'est un SMR important et une ASMR IV, avec un accord pour mentionner que c'est le seul traitement.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire