Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

BAQSIMI[MC] – Hypoglycémie sévère

Avis transmis à la ministre en janvier 2020

Marque de commerce : Baqsimi
Dénomination commune : Glucagon
Fabricant : Lilly
Forme : Poudre nasale
Teneur : 3 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Baqsimi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des réactions hypoglycémiques sévères pouvant survenir dans la prise en charge du diabète chez les patients prenant de l'insuline, lorsque la prise de glucides par voie orale est impossible, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Encadrement de l'usage par une mesure administrative (*Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments [RGAM]);
- Médicament d'exception (*Liste des médicaments – Établissements*);
- Atténuation du fardeau économique.

Mesure administrative (*Liste des médicaments du RGAM*)

L'INESSS recommande que l'usage du médicament soit encadré par une mesure administrative afin que le remboursement du glucagon intranasal soit autorisé uniquement pour les personnes recevant de l'insuline.

Indication reconnue proposée (*Liste des médicaments – Établissements*)

- pour le traitement des réactions hypoglycémiques sévères chez les personnes traitées à l'insuline, lorsque :
  - la prise de glucides par voie orale n'est pas possible;
    et
  - l'administration de dextrose par voie intraveineuse et de glucagon par voie parentérale n'est pas une option, pour des raisons d'organisation des soins ou des ressources.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le glucagon stimule la conversion du glycogène en glucose au niveau du foie, ce qui élève la glycémie. Baqsimi[MC] est une poudre de glucagon qui s'administre par voie nasale à l'aide d'un dispositif à usage unique. La poudre est absorbée passivement par la muqueuse nasale; sans besoin d'inhaler ou d'inspirer. Baqsimi[MC] est indiqué « pour le traitement des réactions hypoglycémiques sévères pouvant survenir dans la prise en charge du diabète chez les patients prenant de l'insuline, lorsqu'une altération de l'état de conscience empêche la prise de glucides par voie orale. » Le glucagon pour injection (Glucagon[MC], GlucaGen[MC], GlucaGen[MC] HypoKit) est inscrit sur les listes sans restriction. Il s'agit de la première évaluation de Baqsimi[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'hypoglycémie est une conséquence du traitement du diabète, particulièrement chez les patients recevant de l'insuline. Elle se définit par la présence de symptômes neurogéniques ou neuroglycopéniques, une glycémie inférieure à 4,0 mmol/l et des symptômes qui répondent à l'administration de glucides (Yale 2018). En cas d'hypoglycémie légère à modérée, le patient est capable de se traiter lui-même. Cependant, en cas d'hypoglycémie sévère, l'assistance d'une tierce personne est nécessaire.

Une cohorte canadienne (*InHypo-DM study*) rapporte une incidence d'hypoglycémie sévère de 2,5 épisodes par patient-année chez les patients diabétiques recevant de l'insuline ou des sécrétagogues (Ratzi-Leewing 2018). Une autre étude de cohorte canadienne (*Hypoglycemia Assessment Tool Program*), dans laquelle des sujets insulinodépendants ont été questionnés rétrospectivement sur une durée de 6 mois et prospectivement sur une durée de 4 semaines, rapporte 2,2 épisodes par patient-année d'hypoglycémie sévère rétrospectivement et 1,8 épisode prospectivement (Aronson 2018).

Lorsque la glycémie est inférieure à 4,0 mmol/l, il est recommandé de prendre 15 à 20 g de glucides par voie orale si l'état de conscience le permet. Après 15 minutes si la glycémie est toujours inférieure à 4,0 mmol/l, la prise de glucide peut être répétée (Yale 2018). Pour les enfants, la dose de glucides à administrer est d'environ 0,3 g/kg (Ly 2014). Dans tous les cas, si l'administration de glucides par voie orale n'est pas possible, le glucagon peut être administré par voie parentérale. La dose de glucagon est de 1 mg par voie intramusculaire ou sous-cutanée pour les adultes et les enfants de 20 kg ou plus, alors qu'elle est de 0,5 mg pour les enfants de moins de 20 kg. Toutefois si l'accès intraveineux est possible, l'administration de dextrose est préférée à celle du glucagon. Une hypoglycémie sévère non traitée peut entraîner une perte de conscience, des convulsions ou un coma.

Besoin de santé

<u>En ambulatoire</u>

Le glucagon est un médicament d'urgence administré aux personnes diabétiques en cas d'hypoglycémie sévère si l'état de conscience ne permet pas la prise de glucides par voie orale. Pour des raisons de stabilité, le glucagon injectable actuellement disponible nécessite une reconstitution avant l'administration. Celle-ci est ardue pour une personne n'ayant pas de formation médicale ou n'ayant pas

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

reçu l'enseignement nécessaire. En effet, en cas d'hypoglycémie sévère, le patient ne peut se traiter lui-même et l'aide d'une tierce personne est nécessaire.

Il existe un besoin de santé pour un produit qui ne nécessite que peu ou pas d'enseignement et qui pourrait être administré facilement par des personnes n'ayant pas de formation médicale. Ce produit devrait aussi avoir une longue stabilité afin de limiter le besoin de remplacement et les coûts d'acquisition.

En établissement de santé

Si des glucides par voie orale ne peuvent être administrés, le dextrose par voie intraveineuse est le traitement de choix en présence d'une hypoglycémie sévère. En l'absence d'une telle voie, le glucagon injectable peut aisément être administré par le personnel médical présent.

Ainsi, bien que le besoin de santé puisse être plus restreint lors de situations spécifiques, il est toutefois présent en l'absence de disponibilité du personnel ayant une formation médicale; par exemple dans les centres d'hébergement de longue durée (CHSDL) et les centres de réadaptation.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études de Rickels 2016, Sheer 2016, Seaquist 2018, Deeb 2018 et Yale 2017, ainsi que des données non publiées, ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Études chez les adultes

L'étude de Rickels est un essai de non-infériorité de phase III multicentrique, en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique de glucagon intranasal au glucagon intramusculaire chez des adultes atteints de diabète recevant de l'insuline. Les 77 patients inclus devaient notamment être âgés de 18 à 64 ans, avoir un diabète de type 1 depuis deux ans ou plus et recevoir de l'insuline. Les patients ayant un antécédent d'hypoglycémie sévère dans le dernier mois, ayant un phéochromocytome, un insulinome ou un trouble convulsif étaient exclus. Dans le cadre d'une analyse exploratoire, un très petit nombre de patients atteint de diabète de type 2 a aussi été inclus (n = 7).

Une glycémie inférieure à 3,3 mmol/l était induite par une perfusion d'insuline, puis une dose de glucagon 3 mg par voie nasale ou de 1 mg par voie intramusculaire était administrée. Chacun des participants a reçu les deux formulations de glucagon.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients atteignant une glycémie supérieure ou égale à 3,9 mmol/l ou ayant une augmentation de leur glycémie de 1,1 mmol/l ou plus, par rapport au nadir, dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon, et ce, sans intervention supplémentaire (critère de succès). Il est convenu que la non-infériorité est démontrée sur ce paramètre si la borne de l'intervalle de confiance unilatérale à 97,5 % (IC97,5 %) est inférieure à 10 %. Les paramètres d'évaluation secondaires ne sont pas ajustés pour la multiplicité des analyses. L'analyse principale a été réalisée en intention de traiter. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité (Rickels 2016)

Paramètre d'efficacité[a]	glucagon intranasal 3 mg	glucagon intramusculaire 1 mg	Différence[b] (IC97,5 %)
Atteinte du critère de succès[c] chez les diabétiques de type 1 (n = 75)	98,7 %	100 %	1,5 % (4,3 %)
Atteinte du critère de succès chez les diabétiques de type 1 et 2 (n = 80)[d,e]	[redacted] %	[redacted] %	[redacted] % ([redacted] %)

IC97,5 % : Intervalle de confiance à 97,5 %.

a Résultat ajusté pour le nadir de la glycémie et la période de traitement.

b Différence : (voie intramusculaire) – (voie intranasale).

c Critères de succès : proportion de patients atteignant une glycémie supérieure ou égale à 3,9 mmol/l ou ayant une augmentation de leur glycémie de 1,1 mmol/l ou plus, par rapport au nadir, dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon, et ce, sans intervention supplémentaire.

d Données internes du fabricant.

e Paramètre d'évaluation exploratoire.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée d'un bon niveau de preuve malgré plusieurs déviations au protocole. L'impact de ces dernières sur les résultats est difficile à apprécier en l'absence d'une description détaillée.
- Le devis ouvert constitue une faiblesse puisqu'en l'absence d'une évaluation à l'aveugle, un risque de biais de détection ne peut être exclu pour les paramètres subjectifs, telle l'innocuité.
- Dans les études de non-infériorité, l'analyse en intention de traiter favorise l'hypothèse testée en réduisant la différence entre les groupes et elle introduit un biais. L'analyse *per protocole* est conservatrice et devrait être utilisée en analyse principale.
- Il s'agit d'une étude chassé-croisé où chacun des sujets est son propre contrôle, ce qui permet de diminuer la variabilité de la mesure de l'effet du traitement. Toutefois, cela introduit un biais en faveur du glucagon intranasal compte tenu du type de devis.
- Les caractéristiques de bases sont bien détaillées. Les diabétiques de type 1 sont d'un âge médian de 33 ans, 58 % sont des femmes, 92 % n'ont pas subi d'épisode d'hypoglycémie sévère au cours de la dernière année et sont diabétiques depuis en moyenne 18 ans. Les caractéristiques des diabétiques de type 2 diffèrent de celles des diabétiques de type 1 en ce qui concerne l'âge et le sexe, mais s'en rapprochent pour ce qui est de la durée moyenne du diabète et les antécédents d'épisodes d'hypoglycémie sévère.
- Cette étude n'a pas été réalisée avec le dispositif qui est commercialisé.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Le très faible nombre de patients atteints de diabète de type 2 est toutefois déploré considérant la fréquence de la maladie.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec, à l'exception du très faible nombre de patients atteints de diabète de type 2 et de l'exclusion des patients ayant des hypoglycémies fréquentes.
- La borne de non-infériorité est jugée peu restrictive.
- La cible glycémique du paramètre d'évaluation principale est adéquate. Cependant, le délai pour l'atteindre est jugé trop long dans le contexte d'une hypoglycémie induite.
- Le glucagon intramusculaire est le comparateur optimal au Québec lorsque la voie orale ou intraveineuse n'est pas possible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Chez les diabétiques de type 1, les résultats montrent que le glucagon intranasal est non inférieur au glucagon intramusculaire pour le paramètre d'évaluation principal puisque la borne de l'IC97,5 % est inférieure à 10 %. Les résultats de l'analyse *per protocole* sont similaires à ceux de l'analyse en intention de traiter, ce qui est rassurant pour un devis de non-infériorité. Il en va de même pour l'analyse incluant les diabétiques de type 2. Une analyse de sensibilité préspécifiée a été réalisée sur les diabétiques de type 1 ayant une glycémie inférieure à 2,8 mmol/l au nadir (n = 39) : le délai moyen pour atteindre le critère de succès est de 16 minutes pour la voie intranasale et de 13 minutes pour la voie intramusculaire.

En ce qui a trait à l'innocuité, des effets indésirables sont survenus chez 57 % des patients lors de l'administration nasale et chez 46 % des patients lors de l'injection intramusculaire, dont respectivement 51,9 et 44,7 % étaient liés au traitement. Rappelons que le devis ouvert peut avoir influé sur le signalement des effets indésirables. Les principaux effets indésirables pour la voie nasale comparativement à la voie intramusculaire sont les vomissements (17 % contre 12 %) et les nausées (22 % contre 28 %). Ces effets sont liés à la relaxation des muscles gastro-intestinaux induite par l'administration de glucagon. Les inconforts nasaux, par exemple la congestion ou la rhinorrhée, sont plus fréquents avec l'administration intranasale (18 % contre 1 %). Il y a eu deux abandons en cours d'étude et aucun effet indésirable sérieux ou décès.

Une étude non publiée, de devis et de méthodologie similaires à la précédente, a été réalisée avec le dispositif qui est commercialisé. Elle a été réalisée sur 70 diabétiques de type 1. Les résultats confirment ceux obtenus pour le paramètre d'évaluation principal de l'étude de Rickels. Il n'y a pas de nouveaux signaux d'innocuité d'identifiés.

L'étude Seaquist présente les données d'efficacité et d'innocuité du glucagon intranasal en contexte de vie réelle. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, sans comparateur, dans laquelle 129 diabétiques de type 1 diagnostiqués depuis au moins 12 mois et âgés de 18 à 75 ans étaient inclus. Les hypoglycémies modérées, définies par une glycémie inférieure ou égale à 3,3 mmol/l, ainsi que les hypoglycémies sévères, soit celles nécessitant l'aide d'une tierce personne, étaient documentées. L'objectif d'évaluation principal est la proportion de patients se réveillant (si perte conscience ou convulsions) ou revenant à l'état normal (si conscient) dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon intranasal (critère de succès). Il y a eu 157 événements d'hypoglycémie chez 69 patients, dont 145 épisodes d'hypoglycémie modérée et 12 épisodes d'hypoglycémie sévère. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le critère de succès a été atteint dans 96,2 % des épisodes d'hypoglycémie.
- Six épisodes d'hypoglycémie modérée n'ont pas été résolus dans les 30 minutes.
- Pour les épisodes d'hypoglycémie sévère, les 10 épisodes où les patients étaient inconscients ou ont convulsé se sont résolus dans les 15 minutes suivant l'administration, alors que les 2 épisodes où les patients étaient conscients se sont résolus dans les 30 minutes suivant l'administration.
- Quant à l'innocuité, 87,8 % des patients ont ressenti au moins un effet indésirable. Les plus fréquents étaient l'irritation nasale suivie des céphalées. Il y a eu un abandon pour effet indésirable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le critère de succès est jugé imprécis et subjectif, ce qui se reflète dans les résultats puisque certains participants ont confondu la résolution de l'épisode d'hypoglycémie avec la présence d'effets indésirables.

Études chez les enfants

L'étude de Sherr est un essai de phase I, multicentrique regroupant plusieurs devis selon la cohorte d'appartenance. Cet essai a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du glucagon intranasal à celles du glucagon intramusculaire. Les 48 patients inclus étaient âgés de 4 à 17 ans et atteints de diabète de type 1 depuis 12 mois ou plus. Une glycémie inférieure à 4,4 mmol/l était induite par une perfusion d'insuline, puis une dose de glucagon était administrée. Les patients de 4 à 11 ans de la cohorte glucagon intranasal recevaient deux doses en double insu, soit 2 mg et 3 mg, alors que les patients de la cohorte glucagon intramusculaire recevaient, en devis ouvert, une dose en fonction du poids, soit 0,5 mg pour les patients de moins de 25 kg et 1 mg pour ceux de 25 kg ou plus. Les patients de 12 à 17 ans recevaient, en devis ouvert, une dose de glucagon intranasal de 3 mg et une dose de glucagon intramusculaire de 1 mg. Cette étude ne permet pas la comparaison directe entre le glucagon intranasal 2 mg, 3 mg et le glucagon intramusculaire chez un même individu.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant une augmentation de la glycémie de 1,4 mmol/l ou plus, par rapport au nadir, dans les 20 minutes suivant l'administration du glucagon, sans intervention supplémentaire. Aucun plan statistique n'a été défini pour ce paramètre puisqu'il s'agissait initialement d'un paramètre exploratoire. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le critère de succès a été atteint chez 98,3 % (n = 58/59) des sujets qui ont reçu le glucagon intranasal comparativement à 100 % (n = 24/24) des sujets qui ont reçu le glucagon intramusculaire.

Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve et de faible qualité méthodologique comprenant un nombre important de déviations au protocole. Le comparateur, le glucagon intramusculaire ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats. Le critère de succès est jugé adéquat puisque les hypoglycémies sont corrigées plus rapidement dans la population pédiatrique comparativement à la population adulte.

Les résultats montrent que le glucagon intranasal (2 mg et 3 mg combinés) permet d'atteindre le critère de succès chez une proportion similaire de patients comparativement au glucagon par voie intramusculaire. Dans la cohorte des 4 à 7 ans, le délai pour atteindre la condition de succès est de 15 minutes pour le glucagon intranasal 3 mg et de 10 minutes pour le glucagon intramusculaire. Dans la cohorte des 8 à 11 ans, le délai est de 15 et 20 minutes, respectivement. Dans la cohorte des 12 à 17 ans, le temps est de 20 minutes pour les deux formes de glucagon.

En ce qui concerne l'innocuité, la nausée a été ressentie par 43 et 67 % des patients ayant reçu du glucagon intranasal 3 mg et intramusculaire, respectivement. L'inconfort au niveau du visage a été ressenti par 24 % et 13 % des sujets, respectivement. Compte tenu du devis ouvert de certaines cohortes, ces résultats peuvent avoir été influencés par l'absence d'insu.

L'étude de Deeb présente les données d'efficacité et d'innocuité du glucagon intranasal en contexte de vie réelle chez les enfants de 4 à 17 ans. Le devis, le traitement et le paramètre d'évaluation principal

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

sont identiques à ceux de l'étude de Seaquist. Les hypoglycémies modérées, soit une glycémie inférieure ou égale à 3,9 mmol/l, ainsi que les hypoglycémies sévères, soit celles nécessitant l'aide d'une tierce personne, étaient documentées. Notons toutefois un nombre important de déviations majeures au protocole ayant mené à l'exclusion d'un des sites. Par conséquent, la taille d'échantillon n'est pas atteinte, malgré la fréquence de la maladie, et la puissance de l'étude en est affectée. Des 26 patients inclus, seulement 12 patients ont complété l'étude. Il y a eu 33 épisodes d'hypoglycémie modérée chez 14 patients et aucun épisode d'hypoglycémie sévère. Tous les épisodes d'hypoglycémie se sont résolus dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon intranasal. Quant à l'innocuité, tous les patients ont eu au moins un effet indésirable. Les principaux sont l'inconfort nasal (92,9 %), le larmoiement (85,7 %), les céphalées (71,4 %) et l'écoulement nasal (64,3 %). Il y a eu trois abandons pour effets indésirables. En contexte de vie réelle, le glucagon intranasal permet la résolution des épisodes d'hypoglycémie modérée chez les enfants. Cependant, cela n'a pas été établi pour les épisodes d'hypoglycémie sévère.

Étude de simulation

L'étude de Yale est une étude observationnelle à devis ouvert permettant de comparer l'administration du glucagon intranasal et intramusculaire lors d'épisodes d'hypoglycémie simulée sur des mannequins. L'étude comprend deux cohortes. La première inclut des diabétiques et leur proche aidant (n = 16) et la deuxième, des sujets sans expérience du diabète ni du glucagon (n = 15). Pour les patients et leur proche aidant, la technique d'administration était d'abord enseignée au patient, puis celui-ci l'enseignait au proche aidant. Il y avait un délai d'une à deux semaines entre l'enseignement et l'utilisation du produit. La deuxième cohorte ne recevait pas d'enseignement.

Les principaux résultats relatifs à la cohorte des patients et des proches aidants sont les suivants :

- Le temps moyen l'enseignement des 8 étapes pour le glucagon intranasal est de 2,6 minutes comparativement à 7,2 minutes pour les 14 étapes du glucagon intramusculaire.
- Toutes les doses de glucagon intranasal ont été administrées au complet sauf une, alors que seulement 3 doses complètes et 6 doses partielles de glucagon intramusculaire ont été administrées, soit une administration de la dose complète dans 94 % des cas avec le glucagon intranasal contre 13 % pour le glucagon intramusculaire.
- Le temps moyen de l'administration est de 0,27 minute pour le glucagon intranasal et de 1,89 minute pour le glucagon intramusculaire.

Les principaux résultats relatifs à la cohorte de sujets sans expérience sont les suivants :

- Toutes les doses de glucagon intranasal ont été administrées au complet sauf une, alors que seulement 3 doses partielles de glucagon intramusculaire ont été administrées, soit une administration de la dose complète dans 93 % des cas pour le glucagon intranasal contre 0 % pour le glucagon intramusculaire.
- Le temps moyen de l'administration du glucagon intranasal est de 0,44 minute comparativement à 2,40 minutes pour le glucagon intramusculaire.

À trois reprises au cours de l'étude, le glucagon intramusculaire a été confondu avec l'insuline, ce qui soulève un enjeu de sécurité. Cette étude de simulation démontre la facilité d'utilisation et d'enseignement du glucagon intranasal comparativement au glucagon intramusculaire et met en

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

exergue la mauvaise performance des participants quant à l'usage approprié du glucagon intramusculaire en ce qui concerne tant les doses administrées que le temps d'administration.

Perspective du clinicien
Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu quatre lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres et des cliniciens qu'il a consultés.

Les épisodes d'hypoglycémies sont une conséquence du traitement du diabète ayant des répercussions négatives significatives sur la qualité de vie des patients. En cas d'hypoglycémie sévère ne pouvant être traitée par voie orale, les cliniciens considèrent que le traitement à privilégier dépend de la présence ou non de personnes ayant une formation médicale, permettant d'administrer efficacement et adéquatement des traitements injectables.

Si l'épisode survient en milieu hospitalier, le dextrose intraveineux et le glucagon injectable demeurent les traitements de choix. Les algorithmes de traitement actuel ne devraient pas être modifiés en raison de la commercialisation du glucagon intranasal.

Si l'épisode d'hypoglycémie sévère survient en l'absence d'une personne ayant une formation médicale, le glucagon intranasal devrait être le traitement de choix en raison de sa facilité d'administration. De plus, certains milieux régis par la Loi sur les services de santé et les services sociaux n'ont pas sur place, à tout moment, de personnel ayant une formation médicale, par exemple dans les CHSLD ou les centres de réadaptation. Les cliniciens sont d'avis que le glucagon intranasal serait une option intéressante dans ces milieux. Il est aussi une option de traitement si l'usage d'aiguille n'est pas souhaitable, par exemple dans certains contextes psychiatriques ou de bélonéphobie.

Les cliniciens considèrent que le glucagon intranasal répond au besoin de santé puisque son administration est simple et nécessite peu d'enseignement. Ils estiment que les coûts associés à l'enseignement seront réduits. Cependant, comme pour le glucagon injectable, le prix d'acquisition pourrait empêcher certains patients de s'en procurer. Par ailleurs, en raison de sa forme pharmaceutique, le glucagon intranasal ne peut être confondu avec l'insuline, contrairement au glucagon injectable. Certains cliniciens croient qu'avec le glucagon intranasal, il serait aussi plus facile de sensibiliser la population à l'administration de glucagon lors d'une hypoglycémie sévère; un peu comme avec un auto-injecteur d'épinéphrine (Épipen[MC]) lors d'une réaction anaphylactique.

Perspective du patient
Pendant l'évaluation de ce dossier, l'INESSS a reçu une lettre de l'association des parents d'enfants diabétiques et une de la Fondation ressources pour les enfants diabétiques.

Ces associations soulèvent les enjeux liés à l'enseignement de la technique d'injection. De plus, elles mentionnent que plusieurs milieux fréquentés par les enfants, tels les écoles, les centres de la petite enfance ou des équipes sportives, refusent d'administrer le glucagon injectable, en raison de sa complexité, ce qui préoccupe grandement les parents. Le coût du glucagon injectable est aussi déploré.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du glucagon intranasal est démontrée pour le traitement des hypoglycémies sévères chez enfants et les adultes diabétiques recevant de l'insuline.

Motifs de la position unanime

- Chez les adultes diabétiques de type 1, le glucagon intranasal est non inférieur au glucagon intramusculaire pour rétablir une glycémie normale dans les 30 minutes suivant l'administration, alors qu'il permet de rétablir une glycémie normale en 20 minutes ou moins chez un nombre similaire d'enfants comparativement au glucagon intramusculaire.
- Il n'y pas raison de croire à une efficacité différentielle chez les diabétiques de type 1 ou 2, de même que chez les enfants de moins de 4 ans.
- En contexte de vie réelle, le glucagon intranasal permet aux patients adultes et pédiatriques de retrouver un état de conscience normal après un épisode d'hypoglycémie modéré à sévère.
- Dans une étude de simulation sur des mannequins, le glucagon intranasal permet d'administrer avec succès un nombre supérieur de doses comparativement au glucagon intramusculaire, et ce, dans un temps moindre. Ces avantages sont jugés significatifs.
- Les effets indésirables gastro-intestinaux sont présents avec les deux formulations, et sont associés au mécanisme d'action du glucagon. Le glucagon intranasal cause plus d'inconfort nasal que la forme intramusculaire. Toutefois, ces effets sont jugés acceptables considérant les conséquences d'une hypoglycémie sévère non traitée.
- Le glucagon intranasal représente une nouvelle option de traitement qui comble le besoin de santé par sa facilité d'administration et d'enseignement, particulièrement en milieu ambulatoire.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un dispositif contenant 3 mg de glucagon sous forme de poudre pour administration intranasale est de 131,60 $. Ce prix est supérieur à celui d'une trousse contenant de 1 mg de glucagon sous forme de poudre pour administration par injection (77,10 $ selon la *Liste des médicaments* et [redacted] $ selon les contrats d'achats des hôpitaux de la région de Montréal pour les établissements de santé).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-efficacité non publiée. Celle-ci a comme objectif d'estimer les ratios coût-efficacité incrémentaux du glucagon intranasal comparativement au glucagon injectable pour le traitement d'un épisode d'hypoglycémie sévère lorsque l'altération de l'état de conscience empêche la prise de glucides par voie orale et lorsqu'utilisé dans un contexte non médical (ambulatoire) par des proches aidants, des connaissances ou des passants (les deux derniers étant définis comme des sujets sans expérience du diabète ou du glucagon). Une analyse de scénario de type coût-utilité est également présentée par le fabricant. Toutefois, celle-ci n'a pas été retenue par l'INESSS en raison de la faiblesse méthodologique des données d'utilité disponibles. L'analyse coût-efficacité :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- repose sur un arbre décisionnel ayant comme objectif de refléter le parcours de soins d'un patient en situation de vie réelle lorsqu'un épisode d'hypoglycémie sévère avec altération de l'état de conscience empêche la prise de glucides par voie orale;
- porte sur un horizon temporel d'un épisode d'hypoglycémie sévère;
- s'appuie notamment sur les données de Yale (2017) pour quantifier l'effet incrémental du glucagon intranasal, comparativement au glucagon injectable, mesuré par la proportion d'administrations réussies du glucagon correspondant à la voie d'administration;
- utilise des études observationnelles pour informer la grande majorité des hypothèses d'utilisation des ressources (utilisation ou non du glucagon, appel aux services d'urgence ou conduite jusqu'à l'urgence, transport par ambulance à l'urgence ou non, prise en charge à l'urgence avec ou sans hospitalisation) qui peuvent survenir lors d'un épisode d'hypoglycémie sévère;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs (acquisition des médicaments, intervention des services d'urgence, prise en charge à l'urgence, hospitalisation et suivis médicaux) ainsi que les coûts indirects, notamment ceux liés aux pertes de productivité des patients.

Selon le fabricant, le dispositif de glucagon intranasal comparativement à la trousse de glucagon injectable est une [redacted].

En ambulatoire

Selon l'INESSS, lorsque le glucagon est évalué pour une utilisation potentielle par des proches aidants, des connaissances ou des passants en milieu ambulatoire, la qualité méthodologique de l'analyse coût-efficacité soumise est jugée acceptable. L'Institut a toutefois relevé des éléments susceptibles d'avoir un impact sur les résultats de l'analyse et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Coûts : La plupart des coûts retenus par le fabricant proviennent de sources ontariennes. Selon les validations effectuées avec des sources québécoises, certains sont significativement différents de ceux retenus par le fabricant. Ces coûts ont donc été modifiés, notamment celui d'une intervention des services d'urgence selon les données du plus récent rapport annuel d'Urgences-santé (2018). Le coût d'acquisition du glucagon injectable a aussi été ajusté en fonction du prix le plus bas du glucagon injectable inscrit sur la *Liste des médicaments*. Ces modifications diminuent la différence de coûts entre les alternatives évaluées.
- Acquisition des dispositifs : Selon l'analyse du fabricant, l'acquisition d'un dispositif de glucagon est considérée seulement pour les patients qui subissent un événement d'hypoglycémie sévère lorsqu'une altération de l'état de conscience empêche la prise de glucides par voie orale. Or, l'INESSS juge que cela est inexact puisque les patients doivent obtenir le dispositif avant d'avoir un épisode, et il considère que l'ensemble des patients à risque – c'est-à-dire les patients diabétiques recevant de l'insuline – peuvent acquérir un dispositif de glucagon. Il considère ainsi que la modélisation aurait dû débuter en amont en considérant l'ensemble de la population à risque, soit celle qui sera visée par la prescription et l'acquisition du produit évalué. Cette omission est jugée majeure. Afin de pallier cela et de prendre en compte l'acquisition des dispositifs de glucagon pour les patients qui ne subissent pas d'épisode d'hypoglycémie sévère non traité par la prise de glucides oraux, l'Institut a utilisé des données d'études observationnelles. Elles indiquent qu'approximativement 50 % des patients à risque ont au moins un épisode d'hypoglycémie sévère annuellement (Ratzki-Leewing 2018, Aronson 2018) et qu'environ 75 % de ces patients rapportent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

avoir géré leur dernier épisode d'hypoglycémie sévère seulement en ingérant des glucides par voie orale (étude CRASH : Snoek 2019 pour la cohorte américaine et données non publiées soumises par le fabricant pour la cohorte canadienne). Ainsi, il a été considéré qu'il y aurait huit patients à risque se procurant un dispositif pour chaque épisode modélisé. Cette modification multiplie par huit le coût d'acquisition du glucagon intranasal et du glucagon injectable; les économies associées au glucagon intranasal se voient réduites comparativement au glucagon injectable.

- Nouveaux utilisateurs : Selon les prévisions du fabricant et de l'INESSS, le glucagon intranasal sera plus fréquemment prescrit et acheté que le glucagon injectable. Il est estimé que 94 % des utilisateurs du glucagon intranasal seront de potentiels nouveaux utilisateurs de glucagon. Cet élément n'est toutefois pas pris en compte dans l'analyse du fabricant. Pour pallier cela, une modification a été effectuée en comparant le glucagon intranasal à l'absence de traitement de glucagon injectable. Les bénéfices de santé ainsi modélisés sont légèrement plus importants et la différence de coûts diminue légèrement, comparativement au scénario de base du fabricant.
- Actions subséquentes à une administration réussie : Le fabricant considère qu'il n'y a pas d'autres démarches entreprises lorsque le traitement au glucagon est réussi, à l'exception des suivis médicaux. Toutefois, selon les experts consultés par l'INESSS, on s'attend à ce qu'une proportion de patients entreprennent des actions additionnelles, comme appeler les services d'urgence ou se rendre à l'urgence. Il est difficile de quantifier cette proportion; une analyse a toutefois été effectuée en émettant l'hypothèse selon laquelle 20 % des épisodes entraîneront des actions subséquentes de la part des patients. Cette modification diminue les bénéfices attendus et la différence de coûts entre les alternatives évaluées.
- Proportion des épisodes avec utilisation du glucagon : Le fabricant estime que le glucagon intranasal, en raison de sa commodité d'administration, sera utilisé deux fois plus souvent que le glucagon injectable. Les experts consultés par l'INESSS sont en accord avec l'idée que le produit évalué sera plus utilisé que le glucagon injectable, mais il est très ardu d'évaluer l'ampleur. En guise d'analyse de sensibilité, de manière conservatrice, il a été supposé que l'utilisation du glucagon intranasal sera la même que celle du glucagon injectable. Cette modification diminue de manière importante l'ampleur des bénéfices attendus et la différence de coûts.

Des limites importantes à l'analyse ont également été relevées. Celles-ci, décrites ci-dessous, n'ont pas pu faire l'objet de modification par l'INESSS et leurs impacts sont inconnus.

- Un seul épisode d'hypoglycémie sévère est considéré dans la modélisation, alors que dans la vraie vie, les patients sont à risque d'en faire plus d'un. Selon la documentation scientifique, environ 2 à 3 épisodes par patient-année sont rapportés, bien que tous les patients à risque ne fassent pas d'épisodes d'hypoglycémie sévère chaque année. L'impact et la prise en charge d'un deuxième épisode ou plus pour un même patient ne sont donc pas considérés.
- Bien que les paramètres d'évaluation de l'effet retenu soient jugés pertinents, ceux-ci ne sont pas exhaustifs et n'incluent pas les risques de santé additionnels associés à un ou plusieurs épisodes d'hypoglycémie sévère qui ne sont pas traités efficacement et rapidement, notamment les complications reliées et la mortalité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le dispositif de glucagon intranasal à la trousse de glucagon injectable pour le traitement d'un épisode d'hypoglycémie sévère lorsqu'une altération de l'état de conscience empêche la prise de glucides par voie orale dans un contexte non médical

Perspective sociétale	**Service d'urgence évité**	**Visite à l'urgence évitée**	**Hospitalisation évitée**	**ΔCoût** ($)	**RCEI** ($/hospitalisation évitée)
FABRICANT					
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted] %	[redacted] %	[redacted] %	[redacted]	[redacted]
INESSS					
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]					
1. Coûts	17,9 %	15,7 %	3,8 %	-368	dominant[a]
2. Acquisition des dispositifs	17,9 %	15,7 %	3,8 %	-162	dominant[a]
3. Nouveaux utilisateurs	18,8 %	16,4 %	4,0 %	-462	dominant[a]
4. Actions subséquentes à une administration réussie	14,3 %	12,5 %	3,0 %	-402	dominant[a]
5. Proportion des épisodes avec utilisation du glucagon	8,5 %	7,4 %	1,8 %	-218	dominant[a]
SCÉNARIO DE BASE					
1+2+3[c]+4	15,0 %	13,1 %	3,2 %	662	20 775[d]
BORNE INFÉRIEURE					
1+2+4	14,3 %	12,5 %	3,0 %	98	3 230
BORNE SUPÉRIEURE					
1+2+3[c]+4+5	7,5 %	6,5 %	1,6 %	840	52 816

ΔCoût : Différence de coût; RCEI : Ratio coût-efficacité incrémental.

a Option présentant des effets incrémentaux (réduction de l'utilisation des services d'urgence, de la prise en charge à l'urgence et des hospitalisations) tout en étant moins coûteuse que son comparateur.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

c L'analyse a été pondérée selon la provenance des patients, soit 94 % des nouveaux utilisateurs de glucagon et 6 % des utilisateurs qui avaient auparavant du glucagon injectable.

d La perspective de l'analyse a un faible impact sur les résultats : le RCEI, selon une perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS), est de 22 314 $ par hospitalisation évitée.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-efficacité incrémental le plus vraisemblable du dispositif de glucagon intranasal comparativement à la trousse de glucagon injectable est de 20 775 $ par hospitalisation évitée. Les résultats d'analyses additionnelles indiquent que le ratio est de 4 415 $ par intervention des services d'urgence évitée et de 5 048 $ par visite à l'urgence évitée. Ainsi, des bénéfices sont systématiquement attendus avec la disponibilité du glucagon intranasal pour usage en contexte ambulatoire par des proches aidants, des connaissances ou des passants. En contrepartie, des coûts supplémentaires sont aussi attendus avec le glucagon intranasal dans ce même contexte.

En établissement de santé

Selon l'INESSS, il n'y a pas de différence significative entre l'effet thérapeutique d'une administration de glucagon par un dispositif intranasal et par une trousse injectable lorsque ces produits sont administrés par des personnes ayant une formation médicale, notamment des infirmières, des médecins ou des ambulanciers paramédicaux. Dans ce contexte qui englobe la majorité des établissements de santé, une analyse de minimisation des coûts est alors effectuée en considérant uniquement le coût d'acquisition des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

produits. Sur la base d'une administration unique, il appert que le coût du glucagon intranasal (132 $) est plus élevé que celui du glucagon injectable ([redacted] $).

Toutefois, l'INESSS est également d'avis que dans certains établissements de santé régis par la *Loi sur les services de santé et les services sociaux* qui n'ont pas sur place, à tout moment, de personnel de formation médicale, notamment les CHSLD et les centres de réadaptation, l'efficience pourrait être différente de celle estimée au paragraphe précédent. En effet, il pourrait y avoir une différence dans l'efficacité réelle du glucagon intranasal lorsque les ressources professionnelles ne sont pas systématiquement présentes. Ces situations étant peu fréquentes et variables, l'INESSS n'a pas été en mesure d'évaluer adéquatement l'efficience dans ce contexte bien précis.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'inscription du glucagon intranasal apporterait en contexte ambulatoire des bénéfices, en termes de réduction de ressources de santé, qui sont limités par leur nature, notamment par des considérations de personnel et d'infrastructure. En effet, selon l'évaluation pharmacoéconomique, il appert que le glucagon intranasal aurait un impact additionnel de réduction des visites aux urgences et des hospitalisations, qui surviennent parfois dans la prise en charge des hypoglycémies sévères, comparativement à la prise en charge actuelle.

L'INESSS estime que l'inscription du glucagon intranasal sur la *Liste des médicaments – Établissements* est justifiée dans un contexte d'utilisation précis, soit lorsque la prise de glucides par voie orale n'est pas possible ainsi que lorsque l'administration de dextrose par voie intraveineuse et de glucagon par voie parentérale n'est pas une option, pour des raisons d'organisation des soins ou des ressources. Le glucagon intranasal ne remplace pas la prise en charge actuelle, mais permet d'offrir une alternative supplémentaire lorsque les options actuelles sont jugées inadéquates.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse non publiée ayant pour objectif d'estimer l'impact budgétaire de l'inscription du glucagon intranasal sur la *Liste des médicaments*. Elle repose notamment sur des données de facturation et des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients avec ordonnance de glucagon injectable (sur 3 ans) – utilisateurs actuels	s. o.	2 192, 2 251 et 2 310
Pourcentage de patients traités à l'insuline – utilisateurs actuels	s. o.	82 %
Nombre de patients traités à l'insuline (sur 3 ans) – utilisateurs nouveaux	s. o.	84 722, 85 641 et 86 496
Pourcentage de patients avec ordonnance de glucagon – utilisateurs nouveaux	s. o.	2 %
Nombre de patients à traiter (sur 3 ans) ▪ Utilisateurs actuels ▪ Utilisateurs nouveaux	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	 1 791, 1 839 et 1 887 82 923, 83 823 et 84 659
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de glucagon intranasal – utilisateurs actuels (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] % (maximum attendu : [redacted] %)	19,1, 46,8 et 68 % (maximum attendu : 85 %)
Provenance de ces parts de marché	Glucagon injectable	Glucagon injectable
Parts de marché de glucagon intranasal – utilisateurs nouveaux (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] % (maximum attendu : [redacted] %)	6,8, 16,5 et 24 % (maximum attendu : 30 %)
Provenance de ces parts de marché	Absence de traitement	Absence de traitement
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre de produits par personne par année ▪ Utilisateurs actuels ▪ Utilisateurs nouveaux	 [redacted] [redacted]	 1,57 1,57
Coût d'acquisition ▪ Glucagon injectable ▪ Glucagon intranasal	 [redacted] $ [redacted] $	 91,11 $ 149,15 $

s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, des coûts supplémentaires d'environ [redacted] $ sont estimés sur le budget de la RAMQ pour le remboursement de [redacted] dispositifs de glucagon intranasal au cours des 3 prochaines années suivant son inscription.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, cette analyse est jugée de bonne qualité méthodologique. Il a toutefois apporté des modifications sur certains paramètres, notamment :

- Population admissible au traitement : À l'instar du fabricant, l'INESSS a utilisé les statistiques de facturation de la RAMQ des dernières années pour déterminer le nombre de patients à traiter au cours des trois prochaines années. Toutefois, l'INESSS a accès directement aux nombres de patients et n'a pas eu à émettre d'hypothèse pour estimer ceux-ci à partir d'hypothèses de consommation moyenne. Cette approche augmente la taille du marché.
- Nombre de produits par personne par année : Il a été calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er octobre 2018 au 30 septembre 2019. Il a été jugé que cette valeur serait la même pour le glucagon injectable et le glucagon intranasal. Également, cela a été jugé applicable pour les nouveaux utilisateurs. Cette modification augmente le résultat de l'impact budgétaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Baqsimi[MC] sur la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	1 229 550 $	3 040 944 $	4 471 503 $	8 741 997 $
Nombre de dispositifs	9 343	23 107	33 978	66 428
IMPACT NET[b]				
RAMQ	1 344 473 $	3 323 372 $	4 884 076 $	9 551 921 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			6 155 219 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			16 194 055 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en tenant compte de 1 produit par personne par année chez les nouveaux utilisateurs de glucagon intranasal.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de 2 produits par personne par année pour le glucagon intranasal et de parts de marché plus élevées chez les nouveaux utilisateurs (9, 22 et 32 %).

Ainsi, selon l'INESSS, l'inscription du glucagon intranasal pourrait générer des coûts additionnels d'environ 9,6 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois années après son inscription. En analyse de sensibilité supérieure, en considérant plus de produits par personne et des parts de marché plus élevés, les coûts additionnels attendus sont estimés à environ 16,2 M$ sur trois ans.

L'analyse du fabricant ainsi que celle de l'INESSS n'incluent pas l'impact budgétaire sur les établissements de santé. Malgré l'accès à des données sur le volume d'achat du glucagon injectable par les établissements de santé québécois, l'Institut n'est pas en mesure de quantifier adéquatement l'usage effectué pour le traitement des épisodes d'hypoglycémie sévères, en raison d'autres utilisations possibles, notamment pour des intoxications aux bêtabloqueurs et des examens diagnostiques. En raison de l'indication reconnue proposée, il est estimé que l'impact budgétaire sur les établissements de santé – s'additionnant à celui calculé de la RAMQ – serait faible.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'inscrire le glucagon intranasal sur les listes des médicaments pour le traitement des hypoglycémies sévères chez les enfants et les adultes diabétiques recevant de l'insuline, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Chez les adultes diabétiques de type 1, le glucagon intranasal est non inférieur au glucagon intramusculaire pour rétablir une glycémie normale dans les 30 minutes suivant l'administration, alors qu'il permet de rétablir une glycémie normale en 20 minutes ou moins chez un nombre similaire d'enfants comparativement au glucagon intramusculaire.
- Il n'y pas raison de croire à une efficacité différentielle chez les diabétiques de type 1 ou 2, ni chez les enfants de moins de 4 ans.
- En contexte de vie réelle, le glucagon intranasal permet aux patients de retrouver un état

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

de conscience normal après un épisode d'hypoglycémie modéré à sévère.

- Dans une étude de simulation, le glucagon intranasal permet d'administrer un nombre supérieur de doses comparativement au glucagon intramusculaire, et ce, dans un temps moindre.
- Les effets indésirables gastro-intestinaux sont présents avec les deux formulations. Le glucagon intranasal cause plus d'inconfort nasal que la forme intramusculaire.
- Le glucagon intranasal comble le besoin de santé par sa facilité d'administration et d'enseignement auprès des patients.
- Bien qu'il soit difficile de conclure sur l'efficience d'un traitement basé sur une étude coût-efficacité, il ressort de l'analyse que le glucagon intranasal n'est pas une stratégie jugée efficiente au prix soumis.
- Des coûts supplémentaires d'environ 9,6 M$ sont estimés sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription. Un impact budgétaire faible, mais impossible à quantifier est attendu pour les établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du glucagon intranasal pour le traitement des hypoglycémies sévères chez les patients diabétiques recevant de l'insuline constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage est encadré par une mesure administrative autorisant le remboursement uniquement pour les personnes traitées à l'insuline (*Liste des médicaments*) et une indication reconnue (*Liste des médicaments – Établissements*), et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix du glucagon intranasal réduit le ratio coût-efficacité incrémental de 330 $ par hospitalisation évitée et de 93 102 $ le résultat de l'impact budgétaire net sur trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aronson R, Goldenberg R, Boras D, et coll.** The canadian hypoglycemia assessment tool program: insights into rates and implications of hypoglycemia from an observational study. Can J Diabetes. 2018 Feb;42(1):11-17.
- **Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, et coll**. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon (NG) in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. Pediatric Diab 2018;19(5):1007-13.
- **Ly TT, Maahs DM, Rewers A, et coll.** Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2014.S20:180-92.
- **Ratzki-Leewing A, Harris SB, Mequanint S, et coll.** Real-world crude incidence of hypoglycemia in adults with diabetes: Results of the InHypo-DM Study, Canada. BMJ Open Diabetes Res Care 2018;6(1):e000503.
- **Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, et coll**. Intranasal glucagon for treatment of insulin-induced hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover noninferiority study. Diab Care 2016;39(2):264-70.
- **Seaquist ER, Dulude H, Zhang XM, et coll**. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon (NG) for the treatment of moderate to severe hypoglycemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. Diab Obes Metab 2018;5(20):1316-20.
- **Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et coll**. Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. Diab Care 2016;39(4):555-62.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Snoek FJ, Jiletcovici A, Bushnell III DM, et coll**. 285-OR: Conversations and reactions around severe hypoglycemia (CRASH): U.S. results from a global survey of people with T1DM or insulin-treated T2DM and caregivers. Diabetes 2019 Jun; 68(Supplement 1).
- **Urgences-santé.** Rapport annuel de gestion 2017-2018. Montréal : 2018. Disponible à : https://www.urgences-sante.qc.ca/wp-content/uploads/2018/12/Rapport-annuel-2017-2018-PDF.pdf
- **Yale JF, Dulude H, Egeth M, et coll.** Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. Diabetes Technol Ther 2017;19(7):423-32.
- **Yale JF, Paty B, Peter A.** Hypoglycemia. Can J Diabetes 2018.42:S104-8.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).