

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

### **GLUCAGON EN POUDRE À ADMINISTRER PAR LA VOIE NASALE (BAQSIMI — ELI LILLY CANADA)**

Indication : Le traitement de la réaction hypoglycémique grave pouvant survenir chez la personne diabétique en insulinothérapie, lorsque la prise orale de glucides n'est pas possible en raison d'une altération de la conscience.

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du glucagon en poudre à administrer par la voie nasale dans le traitement de la réaction hypoglycémique grave pouvant survenir chez la personne diabétique en insulinothérapie, lorsque la prise orale de glucides n'est pas possible en raison d'une altération de la conscience, sous réserve des conditions ci-dessous.

#### **Conditions de remboursement**

##### **Critère d'instauration**

1. Le patient reçoit de l'insuline, et le risque d'hypoglycémie grave est élevé.

##### **Critère de renouvellement**

1. Le patient poursuit l'insulinothérapie et le risque d'hypoglycémie grave demeure élevé.

##### **Condition relative au prix**

1. Le prix pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le prix de la préparation de glucagon intramusculaire la moins chère.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Janvier 2020

Longueur du rapport : 9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par-là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

# GLUCAGON EN POUVRE À ADMINSTRER PAR LA VOIE NAsALE (BAQSIMI — ELI LILLY CANADA)

Indication : la réaction hypoglycémique grave

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du glucagon en poudre à administrer par la voie nasale dans le traitement de la réaction hypoglycémique grave qui peut survenir chez la personne diabétique en insulinothérapie, lorsque la prise orale de glucides n'est pas possible en raison d'une altération de la conscience, sous réserve des conditions ci-dessous.

## Conditions de remboursement

### Critère d'instauration

1. Le patient reçoit de l'insuline et le risque d'hypoglycémie grave est élevé.

### Critère de renouvellement

1. Le patient poursuit l'insulinothérapie et le risque d'hypoglycémie grave demeure élevé.

### Condition relative au prix

1. Le prix pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le prix de la préparation de glucagon intramusculaire la moins chère.

## Motifs de la recommandation

1. Deux essais de non-infériorité en chassé-croisé, à répartition aléatoire et comparatifs (ECR) menés auprès d'adultes atteints de diabète de type 1, les études IGBC et IGBl, et un ECR de non-infériorité en chassé-croisé mené auprès de personnes atteintes de diabète de type 1 et de personnes atteintes de diabète de type 2, l'étude IGBJ, évaluent le glucagon intranasal dans le traitement de l'hypoglycémie induite expérimentalement par l'insuline. Le glucagon intranasal se révèle non inférieur au glucagon intramusculaire (IM) sur le plan du taux de réussite thérapeutique. La réussite thérapeutique s'entend d'une hausse de la glycémie jusqu'à un taux de 3,9 mmol/l ou plus, ou d'une augmentation égale ou supérieure à 1,1 mmol/l de la glycémie la plus basse en 30 minutes de l'administration, sans qu'aucune autre intervention soit nécessaire. Dans un ECR croisé de même devis mené auprès d'enfants et d'adolescents âgés de 4 à 17 ans, l'étude IGbB, le taux de réussite thérapeutique (hausse minimale de 1,4 mmol/l du glucose plasmatique en 20 minutes de l'induction de l'hypoglycémie) est de 100 %, quelle que soit la voie d'administration du glucagon. Ainsi, rien de probant n'indique que le glucagon intranasal est plus efficace que le glucagon IM.
2. Au prix indiqué par le promoteur, soit 131,60 \$ le vaporisateur nasal à usage unique contenant 3 mg de glucagon, la préparation intranasale est plus coûteuse que la préparation IM à usage unique à 1 mg qui se vend 92,60 \$. Dans son analyse de référence, l'ACMTS constate que le glucagon intranasal est associé à un gain de 0,000011 année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Ce qui équivaut à un gain de six minutes ajustées en fonction de la qualité à un coût moindre (-123 \$) pour la personne diabétique en insulinothérapie, comparativement au glucagon IM. Toutefois, des limites restreignent la portée de l'analyse en teignant d'une incertitude considérable le léger bénéfice de santé; il s'agit notamment de l'incidence de l'hypoglycémie grave, de l'ampleur de l'augmentation des tentatives de traitement réussies par le glucagon attribuable au dispositif intranasal et des coûts et de la désutilité associés aux ressources en soins de santé non utilisées.
3. Le rapport coût/efficacité du glucagon intranasal s'améliore lorsqu'il est employé chez les patients à haut risque d'hypoglycémie grave. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que le risque annuel d'hypoglycémie grave va de 1 % à 5 %, ce qui donne des rapports coût/efficacité différentiels (RCED) qui vont de 54,6 millions de dollars pour le glucagon intranasal comparativement au glucagon IM à la dominance du glucagon intranasal sur le glucagon IM. Le risque annuel précis d'hypoglycémie grave dans différentes populations de diabétiques est incertain.

## Considérations de mise en œuvre

- Le Comité recommande aux régimes d'assurance médicaments de délimiter l'usage du glucagon intranasal afin de réduire au minimum l'utilisation inappropriée ou le gaspillage du médicament non utilisé avant sa péremption.
- Les équipes soignantes ou les cliniciens expérimentés dans le traitement du diabète sont à même d'identifier les patients diabétiques en insulinothérapie qui sont à haut risque d'hypoglycémie grave.

## Points de discussion

- Bien que le glucagon intranasal s'avère non inférieur au glucagon IM pour ce qui est de la réponse glycémique en 30 minutes, il est associé à un plus long délai de réussite thérapeutique dans les études IGBC et IGBI et à de pires scores de symptômes à certains moments d'évaluation après l'administration du médicament dans les études IGBC et IGBJ. Toutefois, les essais cliniques ne sont pas représentatifs de la réalité du fait que le glucagon y est administré par des professionnels de la santé et que, en vertu du principal critère d'évaluation de l'efficacité, aucune autre intervention n'était autorisée durant le rétablissement (p. ex., glucides par la voie orale). Étant donné que, dans une situation d'utilisation réelle, les aidants seront probablement plus portés à administrer le glucagon intranasal que le glucagon IM, les résultats réels seront peut-être différents de ceux observés dans les essais cliniques.
- Le Comité prend acte de la rétroaction de patients et d'aidants qui soulignent les désavantages de la trousse de glucagon injectable, dont la difficulté et l'incertitude dans la préparation et l'administration d'un médicament dans une situation stressante. Le Comité estime qu'un mode d'administration du glucagon plus convivial est souhaitable et que le profane sera sans doute plus enclin à administrer le glucagon intranasal que le glucagon IM, surtout que dans les deux études avec mannequins, les participants ont préféré utiliser le glucagon intranasal plutôt que le glucagon injectable.
- Le glucagon intranasal sera vraisemblablement plus attrayant que le glucagon IM pour les patients et les aidants en raison de sa meilleure portabilité et de la simplicité de son mode d'administration; cependant, il y a un risque de gaspillage ou de mésusage dans des situations où des glucides oraux seraient plus appropriés.
- On devrait offrir une formation sur l'administration intranasale du glucagon en poudre aux parents, aidants et proches du patient diabétique. Dans la même veine, les patients à haut risque d'hypoglycémie grave devraient être évalués et conseillés au sujet de l'hypoglycémie et des nombreuses stratégies de réduction du risque, et ne devraient pas s'en remettre seulement au glucagon pour traiter les épisodes.

## Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation du glucagon en poudre à administrer par la voie nasale (Baqsimi) dans le traitement de la réaction hypoglycémique grave pouvant survenir chez le patient diabétique en insulinothérapie, lorsque la prise orale de glucides n'est pas possible en raison d'une altération de la conscience. Le glucagon est une hormone peptidique qui active des récepteurs au foie et ainsi stimule la glycogénolyse pour augmenter la quantité de glucose dans le sang. Baqsimi est offert en poudre destinée à l'administration intranasale dans un vaporisateur nasal à usage unique; la posologie recommandée par Santé Canada est d'une dose de 3 mg, libérée par une activation du vaporisateur, dans une narine. Il n'est pas nécessaire de l'inhaler.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par les examinateurs de l'ACMTS : une revue systématique de quatre ECR sur le glucagon en poudre administré par la voie nasale au cours d'épisodes d'hypoglycémie induite, deux essais non randomisés portant sur des épisodes d'hypoglycémie réels, deux ECR où les épisodes d'hypoglycémie sont simulés sur des mannequins et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion d'un clinicien expert dans le traitement du diabète, et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

## Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des patients ont présenté des commentaires au sujet de cette évaluation : Type 1 Together et Diabète Canada. L'information sur le point de vue des patients provient de sondages en ligne auprès de patients atteints de diabète de type 1 et d'aidants. Voici le résumé des principaux commentaires du groupe de défense des patients :

- L'hypoglycémie est l'un des aspects les plus effrayants et stressants de la prise en charge du diabète de type 1. Les conséquences négatives de l'hypoglycémie pour le patient sont une anxiété accrue, la crainte d'un épisode nocturne, les complications liées au choix du moment d'administration de l'insuline et de l'autosurveillance de la glycémie, et la peur de se retrouver seul au cours d'un épisode, sans personne pour lui venir en aide. Les aidants et les parents qui prennent soin d'un proche diabétique ressentent également un énorme stress.
- De nombreux répondants connaissent le glucagon injectable, et un sur quatre l'a déjà utilisé. Environ le cinquième de ces patients sont insatisfaits de cette expérience. Pour des patients et des aidants, les désavantages du glucagon injectable tiennent à l'abordabilité, à la convivialité et à la portabilité. Par ailleurs, des répondants sont préoccupés par la réticence générale des passants à l'administrer et le fait que, dans les écoles, le personnel refuse d'administrer le glucagon par injection à des élèves.
- Pour des aidants, la préparation du glucagon injectable dans l'urgence génère beaucoup de stress, sans compter l'incertitude quant à savoir s'ils préparent et administrent le produit comme il se doit. L'anxiété est élevée chez les parents d'un jeune enfant ayant connu un épisode d'hypoglycémie grave.
- Les répondants aimeraient avoir une solution de rechange au glucagon IM, une option facile à administrer, avec laquelle le risque d'erreur est minime et qui jugulerait rapidement l'hypoglycémie.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur quatre ECR en mode ouvert, dont deux essais pivots : les études IGBC (étude pivot, N = 77, diabète de type 1), IGBI (N = 70, diabète de type 1) et IGBJ (N = 72, diabète de type 1 et de type 2), menées chez des adultes, et l'étude IGBB (étude pivot, N = 48, diabète de type 1) menée auprès d'enfants et d'adolescents âgés de 4 à 16 ans. Le protocole des ECR prévoit l'induction de l'hypoglycémie (pas d'intensité grave). Les patients reçoivent une seule dose de 3 mg de glucagon intranasal, laquelle est comparée à une seule dose de 1 mg de glucagon IM selon une structure en chassé-croisé.

L'hypoglycémie est induite expérimentalement par une perfusion d'insuline et surveillée par un second cathéter utilisé pour prélever du sang. Chaque visite d'administration du glucagon est prévue après un jeûne nocturne de huit heures au moins où la glycémie au départ est d'au moins 5,1 mmol/l. L'induction se fait par une perfusion intraveineuse d'insuline ordinaire diluée dans un soluté physiologique salin au rythme initial de 2 mU/kg/minute, débit adapté par l'investigateur afin d'obtenir une glycémie de creux inférieure à 2,7 mmol/l. Le glucagon est administré cinq minutes après l'arrêt de la perfusion d'insuline. Le nadir s'entend de la glycémie au moment ou dans les 10 minutes de l'administration du glucagon. Dans l'étude pédiatrique, le nadir cible est de moins de 4,4 mmol/l et l'insuline peut être administrée à l'aide de la pompe à insuline du patient si possible.

Les ECR sont en mode ouvert, ce qui peut influencer sur l'évaluation de paramètres subjectifs comme les événements indésirables et le score d'hypoglycémie Édimbourg. Dans l'étude pédiatrique, le principal critère d'évaluation n'est pas déterminé au préalable et il n'y a pas de calcul formel de la taille de l'échantillon. Dans l'étude IGBC, les mesures de la glycémie après l'administration du glucagon sont possiblement faussées, car six patients, dont un seul est exclu de l'analyse, ont reçu des glucides par la voie orale après l'administration intranasale de glucagon, alors qu'aucun patient traité par le glucagon IM n'a reçu de glucides par la voie orale. Toutefois, cela n'aurait rien changé à l'analyse du principal critère, car l'évaluation a eu lieu plus tôt.

Le glucagon intranasal est indiqué dans le traitement des réactions hypoglycémiques graves, mais les ECR retenus ne sont pas conçus pour étudier le rétablissement du patient après un tel épisode. L'hypoglycémie est déterminée en fonction de la seule glycémie, non pas selon les symptômes. Il serait difficile d'effectuer une étude en situation réelle du trouble dont il est question dans l'indication (p. ex., altération de la conscience); néanmoins, la principale limite des études demeure l'absence d'essais comparatifs évaluant le produit dans les conditions précises de l'indication. Vu l'uniformité de la réponse pharmacodynamique au glucagon exogène, l'extrapolation des résultats des essais à l'hypoglycémie grave est raisonnable, quoiqu'une incertitude persiste quant au

délat de réponse par rapport à celui au glucagon IM, puisqu'il n'a pas été quantifié directement dans des conditions d'hypoglycémie grave.

Le clinicien expert estime que les patients recrutés dans les essais cliniques sont représentatifs des patients canadiens à qui on prescrirait du glucagon en poudre à administrer par la voie nasale. Cependant, les essais n'ont pas recruté de personnes âgées (plus de 65 ans) diabétiques, chez qui la maladie serait installée depuis longtemps et qui seraient plus nombreuses à mal connaître l'hypoglycémie.

Le principal critère d'évaluation des trois essais menés auprès d'adultes est le rétablissement de la glycémie en 30 minutes. Tant les cliniciens que les patients espèrent une remontée de la glycémie dans ce délai, car ils connaissent les séquelles graves de l'hypoglycémie qui n'est pas promptement et efficacement traitée.

Outre les ECR examinés dans la revue systématique, d'autres études pertinentes sont prises en compte : l'étude B001 (N = 33 événements évaluables chez 14 enfants atteints de diabète de type 1), l'étude B002 (N = 157 événements évaluables chez 69 adultes atteints de diabète de type 1), l'étude IGBM (N = 32 aidants et N = 33 connaissances) et l'étude AMG111 (N = 16 aidants et N = 15 connaissances). Les études IGBM et AMG111 comparent le glucagon intranasal et le glucagon IM selon un plan en chassé-croisé à répartition aléatoire.

Dans les études B001 et B002, les épisodes d'hypoglycémie modérée, déterminée par la présence de symptômes ou de signes neuroglycopéniques et une glycémie basse, chez les adultes et les enfants diabétiques et les épisodes d'hypoglycémie grave, qui s'entend de l'incapacité clinique du patient, chez les adultes sont traités par le glucagon intranasal en situation réelle d'utilisation. Ces études ont des limites qui tiennent aux événements peu nombreux, en particulier les épisodes d'hypoglycémie grave, à l'absence de comparaison avec le glucagon IM et à la possibilité que les aidants et les patients adultes aient bénéficié récemment d'une formation et soient ainsi mieux préparés à traiter l'hypoglycémie au cours de l'étude qu'ils ne l'auraient été en réalité.

Les études IGBM et AMG111 comparent le glucagon intranasal et le glucagon IM sur des mannequins en situation d'urgence (hypoglycémie grave) simulée et examinent l'expérience des aidants et des connaissances. Les limites sont importantes, notamment la petite taille de l'effectif et l'incertitude quant à la possibilité de généraliser les résultats obtenus dans le cadre d'épisodes d'hypoglycémie simulés à des épisodes d'hypoglycémie réels.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici : la réponse/réussite thérapeutique, le délai de réponse et les symptômes d'hypoglycémie (à l'aide de l'échelle d'Édimbourg). La version de cette échelle utilisée dans les études IGBI et IGBJ porte sur 13 symptômes, chacun noté selon une échelle ordinaire allant de 1 (absence du symptôme) à 7 (symptôme grave, difficile à tolérer), alors que la version utilisée dans l'étude IGBC n'est pas précisée. Le principal critère d'évaluation dans les essais menés auprès d'adultes est la réponse/réussite thérapeutique, qui s'entend d'une hausse de la glycémie jusqu'à 3,9 mmol/l ou d'une hausse minimale de 1,1 mmol/l du nadir en 30 minutes de l'administration du glucagon, sans aucune autre intervention. Les trois essais auprès d'adultes ont choisi une marge de non-infériorité de 10 % pour la différence absolue de taux de réponse entre le glucagon intranasal et le glucagon IM.

Le principal critère d'évaluation dans l'étude pédiatrique, déterminé ultérieurement, est une hausse de la glycémie minimale de 1,4 mmol/l dans les 20 minutes de l'induction de l'hypoglycémie.

Les ECR retenus n'évaluent pas la qualité de vie ni la satisfaction des patients ou des aidants.

Le principal critère d'évaluation des études B001 et B002 est la proportion des épisodes d'hypoglycémie où le patient reprend connaissance ou revient à son état normal dans les 30 minutes de l'administration du glucagon. Le principal critère d'évaluation de l'étude IGBM est le pourcentage d'aidants qui réussissent à administrer une dose complète de glucagon et qui franchissent toutes les étapes critiques de l'administration du médicament. Le même critère s'applique aux connaissances. Le délai d'administration à compter du moment où le dispositif est trouvé ainsi que la préférence en matière de dispositif sont également évalués. L'étude AMG111 évalue des paramètres similaires, bien qu'elle ne précise pas de critère d'évaluation principal.

## Efficacité

Dans tous les ECR menés auprès d'adultes, les résultats des analyses du principal critère d'évaluation remplissent le critère de non-infériorité prédéterminé, la limite supérieure de l'intervalle de confiance ne dépassant pas 10 % dans aucun cas.

Dans l'étude IGBC, 74 des 75 patients (99 %) traités par le glucagon intranasal et les 75 patients (100 %) traités par le glucagon IM répondent au traitement conformément à la définition de la réponse (différence de proportion ajustée de 1,5 %; intervalle de confiance [IC] unilatéral à 97,5 % de 4,3 %). Dans l'étude IGBI, les 66 patients (100 %) traités par le glucagon intranasal et les 66 patients (100 %) traités par le glucagon IM répondent au traitement selon la définition de la réponse (différence de 0,0 %; IC à 95 % de -1,52 % à 1,52 %). Dans l'étude IGBJ, les 68 patients (100 %) traités par le glucagon intranasal ainsi que les 68 patients (100 %) traités par le glucagon IM répondent au traitement (différence de 0,0 %; IC à 95 % de 1,47 % à 1,47 %). Dans l'étude pédiatrique (IGBB), les 12 patients (100 %) traités par le glucagon intranasal et les 6 patients (100 %) traités par le glucagon IM répondent au traitement (aucun résultat d'analyse statistique n'est présenté).

Dans l'étude IGBC, le délai de réponse moyen est de 16,2 minutes avec le glucagon intranasal et de 12,2 minutes avec le glucagon IM (différence de 4 minutes, la variance n'est pas indiquée). Dans l'étude IGBI, le délai de réponse moyen est de 11,44 minutes (écart type [ÉT] de 3,01 minutes) avec le glucagon intranasal et de 9,85 minutes (ÉT de 3,03 minutes) avec le glucagon IM (différence de 1,6 minute, variance non indiquée). Dans l'étude IGBJ, le délai de réponse médian est de 10 minutes (étendue de 5 à 25 minutes) avec le glucagon intranasal et de 10 minutes (étendue de 10 à 20 minutes) avec le glucagon IM ( $P = 0,069$  au test de Mantel-Haenszel).

Dans l'étude IGBC, les scores d'hypoglycémie Édimbourg mesurés 15, 30, 45 et 60 minutes (tous les moments d'évaluation) après l'administration du glucagon intranasal sont numériquement plus élevés (pires) que ceux obtenus à ces moments après l'administration de glucagon IM. Dans l'étude IGBI, les scores d'hypoglycémie Édimbourg sont du même ordre avec le glucagon intranasal et le glucagon IM 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration du médicament. Dans l'étude IGBJ, le score 15 minutes après l'administration du médicament est plus élevé (pire) avec le glucagon intranasal qu'avec le glucagon IM, mais les scores sont semblables aux moments d'évaluation subséquents. Alors qu'il est démontré que les symptômes sur lesquels porte l'échelle d'hypoglycémie d'Édimbourg sont ceux de l'hypoglycémie en particulier, la différence minimale d'importance clinique n'a pas été établie.

Les études B001 et B002 rapportent un taux élevé d'administration réussie du médicament au cours d'épisodes d'hypoglycémie réels : rétablissement dans les 30 minutes de l'administration pour 100 % des épisodes d'hypoglycémie modérée chez les enfants et adolescents et 96,2 % des épisodes d'hypoglycémie, dont 12 d'hypoglycémie grave, chez des adultes.

Les études IGBM et AMG111 constatent que le taux d'administration réussie du médicament par les aidants et les connaissances est plus grand avec le glucagon intranasal qu'avec le glucagon IM au cours d'épisodes d'hypoglycémie grave simulée et que la plupart des participants administrant le glucagon à un mannequin ont indiqué une préférence pour le glucagon intranasal. Les chercheurs font également état d'un délai moyen d'administration réussie plus court de 30 secondes à 2 minutes avec le glucagon intranasal par rapport au glucagon IM.

## Effets néfastes (innocuité)

Dans les ECR menés auprès d'adultes, la proportion de patients subissant un événement indésirable après avoir reçu soit le glucagon intranasal, soit le glucagon IM va de 19 % à 57 %. Dans chacun des essais, la proportion de patients rapportant au moins un événement indésirable est du même ordre pour les deux traitements. Les événements indésirables les plus fréquents sont la nausée, le vomissement, la céphalée, la gêne nasale, la congestion nasale, le larmoiement, la fatigue, la rhinopharyngite et l'irritation des voies respiratoires supérieures. Dans l'étude IGBC, les symptômes oropharyngés et oculaires sont plus fréquents avec le glucagon intranasal qu'avec le glucagon IM : gêne nasale (respectivement 10 % et 0 %), congestion nasale (respectivement 8 % et 1 %), larmoiement (respectivement 8 % et 1 %), irritation des voies respiratoires supérieures (respectivement 19 % et 1 %). Dans l'étude IGBI, la démangeaison nasale et les éternuements sont plus fréquents avec le glucagon intranasal (49 % et 24 %) qu'avec le glucagon IM (0 %).

Dans l'étude IGBJ, un patient atteint de diabète de type 2 a subi un vertige otolithique, évènement indésirable grave, pour lequel il a été hospitalisé. Cet évènement se produit 36 jours après l'administration de glucagon intranasal et environ 28 jours après l'administration de glucagon IM. Dans l'étude pédiatrique (IGBB), un patient a connu un épisode d'hypoglycémie qualifié d'évènement indésirable grave durant l'induction de l'hypoglycémie par l'insuline; il s'est complètement rétabli après avoir reçu des glucides par la voie orale.

Dans les essais cliniques menés auprès d'adultes, deux patients se sont retirés pour cause de vomissements survenus après l'administration de glucagon intranasal.

## Cout et rapport cout/efficacité

Le glucagon intranasal est offert dans un vaporisateur nasal à usage unique contenant une seule dose de 3 mg au prix de 131,60 \$. La posologie recommandée est d'une dose administrée par actionnement du dispositif dans une narine.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité reposant sur un arbre décisionnel comparant l'administration de glucagon intranasal et de glucagon IM par un passant à une personne en hypoglycémie grave. Le promoteur a modélisé les couts et les conséquences sur la santé d'un seul épisode d'hypoglycémie grave traité par une seule administration de glucagon dans un horizon temporel d'un an. Le promoteur postule qu'un passant, témoin de l'épisode, administrera soit le glucagon intranasal soit le glucagon IM au patient. L'utilisation subséquente de ressources en soins de santé dépend du choix d'administrer le glucagon ou pas et de la réussite thérapeutique. Le modèle incorpore une gamme d'évènements de gravité diverse, dont la résolution de l'épisode sans utilisation de ressources en soins de santé, la résolution de l'épisode grâce à des services médicaux d'urgence, à des soins aux urgences ou à l'hospitalisation, et des soins de suivi après l'épisode. Le modèle postule que le passant qui a accès au glucagon intranasal est deux fois plus enclin à administrer le médicament que s'il avait accès au glucagon IM. La probabilité d'administration de la pleine dose de glucagon intranasal ou de glucagon IM provient d'une étude du promoteur sur l'exécution du traitement par des aidants et des passants témoins d'un épisode simulé d'hyperglycémie grave. Dans le modèle, l'efficacité du glucagon intranasal et celle du glucagon IM, les deux administrés comme il se doit, sont équivalentes, d'après l'allégation du promoteur voulant que la non-infériorité ait été démontrée dans les essais IGBC et IGBB. Les autres paramètres se fondent sur des sources canadiennes et ils sont les mêmes pour le glucagon intranasal et le glucagon IM. La mortalité et les évènements indésirables ne sont pas modélisés. Dans l'analyse de référence du promoteur, le glucagon intranasal est associé à un gain de 0,001 AVAQ et à une économie de 382 \$ par rapport au glucagon IM — le glucagon intranasal est dominant. Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, la probabilité que le glucagon intranasal soit rentable comparativement au glucagon IM est de 67 %.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Comme le traitement est remis à l'avance aux patients en prévision d'un éventuel épisode d'hypoglycémie grave, il se peut que la préparation de glucagon périmé avant d'avoir été utilisée. Le promoteur ne tient pas compte des patients qui ne subissent pas d'épisode d'hypoglycémie grave ou qui n'utilisent pas le glucagon pour traiter un épisode d'hypoglycémie grave avant la date de péremption de la préparation. Ces patients peuvent être nombreux.
- Le promoteur ne prend pas en considération la possibilité que la prise en charge du patient qui a connu de multiples épisodes d'hypoglycémie grave s'intensifie ou que l'aidant perfectionne ses connaissances et sa technique avec le temps. Ainsi, le risque d'hypoglycémie grave diminuera et la probabilité que l'aidant utilisera le glucagon de manière efficace augmentera.
- L'hypothèse du promoteur voulant le passant qui a accès au glucagon intranasal est deux fois plus enclin à administrer le médicament que s'il avait accès au glucagon IM n'est pas étayée par des données probantes.
- La relation modélisée entre le traitement réussi par le glucagon et l'évitement d'un appel aux services médicaux d'urgence, d'une visite aux urgences ou d'une hospitalisation est incertaine, car ces ressources en soins de santé peuvent être utilisées pour de multiples raisons qui n'ont rien à voir avec la réussite du traitement.
- L'application de la désutilité associée à l'hospitalisation aux soins intensifs à l'hospitalisation pour cause d'hypoglycémie grave est inappropriée, comme l'est l'application de la désutilité associée à l'hospitalisation à la visite aux urgences. De plus, il est inapproprié d'appliquer ces valeurs de désutilité pendant un an, alors qu'elles le sont pendant 30 jours dans l'étude source.
- Le cout des services médicaux d'urgence est incertain et pourrait être surestimé, car l'intervention des services médicaux d'urgence ne débouchant pas sur le transport du patient aux urgences n'est pas prise en compte dans le calcul du cout.

L'ACMTS a pallié certaines limites en incorporant le coût des patients qui ne subissent pas un épisode d'hypoglycémie grave ou qui n'ont pas de glucagon durant un tel épisode et en appliquant les valeurs de désutilité de manière appropriée. Dans son analyse de référence, le glucagon intranasal est associé à un gain de 0,000011 AVAQ (six minutes ajustées en fonction de la qualité) à un moindre coût (-123 \$) comparativement au glucagon IM.

Une incertitude considérable persiste en raison des limites structurelles et paramétriques de l'analyse pharmacoéconomique, surtout en ce qui a trait à la modélisation du risque d'hypoglycémie grave, à la probabilité accrue de tentative et de réussite du traitement associée au glucagon intranasal et au gain d'utilité attribuable au traitement réussi par le glucagon. Ces hypothèses paramétriques ont été étudiées dans des analyses de sensibilité où le rapport coût/efficacité du glucagon intranasal va de la dominance à un RCED de plus de 314 millions de dollars l'AVAQ gagnée. Le modèle est très sensible aux changements dans les intrants et les hypothèses, comme le gain d'AVAQ estimé est minime (allant d'une à six minutes ajustées en fonction de la qualité dans les analyses de l'ACMTS). Ce minime bénéfice d'AVAQ tranche avec la différence de coût d'acquisition entre les deux préparations : 93 \$ l'unité pour le glucagon injectable et 132 \$ l'unité pour le glucagon intranasal.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 11 décembre 2019

### Absences

Un membre est absent.

### Conflits d'intérêts

Aucun