


**Centre intégré  
universitaire de santé  
et de services sociaux  
de la Capitale-Nationale**

**Québec** 

Département de pharmacie - Usage optimal du médicament

# Évaluation d'une demande d'ajout à la Liste des médicaments CIUSSS CN

CIUSSS CN

Josiane Lapointe  
26 avril 2023

Noms générique et commercial	Glucagon intranasal (Baqsimi <sup>MC</sup> )
Indication(s) approuvée(s) par Santé Canada	#DIN : 02492415 Traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes et les enfants de 4 ans et plus diabétiques traités avec de l'insuline.
Liste de médicaments – Établissements	Recommandation de l'INESSS : Inscription – Avec conditions : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception;</li> <li>• Atténuation du fardeau économique;</li> <li>• Encadrement de l'usage par une mesure administrative <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Glucagon : pour le traitement des réactions hypoglycémiques sévères chez les personnes traitées à l'insuline, lorsque : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La prise de glucide par voie orale n'est pas possible</li> <li>▪ L'administration de dextrose par voie intraveineuse et de glucagon par voie parentérale n'est pas une option, soit pour des raisons d'organisation des soins ou des ressources.</li> </ul> </li> <li>○ Remboursement RAMQ avec une couverture limitée. Couverture est seulement pour les personnes qui reçoivent de l'insuline.</li> </ul> </li> </ul> Recommandation de l'ACMTS : Conditions de remboursement semblables à celles de l'INESSS
Indication(s) de remboursement RAMQ	La monographie souligne qu'il y a des facteurs qui peuvent influencer notre décision quant à l'utilisation de Baqsimi <sup>MC</sup> chez les patients avec un diabète type 2 de longue durée et/ou sous insulinothérapie. En fait, la baisse de taux d'hormones contre-régulatrices est similaire entre ces patients et ceux avec un diabète de type 1. Cela peut laisser présager que l'utilisation de Baqsimi <sup>MC</sup> peut être aussi indiquée pour cette population.
Comparateurs	Glucagon en injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineux (Glucagon <sup>MC</sup> , Glucagen <sup>MC</sup> , Glucagen <sup>MC</sup> HypoKit)

Posologie	Dispositif d'administration intranasale à usage unique qui comprend 3 mg de glucagon.	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>N'a pas besoin de reconstitué ni d'être réfrigéré. Le patient n'a pas besoin d'inhaler ou de respirer profondément après avoir reçu une dose. Ne pas appuyer sur le piston ou tester le dispositif avant l'administration.</li> </ul>	
	Posologie comparatif #1	Posologie comparatif #2 (si pertinent)
	1 mg SC, IM ou IV chez l'adulte	N/A
	0,5 à 1 mg SC, IM ou IV chez l'enfant	
Appréciation des données d'efficacité  (Résultats principaux)	<p><b>PRÉSENTATION BRÈVE DE LA MOLÉCULE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Agent hyperglycémiant. <ul style="list-style-type: none"> <li>Classe AHFS : 68 :22.12 <i>Glycogenolytic Agents</i> (Agent de la glycogénolyse)</li> </ul> </li> <li>Mécanisme d'action : Active les récepteurs du glucagon dans le foie, ce qui stimule la dégradation du glycogène et la libération de glucose par le foie, ce qui élève la glycémie. Le glycogène doit être présent dans le foie afin que le glucagon puisse avoir un effet antihypoglycémiant.</li> <li>Le début d'action est d'environ 15 minutes pour la voie intranasale. Pour la voie IM et SC, le début d'action est d'environ 10 minutes. Du côté de la voie IV, le délai d'action est d'environ 1 minute.</li> <li>La demi-vie médiane est d'environ 35 minutes.</li> <li>Pharmacodynamie : La hausse maximale moyenne de la concentration de glucose par rapport à la valeur initiale a été de 7,8 mmol/L chez l'adulte, de 7,6 mmol/L chez les enfants de 4 à 8 ans, de 7,2 mmol/L chez les enfants de 8 à &lt;12 ans et de 5,7 mmol/L chez les enfants de 12 à &lt;18 ans</li> </ul> <p><b>RÉSULTATS PRINCIPAUX</b></p> <p>Deux essais contrôlés randomisés (ECR), non-infériorité en chassé-croisé chez diabétiques de type 1 (Études IGBC et IGBI).</p> <p>Un ECR non-infériorité en chassé-croisé chez diabétiques de type 1 et diabétiques de type 2 (Étude IGBJ). 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 1 mg par voie intramusculaire était administrée.</p> <p><b>Revue systématique</b> comprend quatre ECR multicentrique ouverte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>IGBI</b> (n=70) adultes diabétiques de type 1</li> <li><b>IGBJ</b> (n=72) adultes diabétiques de type 1 et 2.</li> </ul>	

- **IGBC** (essai pivot) (n=77) adultes diabétiques de type 1
- **IGBB** (essai pivot), (n=48) enfants âgés de 4 à 16 ans atteint de diabète de type 1

**Objectif** : Démontrer la non-infériorité du glucagon intranasal 3mg en dose unique face au glucagon intramusculaire (IM) 1mg

**Issues primaires** : Réponse/réussite thérapeutique et délai de la réponse.

- Durée moyenne de la réponse au traitement (minutes) :
  - **IGBI** : 11,44 (intranasal) et 9,85 (IM). Différence de 1,6 minutes. P=0,002
  - **IGBJ** : 10,0 (intranasal) et 10,0 (IM). Log rank P = 0,069
  - **IGBC** : 16,2 (intranasal) et 12,2 (IM). Différence de 4 minutes. P<0,001

La **durée moyenne de la réponse** au traitement était **1,6 à 4 minutes plus longue** chez les patients avec le glucagon intranasal qu'avec les patients avec glucagon intramusculaire.

Dans l'étude IGBC, six patients ont reçu du glucose par voie orale après avoir reçu une dose de glucagon intranasal. Cependant, aucun patient avec glucagon intramusculaire n'a reçu du glucose. Ceci peut entraîner un biais dans les résultats de l'étude en faveur du glucagon intranasal.

**Issue secondaire** : Symptômes d'hypoglycémie à l'aide de l'échelle Édinburgh (15,30,45,60 minutes après administration glucagon).

Les 3 essais chez la population adulte : La marge de non-infériorité de 10% entre glucagon intranasal et glucagon IM pour la différence absolue du taux de réponse est rencontrée, donc il y a démonstration de l'équivalence.

- L'essai chez les enfants (**IGBB**): tous les enfants ont répondu au traitement, peu importe la voie utilisée. Aucun résultat d'analyse statistique n'est présenté, y compris la durée moyenne de traitement en minutes.
- Délai de réponse plus long avec glucagon intranasal mais l'effet bénéfique est inférieur à 30 minutes.
- Différence minimale d'importance clinique n'a pas été établie au niveau du score de l'échelle d'Édimbourg entre les deux voies d'administration.

**Essais non-randomisé au sujet d'épisodes d'hypoglycémie réels (Patients diabétiques de type 1)**

**B001** : évaluation de 33 événements chez 14 enfants sous insuline.

	<p><b>B002</b> : évaluation de 157 évènements chez 69 adultes sous insuline.</p> <p><b>Objectif</b> : Démontrer l'efficacité du glucagon intranasal 3mg en dose unique lors d'hypoglycémies modérées ou sévères (sans comparateur) pendant 6 mois</p> <p><b>Issue primaire</b> : Proportion des épisodes d'hypoglycémie où le patient reprend conscience ou revient à son état normal dans les 30 minutes de l'administration du glucagon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Taux élevé d'administration réussie</b> du médicament pendant des épisodes d'hypoglycémie réels. Dans ces essais, les hypoglycémies sévères étaient considérées lorsqu'un patient était symptomatique (neuroglycopenie, perte de conscience, convulsions) et nécessitait une administration de glucagon parentéral ou d'une dose de glucose IV par un tiers. Une glycémie inférieure à 3,9 mmol/L (B001) ou inférieure à environ 3,3 mmol/L (B002) était considérée une hypoglycémie modérée. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>100% de rétablissement</b> après des épisodes d'hypoglycémies modérées chez <b>enfants et adolescents</b>. <b>Moyenne des glycémies</b> lors de l'administration de glucagon intranasal est <b>2,9 mmol/l</b> (2,3 à 3,9 mmol/l).</li> <li>○ <b>96,2% de rétablissement</b> après des épisodes d'hypoglycémies chez <b>adultes</b> (12 hypoglycémies sévères, 145 hypoglycémies modérées). La majorité des patients (60%) ont repris conscience entre 5 à 10 minutes suivant l'administration de glucagon intranasal. La <b>moyenne des glycémies</b> au moment de l'administration de glucagon était <b>2,7 mmol/L</b> (1,2 à 4,1 mmol/L)</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>ECR (comparaison chassé-croisé) qui porte sur des épisodes d'hypoglycémie sont simulés sur des mannequins</u></b> (IGBM : n= 55 et AMG111 : n= 31)</p> <p><b>Objectif</b> : Examiner l'expérience des aidants et des connaissances avec le glucagon intranasal et le glucagon IM dans une situation d'hypoglycémie grave simulée.</p> <p><b>Issue primaire</b>: pourcentage d'aidants et des connaissances qui réussissent à franchir toutes les étapes critiques qui mène à une administration d'une dose complète du glucagon dans un délai approprié.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux d'administration réussi plus grand avec glucagon intranasal qu'avec IM dans les deux essais</li> <li>• Une majorité des proches et connaissances rapportent une préférence pour l'administration du glucagon intranasal</li> </ul>
Données d'innocuité - effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion des patients qui rapporte un effet indésirable (EI) est 19% à 57% <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Proportion qui souligne minimalement un EI est du même ordre pour les deux traitements</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables les plus fréquents (&gt;10%) : l'irritation des voies respiratoires supérieures (rhinorrhée, gêne nasale, congestion nasale, toux, épistaxis et douleur oropharyngée). Les effets indésirables ont été similaires chez les adultes et les enfants.</li> </ul> <p>Une interaction significative existe entre le glucagon et les sulfonylurées. Il est fortement recommandé de ne pas donner du glucagon intranasal aux patients qui prennent des sulfonylurées, en lien avec leur mécanisme d'action et leurs caractéristiques pharmacocinétiques. Le traitement préférable est l'administration de glucose par bolus IV puis une perfusion IV jusqu'à la fin de l'effet des sulfonylurées.</p>
Estimation du nombre de patients	Personne de 4 ans et plus sous insulinothérapie et qui nécessite un traitement avec un agent hyperglycémiant en situation d'hypoglycémie grave et qui ne peut recevoir le glucose per os ou le dextrose intra-veineux.
Estimation des coûts	<p>Baqsimi<sup>MC</sup> : 136,86\$</p> <p>Glucagen<sup>MC</sup> HypoKit : 80,20\$</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• À la suite d'une analyse cout-efficacité, le glucagon intranasal n'est pas la molécule la plus profitable en comparaison avec ses autres voies d'administration.</li> <li>• Des conditions d'encadrement ont été émises par l'INESSS en lien avec le glucagon intranasal.</li> </ul>
Impact CIUSSSCN	Mise à jour de l'ordonnance collective et du protocole médical ayant l'objet : « Administrer du dextrose 50 % IV ou du glucagon (IM ou SC) afin de corriger une hypoglycémie chez un usager inconscient ou chez l'utilisateur conscient dont la voie per os est non envisageable ». Des critères d'utilisation devront être respectés pour utiliser le glucagon intranasal. De plus, une réorganisation du glucagon compris dans les trousse des divers emplacements du CIUSSS CN sera envisagée afin de minimiser les pertes reliées aux périmés. Finalement, une formation devra être faite aux membres du personnel infirmier si le glucagon intranasal est ajouté au formulaire.
Références consultées	<i>Liste et résumé</i>
<p>Conclusion : Le glucagon intranasal (Baqsimi<sup>MC</sup>) est non inférieur au glucagon intramusculaire pour rétablir une glycémie normale dans les 30 minutes suivant l'administration. Selon l'INESSS, il n'y a pas raison de croire à une efficacité différentielle chez les diabétiques de type 1 ou 2. Les études de la revue systématique ont rapporté un délai de la réponse qui semble plus long avec le glucagon intranasal, mais qui respecte le rétablissement de la</p>	

glycémie en 30 minutes. L'atteinte de ce critère est primordiale, car il a été démontré que les patients qui n'ont pas un rétablissement de la glycémie après ce délai peuvent présenter des séquelles graves secondaire à l'hypoglycémie. Du côté de l'innocuité, le glucagon intranasal entraîne davantage d'effets indésirables au niveau des voies respiratoires supérieures, mais ce ne sont pas des effets graves. Les résultats des sondages en ligne *Type 1 Together* et Diabète Canada qui ont été complétés par des patients et des aidants démontrent que l'un des désavantages du glucagon IM est son manque de convivialité. Le glucagon intranasal offre une simplicité au niveau de son utilisation, ce qui est un avantage. Il y a moins de manipulations à faire en situation d'urgence pour le personnel qui a moins d'expérience avec le glucagon parentéral.

Du côté de la disponibilité du produit, la compagnie Lily arrête sa production de trousse d'urgence de glucagon parentéral 1 mg, pour laquelle la compagnie de Glucagen<sup>MC</sup> ne sera pas en mesure de remplacer tous les manques reliés à l'interruption de production. Il est intéressant d'avoir l'option du glucagon intranasal dans ce cas. L'indication du glucagon intranasal est actuellement réservée aux diabétiques sous insulinothérapie.

Nous recommandons l'ajout de glucagon intranasal au formulaire du CIUSSS CN dans l'indication du traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes et les enfants de 4 ans et plus, diabétiques traités par l'insuline, et ce, en respect des conditions émises par l'INESSS. L'indication est justifiée pour un usager inconscient ou un usager conscient dont la voie per os n'est pas envisageable. Le glucagon intranasal n'est pas indiqué pour d'autres usages.

#### Autres références :

ACMTS. *Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS*. Vol. 1.0. 2020:9. Janvier 2020.

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0626-baqsimi-cdec-rec-f.pdf>

CADTH. *Clinical Review Report Glucagon Nasal Powder (Baqsimi)*. Vol. Final (with redactions). 2020:82.

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562995/pdf/Bookshelf\\_NBK562995.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562995/pdf/Bookshelf_NBK562995.pdf)

Eli Lilly Canada Inc. Monographie de Baqsimi<sup>MC</sup> (poudre pour administration nasale de glucagon). <https://pi.lilly.com/ca/fr/baqsimi-ca-pm-fr.pdf>

Eli Lilly Canada Inc. Monographie de glucagon pour injection (source ADNr). <https://pi.lilly.com/ca/fr/glucagon-ca-pm-fr.pdf>

INESSS. *Avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Baqsimi<sup>MC</sup> - Hypoglycémie sévère*. 2020:17.

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Fevrier\\_2020/Baqsimi\\_2020\\_01.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2020/Baqsimi_2020_01.pdf)

Jensen L. Glucagon Injection (Current Drug Shortages). ASHP Pharmacists Advancing Healthcare. <https://www.ashp.org/drug-shortages/current-shortages/drug-shortage-detail.aspx?id=876&loginreturnUrl=SSOCheckOnly>

Le glucagon: une médication hyperglycémiant. Diabète Québec. <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/hypoglycemie-et-hyperglycemie/le-glucagon-une-medication-hyperglycemiante/>

Lexicomp. Glucagon (Lexi-Drugs).

[http://online.lexi.com/acces.bibl.ulaval.ca/lco/action/doc/retrieve/docid/patch\\_f/6983?cesid=85dC8WFocnr&searchUrl=%2Fico%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dglucagon%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dglucagon#](http://online.lexi.com/acces.bibl.ulaval.ca/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/6983?cesid=85dC8WFocnr&searchUrl=%2Fico%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dglucagon%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dglucagon#)

Liste des médicaments - Établissements. 2023.

[https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non\\_indexes/liste\\_med\\_etab\\_2023-04-13\\_fr.pdf](https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/liste_med_etab_2023-04-13_fr.pdf)

Renseignements sur le produit - Baqsimi. Santé Canada. <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info?code=98243&lang=fre>

Sommaire de décision réglementaire - Baqsimi. Santé Canada. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?linkID=RDS00804>

Yale JF, Paty B, Peter A. Hypoglycémie. Can J Diabetes 2018;42:S104-8. Diabète Canada

<https://guidelines.diabetes.ca/CDACPG/media/documents/French%202018%20CPG/14-Hypoglycemia-FR.pdf>