



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 MARS 2021

glucagon

BAQSIMI 3 mg, poudre nasale en récipient unidose

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des hypoglycémies sévères chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans, ayant un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 traité par insuline.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des hypoglycémies sévères chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans ayant un diabète de type 2 non traité par insuline.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au glucagon administré par voie injectable, dans la prise en charge des hypoglycémies sévères chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans ayant un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 traité par insuline.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'hypoglycémie sévère aux conséquences potentiellement vitales requiert une prise en charge en urgence. Les recommandations internationales (ADA, AACE) et celles spécialisées en pédiatrie (ISPAD) préconisent l'administration de glucagon pour la prise en charge d'une hypoglycémie sévère pour les patients diabétiques ayant perdu connaissance ou incapables d'ingérer du glucose par voie orale. Le glucagon peut être administré par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) par l'entourage du patient diabétique à la condition qu'il ait été formé.

Selon l'avis de la Commission relatif à GLUCAGEN (glucagon), l'injection de glucagon est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète de type 2 traités par sulfonyles (sulfamides hypoglycémisants).

Place du médicament

BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est un médicament de première intention de la crise d'hypoglycémie sévère du diabète de type 1 ou du diabète de type 2 traité par insuline.

Compte tenu des modalités d'utilisation, avec une administration unique par voie nasale dans un conditionnement prêt à l'emploi, une conservation à température ambiante, BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) comporte des avantages par rapport à la formulation par voie injectable de glucagon ; en effet, ce dernier nécessite une préparation de l'injection, la formation de l'entourage à l'injection, et une conservation du médicament au réfrigérateur avant utilisation.

Comme pour le glucagon injectable, la Commission recommande de ne pas utiliser BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) dans la crise d'hypoglycémie sévère du diabète de type 2 traité par sulfonyles (sulfamides hypoglycémisants). Le glucagon est l'un des plus puissants stimulants de la sécrétion d'insuline. Or, les sulfonyles induisent une sécrétion d'insuline en court-circuitant les étapes de régulation de la sécrétion d'insuline par le glucose. La sécrétion d'insuline persiste sous sulfonyle quelle que soit la glycémie. Par conséquent, l'administration de glucagon lorsqu'une hypoglycémie est causée par une sulfonyle pourrait aggraver la situation en augmentant la sécrétion d'insuline.

BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 non traité par insuline.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée (AMM)	BAQSIMI est indiqué dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète¹.
SMR	<p>IMPORTANT dans le traitement des hypoglycémies sévères chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète de type 1 ou ayant un diabète de type 2 traité par insuline.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des hypoglycémies sévères chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète de type 2 non traité par insuline.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la seule démonstration d'une non-infériorité du glucagon par voie nasale par rapport au glucagon injectable, et uniquement chez des patients adultes ayant un diabète de type 1, sur un critère de jugement principal composite, à savoir le pourcentage de patients atteignant une glycémie ≥ 70 mg/dL et/ou une augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir, et ce dans les 30 minutes après l'administration du glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie, - des données disponibles chez l'enfant et l'adolescent ayant un diabète de type 1, issues d'une étude de pharmacocinétique qui suggèrent une pharmacocinétique variable selon les tranches d'âges, tout en restant dans des limites acceptables, - des données disponibles uniquement descriptives dans le diabète de type 2 provenant d'un faible effectif de patients adultes ayant un diabète de type 2 traités par insuline évalués dans l'étude de non-infériorité, <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le besoin médical relayé par les professionnels de santé (avis d'expert) et les associations de patients de disposer d'une voie d'administration du glucagon plus facilement utilisable que la voie injectable afin d'améliorer l'adhésion au traitement, d'importance majeure dans cette situation d'urgence, - l'intérêt de la mise à disposition d'une voie intranasale pour l'amélioration des conditions de soins - et du profil d'efficacité et de tolérance connu du glucagon injectable sur les hypoglycémies sévères dans le diabète de type 1 et de type 2 traité par insuline, <p>la Commission considère que BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au glucagon injectable dans la prise en charge des hypoglycémies sévères des patients âgés de plus de 4 ans ayant un diabète de type 1 ou ayant un diabète de type 2 traité par insuline.</p>
ISP	BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est un médicament de première intention de la crise d'hypoglycémie sévère du diabète de type 1 ou du diabète de type 2 traité par insuline.</p> <p>Compte tenu des modalités d'utilisation, avec une administration unique par voie nasale dans un conditionnement prêt à l'emploi, une conservation à température ambiante, BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) comporte des avantages par rapport à la formulation par voie injectable de glucagon ; en effet, ce dernier nécessite une préparation de l'injection, la formation de l'entourage à l'injection, et une conservation du médicament au réfrigérateur avant utilisation.</p> <p>Comme pour le glucagon injectable, la Commission recommande de ne pas utiliser BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) dans la crise d'hypoglycémie</p>

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM. Le laboratoire revendique le remboursement dans une population plus restreinte, à savoir uniquement chez les patients ayant un diabète traité par insuline.

	<p>sévère du diabète de type 2 traité par sulfonyles (sulfamides hypoglycémisants). Le glucagon est l'un des plus puissants stimulants de la sécrétion d'insuline. Or, les sulfonyles induisent une sécrétion d'insuline en court-circuitant les étapes de régulation de la sécrétion d'insuline par le glucose. La sécrétion d'insuline persiste sous sulfonyle quelle que soit la glycémie. Par conséquent, l'administration de glucagon lorsqu'une hypoglycémie est causée par une sulfonyle pourrait aggraver la situation en augmentant la sécrétion d'insuline. BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 non traité par insuline.</p>
Population cible	857 000 patients.
Recommandation	<p>► Autre Demande</p> <p>La Commission souligne la nécessité de disposer d'un tel dispositif chez les enfants ayant un diabète traité par insuline âgés de moins de 4 ans et sera attentive aux résultats de toute étude permettant de l'évaluer.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de BAQSIMI 3 mg, poudre nasale en récipient unidose (glucagon) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients ayant un diabète traité par insuline. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'indication de l'AMM dans son entièreté.

Le principe actif de BAQSIMI est le glucagon, avec une administration par voie intranasale. Cette spécialité a obtenu l'AMM le 16 décembre 2019. Des spécialités à base de glucagon, qui s'administrent par voie injectable par voie IM ou SC (GLUCAGEN KIT et GLUCAGEN) sont disponibles et remboursables dans le traitement des hypoglycémies sévères qui peuvent survenir chez les diabétiques traités par insuline. Leur service médical rendu est important (Avis de renouvellement d'inscription du 16/09/2015).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

BAQSIMI est indiqué dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète.

03 POSOLOGIE

La dose recommandée est de 3 mg de glucagon à administrer dans une narine.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge.

Les données concernant l'efficacité et la sécurité chez les patients âgés de 65 ans et plus sont très limitées et absentes pour les patients de 75 ans et plus.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise sur la base de la fonction rénale ou hépatique.

Population pédiatrique, 0 à < 4 ans

La sécurité et l'efficacité de BAQSIMI chez les nourrissons et les enfants âgés de 0 à < 4 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie nasale uniquement. Le glucagon en poudre nasale s'administre dans une seule narine. Le glucagon est absorbé passivement à travers la muqueuse nasale. Il n'est pas nécessaire d'inhaler ni d'inspirer profondément après l'administration.

04 BESOIN MEDICAL

L'hypoglycémie est l'une des complications aiguës les plus graves de la prise en charge du diabète, avec 3 seuils identifiés :

- une glycémie ≤ 70 mg/dL correspond à une alerte clinique ou une valeur seuil à partir de laquelle des mesures correctrices doivent être mises en place en raison de la baisse continue de la glycémie le cas échéant²,
- une glycémie < 54 mg/dL correspond à une valeur seuil à partir de laquelle apparaissent les symptômes neuro-glycopéniques (hypoglycémie cliniquement significative) avec une nécessité d'intervention immédiate en vue de traiter l'hypoglycémie,
- l'hypoglycémie sévère est associée à la survenue de troubles cognitifs (y compris le coma et les convulsions) nécessitant l'assistance d'un tiers afin d'assurer la mise en œuvre d'actions correctrices^{2,3,4}.

Les symptômes de l'hypoglycémie correspondent essentiellement aux manifestations de deux types de réponses physiologiques :

- les symptômes neurogènes causés par l'activité du système nerveux autonome adrénergique et cholinergique du type tremblements, anxiété, palpitations, transpiration, faim,
- les symptômes neuro-glycopéniques causés par le manque de glucose cérébral entraînant des déficits cognitifs, changements de comportement, troubles psychomoteurs, convulsions et coma.

D'autres symptômes non spécifiques sont fréquemment observés lors d'une hypoglycémie sévère comme les nausées et les maux de tête³.

Trois facteurs prédictifs de survenue d'hypoglycémie ont été identifiés comme facteurs majeurs^{5,6,7,8} :

- les antécédents d'épisodes hypoglycémiques au cours des 12 derniers mois,
- le schéma insulinaire avec plus de deux injections d'insuline par jour ou par pompe,
- une durée d'insulinothérapie > 10 ans.

L'hypoglycémie sévère peut avoir des conséquences cliniques graves à court et à long terme pour les patients ayant un diabète comme :

- une altération de la reconnaissance d'une hypoglycémie suite à des événements répétés⁹,
- des troubles cognitifs comme des difficultés de concentration, confusion, incoordination, somnolence, changements de comportement¹⁰ pouvant évoluer jusqu'à une accélération du déclin cognitif voire de démence¹¹,

² Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:178-192.

³ International Hypoglycaemia study group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1583–1591 | DOI: 10.2337/dc15-0279

⁴ American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S61–S70 | <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>

⁵ U. K. Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-1147

⁶ Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R et al. Hypoglycemia among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep*. 2018 Jun 21; 18(8): 53.

⁷ Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B et al. Frequency and Risk Factors of Severe Hypoglycaemia in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Survey. *Diabet Med*. 2006 Jul;23(7):750-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01880.x.

⁸ Henderson JN, Allen KV, Frier BM. Hypoglycaemia in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Frequency, Symptoms and Impaired Awareness. *Diabet Med*. 2003 Dec;20(12):1016-21. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.01072.

⁹ Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia*. 1994;37(12):1265-1276.

¹⁰ Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-3176.

¹¹ Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, dementia, and hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):73-76.

- des convulsions et la perte de connaissance pouvant entraîner des chutes, des fractures ou des accidents de véhicules^{12,13},
- des troubles cardiaques comme les arythmies pouvant entraîner des décès^{14,15}.

Plus le patient reste longtemps en hypoglycémie sévère, plus les séquelles cliniques sont graves. Malgré les dernières avancées thérapeutiques, les hypoglycémies sévères affectent la qualité de vie des patients et de leur entourage^{2,16,17,18,19,20,21,22,23}. Selon les contributions des associations L'Aide aux jeunes diabétiques et de la Fédération Française des Diabétiques, leur impact sur la qualité de vie est très significatif en lien avec une angoisse de la récurrence et le maintien inadéquat de la glycémie à un niveau plus élevé pour échapper à ce risque.

Prise en charge

L'hypoglycémie est considérée comme sévère lorsque l'intervention d'une tierce personne est nécessaire pour la corriger (resucrage oral par l'entourage, injection de glucagon ou de glucose)²⁴. Le diagnostic d'hypoglycémie évoqué sur des signes cliniques repose sur la mesure de la glycémie. Le dosage de la glycémie sur sang veineux au laboratoire est la méthode de référence. L'hypoglycémie sévère aux conséquences potentiellement vitales requiert une prise en charge en urgence. L'objectif majeur de la prise en charge d'une hypoglycémie sévère est de restaurer rapidement la glycémie à un niveau physiologique (euglycémie).

Les recommandations internationales (ADA⁴, AACE²⁵) et celles spécialisées en pédiatrie (ISPAD²) préconisent l'administration de glucagon pour la prise en charge d'une hypoglycémie sévère pour les patients avec un diabète en cas de perte de connaissance ou en cas d'incapacité d'ingérer du glucose par voie orale. En l'absence de trouble de la conscience, le patient peut ingérer, seul ou avec une aide, n'importe quel sucre à index glycémique rapide suivi d'un aliment à index glycémique plus lent pour limiter l'effet rebond qui suit une hausse rapide de la glycémie et une nouvelle hypoglycémie retardée. En cas de troubles de la conscience ou d'agitation rendant difficile ou dangereuse toute prise alimentaire de glucides, le patient doit recevoir selon les cas du glucagon (en ambulatoire) ou du glucose par voie parentérale (en milieu hospitalier). Le glucagon peut être administré par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) par l'entourage du patient diabétique à la condition qu'il ait été formé. Le réveil souvent immédiat, complet, permet l'apport ultérieur de glucides par voie orale.

Le délai d'action du glucagon par voie injectable est de 10 à 15 minutes. Le mécanisme d'action du glucagon repose sur une augmentation de la glycémie en activant les récepteurs hépatiques du glucagon et en stimulant ainsi la dégradation du glycogène à l'origine de la libération du glucose par

¹² Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711-722.

¹³ Weinstock RS, Xing D, Maahs DM et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3411-3419.

¹⁴ Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, et al. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol*. 2015;52(5):889-895.

¹⁵ Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E et al. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(5):655-662.

¹⁶ Johnson SR, Cooper MN, Davis EA et al. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med*. 2013;30:1126-1131.

¹⁷ Jørgensen HV, Pedersen-Bjergaard U, Rasmussen AK et al. The impact of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26 (4) (2003), pp. 1106-1109

¹⁸ Nordfeldt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:83-91

¹⁹ Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:121-129.

²⁰ Nefs G, Pouwer F, Holt RI et al. Correlates and outcomes of worries about hypoglycemia in family members of adults with diabetes: The second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN2) study. *J Psychosom Res*. 2016;89:69-77.

²¹ Fidler C, Christensen TE, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality of life, and impact on costs. *J Med Econ*. 2011;14(5):646-655.

²² Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J. The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in Type 2 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2012;29(3):293-302.

²³ Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: An overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs AU - Fidler, Carrie. *Journal of Medical Economics*. 2011;14(5):646-655.

²⁴ J. Bessereau, L. Jacquin, R. Toesca, P. Michelet. Hypoglycémies. Urgences 2011.

²⁵ American Association of Clinical Endocrinologists

le foie²⁶. L'efficacité du glucagon dépend des réserves hépatiques en glycogène. Il est donc peu efficace et non indiqué dans les situations d'hyperinsulinisme (jeûne, hypoglycémie prolongée, prise d'antidiabétiques oraux insulinosécréteurs).

L'administration de glucagon assure un retour de la glycémie dans l'intervalle normal permettant la reprise de connaissance en cas de coma, ou la restauration suffisante des fonctions cognitives permettant la consommation de carbohydrates par voie orale de manière autonome par le patient.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles à base de glucagon (GLUCAGEN et GLUCAGEN KIT) qui s'administrent par voie injectable (IM, SC). En effet, il persiste un besoin médical relayé par les professionnels de santé (avis d'expert) et les associations de patients de disposer de médicament efficace et bien toléré qui améliore l'adhésion au traitement, d'importance majeure dans cette situation d'urgence.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète : il s'agit des autres spécialités à base de glucagon mais sous forme injectable.

En cas de troubles de la conscience ou d'agitation rendant difficile ou dangereuse toute prise alimentaire de glucose, le patient doit recevoir selon les cas du glucagon ou du glucose par voie parentérale (en milieu hospitalier). Le glucagon peut être administré par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) par l'entourage du patient diabétique à la condition qu'il ait été formé. Le réveil souvent immédiat, complet, permet l'apport ultérieur de glucides par voie orale.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
GLUCAGEN KIT 1 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré remplie (chlorhydrate de glucagon humain biogénétique) <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement des hypoglycémies sévères qui peuvent survenir chez les diabétiques insulinotraités.	Date du RI 16/09/2015	Important	NA	Oui
GLUCAGEN 1 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon en verre - 1 flacon en verre de 1 ml (chlorhydrate de glucagon humain biogénétique) <i>Novo Nordisk</i>						

* Classe pharmacothérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

²⁶ Fonjallaz P, Loumaye E. Glucagon rDNA origin (GlucaGen) and recombinant LH: (no. 12 in a series of articles to promote a better understanding of the use of genetic engineering). J Biotechnol. 2000.79(2):185-189.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé d'indication superposable.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non, la réflexion sur les conditions d'accès est toujours en cours	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	AMM
Belgique	Non, une demande devrait être soumise avant la fin de l'année 2021	-
Espagne	En cours	Enfants avec un diabète de type 1
Italie	En cours	AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) repose sur 3 études cliniques de phase III réalisées chez des patients ayant un diabète de type 1 ou de type 2 selon l'étude :

- Une étude IGBC²⁷, de non-infériorité, contrôlée, randomisée, ouverte réalisée chez 88 patients **adultes** ayant un diabète de type 1 ou 2, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la sécurité de 3 mg de glucagon administré par voie nasale par rapport à 1 mg de glucagon administré par voie intra-musculaire dans la prise en charge d'hypoglycémie induite par insuline chez des patients adultes avec un diabète de type 1.
- Une étude IGBB²⁸, multicentrique, contrôlée, randomisée réalisée chez 48 **enfants et adolescents avec un diabète de type 1** dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de glucagon administré par voie nasale par rapport à du glucagon administré par voie intra musculaire.
- Une étude IGBI, de non-infériorité, contrôlée, randomisée, ouverte, réalisée chez 69 patients dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la sécurité de 3 mg de glucagon administré par voie nasale par rapport à 1 mg de glucagon administré par voie intra musculaire dans la prise en charge d'hypoglycémie induite par insuline chez des patients **adultes avec un diabète de type 1**.

Le laboratoire a de plus déposé :

²⁷ Michael R. Rickels, Katrina J. Ruedy, Nicole C. Foster et al. Intranasal Glucagon for Treatment of Insulin-Induced Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Noninferiority Study. Diabetes Care. 2016 Feb;39(2):264-70. doi: 10.2337/dc15-1498. Epub 2015 Dec 17.

²⁸ Suico JG, Hovelmann U, Zhang S et al. Glucagon Administration by Nasal and Intramuscular Routes in Adults With Type 1 Diabetes During Insulin Induced Hypoglycaemia: A Randomised, Open-Label, Crossover Study Diabetes Ther (2020) 11:1591–1603 7

- les résultats de l'étude IGBE, monocentrique, ouverte, réalisée chez 54 volontaires sains et dont l'objectif principal était de démontrer l'impact du rhume et de l'utilisation de décongestionnant nasal sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de 3 mg glucagon nasal.
- les résultats de 2 études observationnelles dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du glucagon nasal dans la prise en charge d'événements hypoglycémiques en conditions réelles d'utilisation décrites au paragraphe « 07.4 données d'utilisation » :
 - o Une étude B001 chez des **enfants ayant un diabète de type 1**,
 - o Une étude B002 chez des patients **adultes ayant un diabète de type 1**.

Les études de simulation AMG111 et IGBM réalisées sur des mannequins ne seront pas détaillées dans le présent avis, n'ayant pas un niveau de preuve suffisant.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude IGBC de non-infériorité du glucagon nasal versus glucagon IM chez l'adulte diabétique de type 1 ou de type 2

Référence	Etude IGBC27
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01994746
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité (non-infériorité) et la sécurité de 3 mg de glucagon administré par voie nasale par rapport à 1 mg de glucagon administré par voie intra-musculaire dans la prise en charge d'hypoglycémie induite par insuline chez des patients adultes avec un diabète de type 1 ou de type 2.
Type de l'étude	Étude de phase III de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, ouverte, en cross-over, versus glucagon par voie intra-musculaire, stratifiée par centres
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 19 décembre 2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10 juin 2015 Etude conduite dans 8 centres aux Etats Unis
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients avec un diabète de type 1 traités par insuline quotidiennement depuis ≥ 2 ans ou patients avec un diabète de type 2 traités par plusieurs doses d'insuline quotidiennement depuis ≥ 2 ans, - Adultes âgés de 18 à 64 ans, - Indice de masse corporelle compris entre 20 kg/m² et 35 kg/m² et un poids ≥ 50 kg.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au glucagon ou historique de réaction sévère, - Pathologie cardiovasculaire, hépatique, gastrointestinale ou rénale, - Pathologie potentialisant les effets indésirables ou prédisposant à ceux-ci, - Phéochromocytome ou insulinome, - Épisode d'hypoglycémie sévère dans le mois précédent l'inclusion, - Utilisation de bêta-bloquants, indométhacine, warfarine, ou anticholinergique, - Antécédent d'épilepsie ou convulsions, - Consommation ≥ 3 verres d'alcool par jour.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>The diagram illustrates the study timeline. It begins with a 'Période de sélection des patients' from 'Jour -28 à -1'. At 'Jour 0', 'Randomisation' occurs at 'Visite 1'. A 'Période de wash-out' of '≥ 7 jours et ≤ 28 jours' follows. Two cohorts are then defined: Cohort A receives 'glucagon nasal' at 'Visite 1' and 'glucagon intramusculaire' at 'Visite 2'; Cohort B receives 'glucagon intramusculaire' at 'Visite 1' and 'glucagon nasal' at 'Visite 2'.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p>Groupe A : AMG504-1 30 mg contenant 3 mg de glucagon en intra nasal à la visite 1 puis GLUCAGEN KYPOKIT, 1 mg de glucagon en intra musculaire à la visite 2.</p> <p>Groupe B : GLUCAGEN HYPOKIT, 1 mg de glucagon en intra musculaire à la visite 1 puis AMG504-1 30 mg contenant 3 mg de glucagon en intra nasal à la visite 2.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Pourcentage de patients atteignant un ou les deux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - glycémie ≥ 70 mg/dL dans les 30 minutes après l'administration du glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie, - augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir²⁹ dans les 30 minutes après l'administration du glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie. <p>L'analyse a été faite dans la population per protocole.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Analyse de sensibilité du critère de jugement principal 2- Analyse du critère de jugement principal des patients avec un diabète de type 1 et des patients avec un diabète de type 2 3- Délai entre l'administration du traitement et l'atteinte du critère de jugement principal 4- Pharmacocinétique du glucagon 5- Pharmacodynamie du glucose 6- Suivi de la tolérance
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur l'atteinte du critère de jugement principal. La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 75 patients adultes avec un diabète de type 1 afin d'évaluer la non-infériorité du glucagon administré par voie nasale par rapport à la voie intra musculaire avec une marge de non-infériorité de 10% (valeur absolue) sur la base des paramètres suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - puissance de 80%, - taux de réponse de 95% avec les deux traitements, - risque alpha unilatéral de 0,025, - corrélation inexistante entre les deux groupes. <p>Il a également été inclus 7 patients ayant un diabète de type 2.</p> <p>Aucun ajustement de la taille de l'échantillon n'a été effectué pour tenir compte d'une éventuelle perte de suivi, car les participants perdus de vue ou les abandons étaient remplacés.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal</p> <p>L'analyse principale a porté sur la cohorte de patients avec un diabète de type 1 ayant réalisé les 2 visites sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>lorsqu'une intervention permettant l'augmentation de la glycémie a été effectuée avant ou dans les 10 minutes suivant l'administration du glucagon.</u> Dans ce cas, la visite a pu être réitérée conformément au protocole ou le participant a été remplacé, - <u>lorsque le nadir de la glycémie était >70 mg/dL à au moins une des deux visites.</u> <p>Les résultats de ces patients n'ont pas été inclus dans les analyses d'efficacité mais ont été pris en compte dans l'analyse de la tolérance</p>

²⁹ Le nadir est défini comme la valeur de glycémie la plus basse au moment ou dans les 10 minutes après l'administration de glucagon.

Le pourcentage d'atteinte du critère de jugement principal dans chaque groupe de traitement ainsi que leur différence (glucagon intramusculaire – glucagon nasal) ont été calculés. Un intervalle de confiance unilatéral à 97,5% a été obtenu à partir de la moyenne des différences appariées en termes d'atteinte du critère de jugement principal (schéma cross-over).

La non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle unilatéral à 97,5 % était < 10 %.

Analyse des critères de jugement secondaires exploratoires (aucune méthode de gestion de l'inflation du risque alpha n'a été réalisée)

1- Analyse de sensibilité du critère principal

Dans le cadre de l'analyse de sensibilité, le résultat principal a été évalué en comparant la limite supérieure d'un intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % en termes de différence de pourcentage d'atteinte du critère de jugement principal obtenue à partir d'un modèle de régression de Poisson utilisant le résultat primaire binaire et en tenant compte de la corrélation due au schéma cross-over qui utilise une équation d'estimation généralisée.

Ce modèle a inclus les facteurs d'ajustement suivants : la glycémie au nadir et la période de traitement (1^{er} traitement (jour 0) ; 2^{ème} traitement (jour 7 à 28)).

Pour cette analyse une augmentation de la glycémie de 20 mg/dL ou plus mais sans atteindre 70 mg/dL dans les 30 minutes n'était pas considérée comme un succès.

L'analyse principale a été répétée dans les sous-groupes de patients suivants :

- nadir de glycémie <60 mg/dL aux deux visites,
- nadir de glycémie <50 mg/dL aux deux visites,
- nadir à 5 mg/dL près aux deux visites,
- aucune valeur manquante de glycémie à t=0, 5, 10, 15, 20, 25 et 30 minutes.

L'analyse principale a également été répétée sur le critère relatif à la glycémie ≥ 70 mg/dL dans les 30 minutes après l'administration de glucagon.

2- Analyse combinée des cohortes de patients avec un diabète de type 1 ou de type 2

L'analyse principale a été répétée sur une cohorte comprenant les patients avec un diabète de type 1 ou de type 2 selon la même méthodologie que celle de l'analyse principale.

3- Analyse du délai entre l'administration du traitement et l'atteinte du critère de jugement principal

Le temps entre l'administration du glucagon et l'atteinte d'une valeur de glycémie ≥ 70mg/dL ou une augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL à partir du nadir a été représenté par une courbe de Kaplan-Meier.

Si un patient avait reçu un traitement d'intervention supplémentaire pour augmenter sa glycémie avant d'atteindre une glycémie ≥ 70mg/dL ou une augmentation de la glycémie ≥ 20mg/dL depuis le nadir, les points de temps restants étaient considérés comme des non-événements.

4- Analyse de la pharmacocinétique (PK) en utilisant :

- les concentrations « brutes » de glucagon,
- les concentrations de glucagon ajustées à la moyenne des concentrations à la fin de la perfusion d'insuline/avant l'administration du glucagon (=valeur de référence).

5- Analyse de la pharmacodynamie (PD) en utilisant :

- les concentrations « brutes » de glucose,
- les concentrations de glucose ajustées à la moyenne des concentrations une heure et 5 minutes avant l'administration de glucagon (=valeur de référence).

6- Analyse de tolérance

Les symptômes nasaux et non nasaux ont été étudiés à l'aide du questionnaire du score nasal/non nasal^{30,31,32}.

Données manquantes

Les mesures réalisées en dehors des intervalles de temps pré-définis (par exemple prise avant ou après le temps milieu entre 2 mesures planifiées consécutives) ont été incluses dans l'analyse principale.

Pour l'analyse principale, les mesures de glycémie manquantes (c'est-à-dire l'absence de mesure en laboratoire central ou du site investigateur) 30 minutes avant le point de contrôle ont été imputés par interpolation linéaire.

Les mesures de glycémie faites plus de 35 minutes après l'administration du glucagon ont été considérées comme manquantes.

Les valeurs manquantes de glycémie ont été imputées selon la méthode de Rubin basée sur les mesures de glucose disponibles. Il s'agit d'une méthode statistique utilisée pour estimer chaque donnée manquante sur la base des mesures de la glycémie disponibles pour le même participant à d'autres points de contrôle. De multiples valeurs plausibles sont imputées pour chaque donnée manquante afin de quantifier la marge d'erreur statistique augmentée en raison des données manquantes.

Populations d'analyse

Population d'analyse principale : tous les patients avec un diabète de type 1 randomisés, ayant reçu une dose de glucagon nasal et de glucagon intra musculaire et présentant des concentrations de glucagon et de glucose évaluables

Population de tolérance : tous les patients avec un diabète de type 1 ou de type 2 randomisés ayant reçu au moins une dose de glucagon nasal

Population d'analyse principale combinée : tous les patients avec un diabète de type 1 ou de type 2 randomisés, ayant reçu une dose de glucagon nasal et de glucagon intra musculaire et présentant des concentrations de glucagon et de glucose évaluables

Population per protocole : tous les patients répondant aux critères suivants : inclusion des valeurs de glycémie uniquement dans l'intervalle de temps pré-définis, suppression des observations pour lesquelles l'insuline a été arrêtée avant d'atteindre une glycémie <60 mg/dL lors d'une ou des deux visites, des observations sans valeur de glycémie à 30 minutes lors d'une ou des deux visites.

Principaux amendements au protocole

- augmentation de la taille de l'échantillon suite à la modification de la marge de non-infériorité (de 15% à 10%) à la demande de la FDA,
- modification du critère principal pour ajouter l'augmentation de la glycémie >20 mg/dL car une récupération suffisante des signes cliniques d'hypoglycémie peut se produire à des glycémies <70 mg/dL,
- clarifications du protocole : ajout d'un plan pré-spécifié pour le traitement des crises hypoglycémiques.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 88 patients ont été randomisés dans l'étude et 83 ont reçu un des traitements à l'étude (soit n=77 patients diabétiques de type 1 et n=6 patients diabétiques de type 2, dans la population de tolérance). Les sorties d'étude étaient liées à une erreur de sélection, un perdu de vue, une sur décision de l'investigateur et deux sur décision du patient, comme le montre la figure 1. Les populations d'analyse sont présentées dans le tableau 1.

³⁰ Ce questionnaire comprend 4 symptômes nasaux individuels (rhinorrhée, démangeaisons, éternuements et goutte à goutte postnasale) et 3 symptômes non nasaux individuels (démangeaisons des yeux, larmolement, et démangeaisons des oreilles ou du palais).

³¹ Simons FER, Prenner BM, Finn A Jr., for the Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(3):617-622.

³² Kim K, Sussman G, Hébert J, Lumry W, Lutsky B, Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(3):460-465.

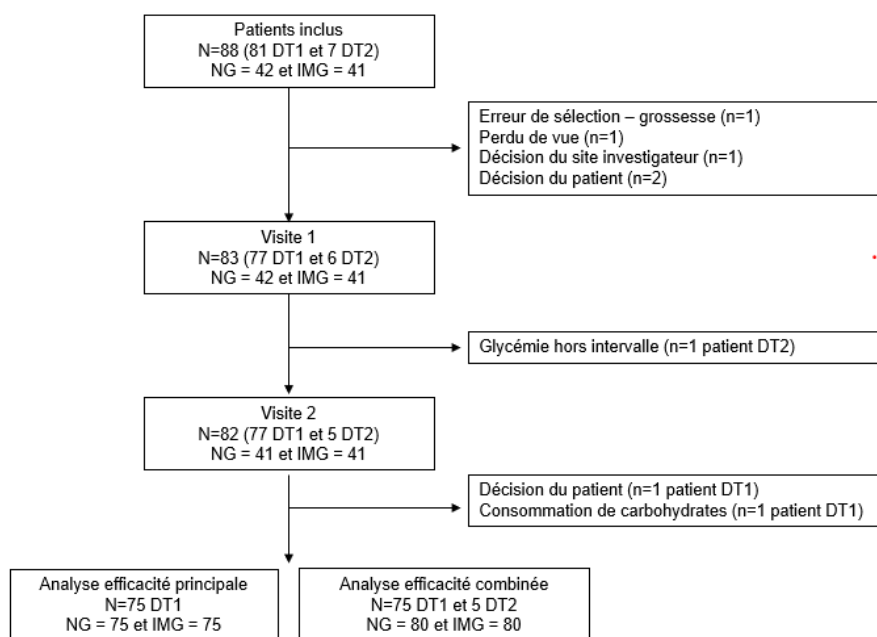


Figure 1 : Schéma de répartition des patients dans l'étude IGBC

Tableau 1 : Populations d'analyse dans l'étude IGBC

	Total	Diabète de type 1		Diabète de type 2	
		Glucagon nasal	Glucagon intra musculaire	Glucagon nasal	Glucagon intra musculaire
Cohorte de l'analyse de tolérance	83	77	76	6	6
Cohorte de l'analyse principale	75	75	75		
Cohorte de l'analyse principale combinée	80	75	75	5	5
Cohorte per protocole	63	63	63		

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Patients ayant un diabète de type 1 (n=77 patients ayant reçu au moins une dose de glucagon)

En moyenne, les patients étaient âgés de 32,9 ans (12,3) et avaient un diabète de type 1 depuis 18,1 ans (11,2). Dans 58 % des cas, il s'agissait de femmes (n=45). Au total, 74% des patients étaient traités par une administration continue d'insuline sous cutanée (pompe). La valeur moyenne de l'HbA1c à l'inclusion était de 8,3 % (1,8). La dose médiane d'insuline totale était de 0,58 UI/kg.

Patients ayant un diabète de type 2 (n=6 patients ayant reçu au moins une dose de glucagon)

En moyenne, les patients étaient âgés de 47,8 ans (14,7) et avaient un diabète de type 2 depuis 18,8ans (7,8). Dans 67% des cas, il s'agissait de femmes (n=4). Au total, 83 % des patients étaient traités par injections multiples quotidiennes d'insuline. La valeur moyenne de l'HbA1c à l'inclusion était de 8,0 % (0,8). La dose médiane d'insuline totale était de 0,81 UI/kg.

Les caractéristiques des patients ayant un diabète de type 1 et de type 2, inclus dans l'étude IGBC sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IGBC

	Patients avec un diabète de type 1 (n=77)	Patients avec un diabète de type 2 (n=6)
Age moyen (écart-type)	32,9 (12,3)	47,8 (14,7)
Sexe féminin, n (%)	45 (58%)	4 (67%)
Ancienneté moyenne du diagnostic de diabète	18,1 (11,2)	18,8 (7,8)
Modalité d'administration de l'insuline, n (%)		
Pompe à insuline	57 (74%)	1 (17%)
Injections multiples d'insuline quotidienne	20 (26%)	5 (83%)
Posologie journalière médiane d'insuline (25^{ème} ; 75^{ème} percentile) en UI/kg	0,58 (0,46 ; 0,68)	0,81 (0,57 ; 1,22)
Date de la dernière hypoglycémie sévère, n (%)		
Aucun	46 (60%)	4 (67%)
31 à 90 jours	4 (5%)	1 (17%)
91 à 180 jours	0	0
181 à 365 jours	2 (3%)	0
> 365 jours	25 (32%)	1 (17%)
HbA1c moyenne (écart-type)	8,3 (1,8)	8,0 (0,8)
Perception des hypoglycémies, n (%)		
Perception réduite de l'hypoglycémie	10 (13%)	1 (17%)
Perception intermédiaire de l'hypoglycémie	10 (13%)	2 (33%)
Perception adéquate de l'hypoglycémie	57 (74%)	3 (50%)

► Critère de jugement principal évalué par l'investigateur

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients atteignant un ou les deux critères suivants :

- glycémie \geq 70 mg/dL dans les 30 minutes après l'administration du glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie,
- augmentation de la glycémie \geq 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie.

L'analyse principale a porté sur la cohorte de patients avec un diabète de type 1 ayant réalisé les 2 visites, ce qui correspond à un sous-groupe de l'étude (n=77/82).

Le pourcentage de patients atteignant l'objectif principal a été de 98,7 % (74 patients) dans le groupe glucagon nasal et de 100 % (75 patients) dans le groupe glucagon intra musculaire, soit une différence entre les deux groupes de traitement sans ajustement de 1,3 % avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % égal à 4,0%.

La non-infériorité a été démontrée dans ce sous-groupe car la limite supérieure de l'intervalle unilatéral à 97,5% était < 10 % sur cette population (Tableau 3).

Après ajustement sur la période de traitement et sur la valeur de la glycémie précédant immédiatement l'administration de glucagon, la différence de pourcentage d'atteinte du critère de jugement principal a été de 1,5 % avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % égal à 4,3 %.

Tableau 3 : Résultats du critère de jugement principal de l'étude IGBC

	Glucagon nasal N = 75	Glucagon intra musculaire N = 75
Patients atteignant le critère de jugement principal	74	75
Pourcentage de patients atteignant le critère de jugement principal	0,987	1,000
Critères d'atteinte du jugement principal		
Glycémie \geq 70 mg/dL dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon	72 (97%)	74 (99%)
	74 (100%)	75 (100%)

	Glucagon nasal N = 75	Glucagon intra musculaire N = 75
Augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon Deux critères atteints	72 (97%)	74 (99%)
Différence de pourcentages de patients atteignant le critère de jugement principal entre les voies d'administration du glucagon		
Différence non ajustée (intervalle de confiance à 97,5% unilatéral) ^a	0,013 (0,04)	
Différence ajustée (intervalle de confiance à 97,5% unilatéral) ^b	0,015 (0,043)	

^a Intervalle de confiance de la moyenne des différences appariées d'atteinte du critère de jugement principal entre les traitements ; marge de non-infériorité = 10%

^b Différence et intervalle de confiance unilatéral d'un modèle de régression de Poisson ajustés en fonction de la période de traitement et de la valeur de la glycémie avant l'administration du glucagon

Les résultats obtenus lors de l'analyse dans la population per protocole ont été concordants.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les critères de jugements secondaires exploratoires de l'étude IGBC sont présentés à titre indicatif. L'analyse de sensibilité, ainsi que l'analyse du critère de jugement principal prenant en compte les patients avec un diabète de type 1 et les patients avec un diabète de type 2 ont été concordants avec les résultats sur le critère de jugement principal portant uniquement sur les patients diabétiques de type 1 présenté plus haut.

Le délai moyen entre l'administration du traitement et l'atteinte du critère de jugement principal a été de 16,2 minutes avec le glucagon nasal versus 12,2 minutes avec le glucagon intra musculaire.

Concernant les paramètres de pharmacocinétiques, après l'administration de 3 mg de glucagon par voie nasale, un T_{max} médian = 19,8 minutes (min : 10,2 ; max : 90) avec une C_{max} moyenne = 3 155,32pg/mL (62,26) ont été observés contre 15 minutes (min : 4,8 ; max : 60) après l'administration d'1mg de glucagon par voie intra musculaire avec une C_{max} moyenne = 672,01pg/mL (47,43). La figure 2 ci-dessous présente l'évolution de la concentration moyenne du glucagon au cours du temps.

L'aire sous la courbe évaluant l'exposition au glucagon a été 30% plus faible après l'administration par voie nasale par rapport à la voie intra musculaire.

La demi-vie plasmatique médiane du glucagon a été de 25,8 minutes (min : 13,2 ; max : 133,2) par voie nasale et de 34,8 minutes (min : 9,6 ; max : 118,8) par voie intramusculaire.

L'absorption semble être retardée avec l'administration nasale.

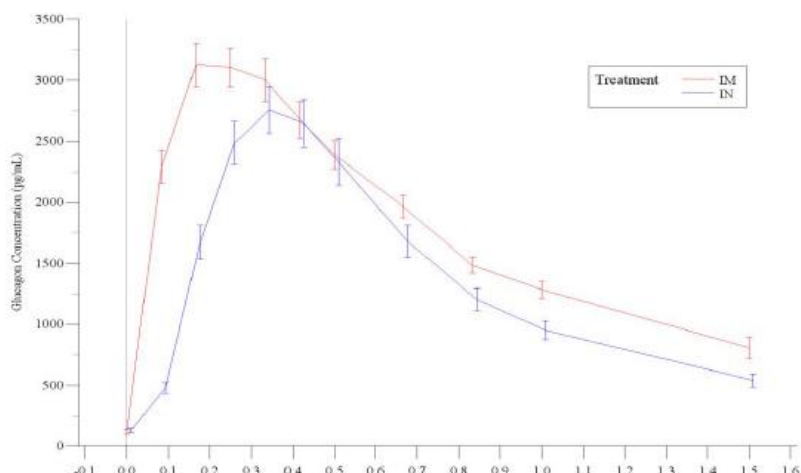


Figure 2 : Evolution de la concentration moyenne du glucagon – Etude IGBC

Concernant la pharmacodynamie, le T_{max} médian a été égal à 90 minutes pour les deux voies d'administration avec une C_{max} moyenne plus faible par la voie nasale (163,23 mg/dL (29,44) versus 179,64mg/dL (25,35)). Une glycémie supérieure à 70mg/dL a été atteinte pour les deux voies d'administration du glucagon à t=+15minutes, comme présenté à la figure 3.

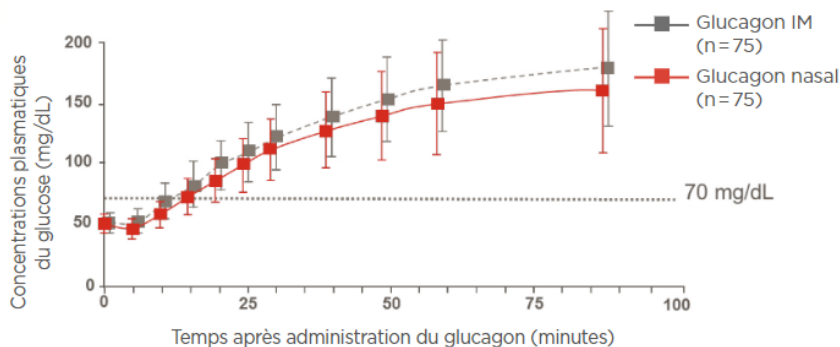


Figure 3 : Evolution de la glycémie moyenne – Etude IGBC

7.1.2 Etude IGBI de non-infériorité du glucagon nasal versus glucagon IM chez l'adulte diabétique de type 1

Référence	Etude IGBI ²⁸
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03339453
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité (non-infériorité) et la sécurité de 3 mg de glucagon administré par voie nasale par rapport à 1 mg de glucagon administré par voie intra musculaire dans la prise en charge d'hypoglycémie induite par insuline chez des patients adultes avec un diabète de type 1.
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, ouverte selon un schéma en cross-over, non stratifiée chez des patients adultes avec un diabète de type 1.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 14 novembre 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17 décembre 2017 Etude conduite dans 2 centres en Allemagne
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients avec un diabète de type 1 traités quotidiennement par insuline depuis \geq 2 ans, - adultes entre 18 et 64 ans, - indice de masse corporelle compris entre 18,5 et 35 kg/m² et un poids \geq 50 kg, - dose d'insuline journalière \leq1,5 unités/kilogramme, - HbA1C \leq 10 %.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité au glucagon ou historique de réaction sévère (angioedème), - pathologie cardiovasculaire, hépatique, gastrointestinale ou rénale, - antécédent d'insulinome, d'épilepsie ou de convulsion, - épisode d'hypoglycémie sévère dans le mois précédent l'inclusion dans l'étude, - utilisation de bêta-bloquants, indométhacine, warfarine ou anti-cholinergiques, - antécédent d'alcoolisme ou de consommation de drogues.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le schéma illustre le protocole de l'étude. Il commence par la sélection des patients DT1 jusqu'à 28 jours avant la randomisation. À la randomisation, les patients sont répartis en deux groupes. Le premier groupe (bleu) reçoit un glucagon nasal 3 mg à la Visite 1, suivi d'un glucagon IM 1 mg. Le deuxième groupe (rouge) reçoit un glucagon IM 1 mg à la Visite 1, suivi d'un glucagon nasal 3 mg. Les deux groupes passent par une phase de 'Wash out' de 1 à 7 jours. À la Visite 2, les rôles sont inversés : le premier groupe reçoit un glucagon IM 1 mg, et le deuxième groupe reçoit un glucagon nasal 3 mg. L'étude se termine par un suivi de 28 ± 2 jours après la dernière dose.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe 1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - une dose unique de LY900018, 30 mg contenant 3 mg de glucagon, par voie intranasale, puis une dose unique de GLUCAGEN kit 1mg, glucagon en intramusculaire <p><u>Groupe 2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - une dose unique de GLUCAGEN Hypokit, 1 mg, glucagon intramusculaire, puis une dose unique de LY900018 30 mg contenant 3 mg de glucagon par voie intranasale
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>Pourcentage de patients atteignant un ou les deux critères suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - glycémie ≥ 70 mg/dL dans les 30 minutes après l'administration de glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie ; - augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir³³ dans les 30 minutes après l'administration de glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie. <p>L'analyse a été menée sur la population per protocole.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse de sensibilité du critère de jugement principal - Délai entre l'administration du traitement et l'atteinte du critère de jugement principal - Pharmacocinétique du glucagon - Pharmacodynamie du glucose - Suivi de la tolérance
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur l'atteinte du critère de jugement principal. La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 66 patients adultes ayant un diabète de type 1 avec des données valides pour les deux visites, afin d'analyser la non-infériorité du glucagon nasal par rapport au glucagon intra musculaire avec une marge de non-infériorité de 10%³⁴ sur la base des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - puissance de 90%, - taux de réponse de 98% pour les deux traitements, - risque alpha bilatéral de 0,05, - corrélation intra-patient nulle entre les 2 visites. <p>En estimant un taux de sortie d'étude de 5 %, l'inclusion de 70 patients avec une cible d'au moins 66 patients avec des données exploitables a été considérée.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Le pourcentage d'atteinte du critère de jugement principal dans chaque groupe de traitement ainsi que leur différence ont été calculées. Un intervalle de confiance bilatéral à 95% pour les données appariées a été calculé.</p>

³³ Le nadir est défini comme la valeur de glycémie la plus basse au moment ou dans les 10 minutes après l'administration de glucagon.

³⁴ Harris et al. 2001, Mehr et al.2007, Sicherer et al. 2000

L'analyse principale a porté sur tous les patients avec un diabète de type 1 ayant réalisé les deux visites et obtenu des données exploitables pour les deux visites, soit une population ITT modifiée. Les patients avec un nadir de glycémie > 70 mg/dL à t = + 10 min après l'administration de glucagon à au moins une des deux visites ont été considérés comme non évaluables et donc exclus de l'analyse. Si une mesure de glycémie a été manquante, la concentration de glucose la plus proche de ce point de contrôle a été utilisée.

Analyses secondaires

1. Analyses de sensibilité du critère principal

Dans le cadre de l'analyse de sensibilité, la différence des pourcentages d'atteinte du critère de jugement principal dans les 2 groupes de traitement et son intervalle de confiance bilatéral à 95 % ont été estimés à l'aide d'un modèle de Poisson ajusté sur la glycémie au nadir et la période de traitement.

La réponse glycémique a été évaluée pour les patients de la population d'analyse principale avec un nadir de glycémie < 50 mg/dL ainsi que les patients randomisés. L'analyse a été réalisée sur les critères suivants selon une méthode identique à celle de l'analyse principale :

- glycémie \geq 70 mg/dL dans les 30 minutes après l'administration du glucagon,
- augmentation de la glycémie \geq 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon,
- glycémie \geq 70 mg/dL OU augmentation de la glycémie \geq 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon,
- glycémie \geq 70 mg/dL ET augmentation de la glycémie \geq 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon.

2. Le délai entre l'administration du glucagon et l'atteinte du critère de jugement (atteinte d'une valeur de glycémie 70 mg/dL ou une augmentation de la glycémie \geq 20 mg/dL à partir du nadir a été représenté par une courbe de Kaplan-Meier) : dans le cas où les deux critères étaient atteints, celui atteint le plus précocement a été utilisé pour l'analyse.

Si un patient avait reçu un traitement d'intervention supplémentaire pour augmenter sa glycémie avant la mesure du critère de jugement principal, ce dernier a été censuré au temps d'administration de l'intervention de secours (censure à droite).

3. Les analyses de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont été réalisées chez tous les patients ayant reçu au moins une dose de glucagon nasal et ayant des données évaluables.

4. Suivi de la tolérance

Les symptômes nasaux et non nasaux ont été évalués à l'aide du questionnaire du score nasal/non nasal^{31,32}.

Principaux amendements au protocole

- Ajout d'un critère d'exclusion : patient avec des troubles psychiatriques stables.
- Clarification de la section relative aux procédures en cas de réponse insuffisante après l'administration du glucagon : utilisation de l'accès veineux continu pour permettre l'administration immédiate de glucose aux patients si nécessaire ;
- Clarification de la section relative aux événements indésirables : documentation de tous les événements et pas seulement ceux avec un lien avec le traitement de l'étude ou les événements indésirables graves/médicalement importants. Le suivi de chaque événement indésirable ne devrait pas être interrompu même si des explications cohérentes ont été apportées.
- Clarifications sur les seuils de mesure de sécurité de la glycémie.

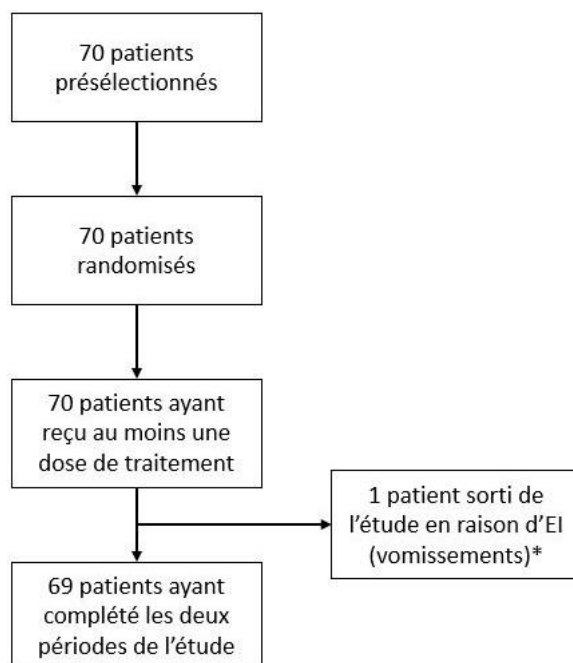
Déviations majeures au protocole

Une déviation majeure au protocole a été rapportée concernant des échantillons manquants de la glycémie et de la pharmacocinétique avant l'administration du glucagon au cours de la période 1 pour un patient. Ces échantillons n'ont pas été collectés à cause de problèmes liés à une canule. Le patient a été exclu de l'analyse de la pharmacocinétique mais l'échantillon de glycémie manquant a été imputé pour l'analyse du critère de jugement principal d'efficacité.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 70 patients ont été randomisés dans l'étude, et 69 l'ont terminé (cf figure 4). Un patient a arrêté précocement l'étude à cause de vomissements (événement indésirable) et trois patients dont le nadir de la glycémie était ≥ 70 mg/dL à une visite ont été exclus de l'analyse principale d'efficacité.



Source : table IGBI.6.2, CSR IGB, p. 25

* : un patient a arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable (EI). Cet EI est détaillé dans la section 11.1 du CSR, p. 62

Figure 4 Schéma de l'étude IGBI

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 4. En moyenne, les patients étaient âgés de 41,7ans ($\pm 12,7$) et avaient un diabète de type 1 depuis 19,8 ans ($\pm 10,6$). Dans 61,4 %, il s'agissait d'hommes (n=43). La valeur moyenne de l'HbA1c à l'inclusion était de 7,3 % ($\pm 0,9$). La majorité des patients avait une perception adéquate de l'hypoglycémie (72,9 %). Les caractéristiques restaient homogènes entre les deux groupes.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IGBI

	Total N= 70
Age moyen en années (écart-type)	41,7 (12,7)
Sexe masculin, n (%)	43 (61,4%)
Poids moyen en kilogramme (écart-type)	78,79 (13,28)
Durée moyenne du diabète en année (écart-type)	19,8 (10,6)
HbA1c (%) moyenne (écart-type)	7,34 (0,87)
Perception des hypoglycémies, n (%)	
Perception adéquate de l'hypoglycémie	51 (72,9%)
Perception intermédiaire de l'hypoglycémie	8 (11,4%)
Perception réduite de l'hypoglycémie	11 (15,7%)

► Critère de jugement principal évalué par l'investigateur

L'ensemble des patients (100 %) dans chaque groupe avaient une élévation de la glycémie ≥ 70 mg/dL et/ou une élévation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir 30 minutes après l'administration de glucagon (Tableau 5). La non-infériorité du glucagon nasal a été atteinte dans cette population en ITT modifiée, car la limite supérieure de l'IC à 95 % était inférieure à la marge de non-infériorité de 10%. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Résultats du critère de jugement principal – étude IGBI

	Glucagon nasal N=66 ^a	Glucagon intra musculaire N=66 ^a
Participants atteignant le critère de jugement principal ^a	66	66
Pourcentage de patients atteignant le critère de jugement principal	100%	100%
Différence du pourcentage de patients atteignant le critère de jugement principal entre les voies d'administration du glucagon (Intervalle de confiance à 95%) ^{b,c}	0 (-1,5 ; 1,5)	
Critères d'atteinte du jugement principal		
Glycémie ≥ 70 mg/dL dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon	66 (100)	66 (100)
Augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon	66 (100)	66 (100)
Deux critères atteints	66 (100)	66 (100)

^a : tous les patients avec un diabète de type 1 randomisés, ayant reçu une dose de glucagon nasal et de glucagon intramusculaire et présentant des concentrations de glucagon et de glucose évaluables

^b : Différence en pourcentage d'atteinte du critère de jugement principal : (pourcentage d'atteinte avec le glucagon intra musculaire) - (pourcentage d'atteinte avec le glucagon nasal)

^c : IC bilatéral à 95% calculé par la méthode de Wald avec correction de continuité

► Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires exploratoires sont présentés à titre indicatif.

L'analyse de sensibilité réalisée a confirmé la non-infériorité du glucagon nasal par rapport au glucagon intramusculaire.

Le délai moyen entre l'administration du traitement et l'atteinte du critère de jugement principal a été de 11,4 minutes dans le groupe glucagon nasal versus 9,9 minutes dans le groupe glucagon intra musculaire.

7.1.3 Etude IGBB de PK-PD du glucagon nasal versus glucagon IM chez l'enfant et l'adolescent diabétique de type 1

Référence	Etude IGBB ³⁵
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01997411
Objectif principal de l'étude	Evaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de glucagon administré par voie nasale par rapport à du glucagon administré par voie intra musculaire chez des enfants et adolescents avec un diabète de type 1.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée chez des enfants et adolescents avec un diabète de type 1 comparant deux dosages de glucagon nasal (2 mg ³⁶ et 3 mg) entre eux ainsi qu'à 1 mg de glucagon administré par voie intra musculaire dans la prise en charge d'hypoglycémie induite par insuline. L'étude a été réalisée en ouvert excepté pour les dosages de glucagon nasal attribués en aveugle (2 mg ou 3 mg).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 18 Décembre 2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10 Juin 2015 Etude conduite dans 7 centres aux Etats Unis

³⁵ Jennifer L. Sherr, Katrina J. Ruedy, Nicole C. Foster et al. Diabetes Care. 2016 Apr;39(4):555-62. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes

³⁶ Posologie hors AMM

Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients avec un diabète de type 1 traités quotidiennement par insuline depuis \geq 12 mois, - enfants et adolescents âgés de 4 à < 17 ans
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité au glucagon ou historique de réaction sévère (angioœdème), - pathologie cardiovasculaire, hépatique, gastrointestinale ou rénale, - phéochromocytome ou insulinome, - épisodes d'hypoglycémie sévère dans le mois précédant l'inclusion dans l'étude, - utilisation de bêta-bloquants, indométhacine, warfarine ou anticholinergique, - antécédents d'épilepsie ou convulsions.
Schéma de l'étude	<p>Trois cohortes de patients ont été incluses selon l'âge (4 à < 8 ans, 8 à < 12ans, 12 à < 17 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients âgés de 4 à < 8 ans et de 8 à < 12 ans ont été randomisés selon un rapport de 2 :1 pour recevoir 2 mg ou 3 mg de glucagon nasal (visite 1 ou visite 2 selon un schéma cross over) ou du glucagon intra musculaire ajusté au poids corporel (0,5 mg ou 1mg à la visite 1 uniquement, conformément aux dosages approuvés). <p>L'étude a été conçue pour comparer les dosages de 2 mg (hors AMM) et 3 mg de glucagon nasal entre elles et celles-ci avec le glucagon intra musculaire.</p> <p>Ainsi, deux groupes de patients ont été définis selon les traitements reçus : <u>Groupe 1</u> : glucagon intra musculaire avec une dose ajustée au poids de l'enfant à la visite 1 et pas de glucagon à la visite 2, <u>Groupe 2</u> : 2 mg de glucagon nasal à la visite 1 et 3 mg de glucagon nasal à la visite 2 ou 3 mg de glucagon nasal à la visite 1 et 2 mg de glucagon nasal à la visite 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients âgés de 12 à < 17 ans ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir 3 mg de glucagon nasal ou 1 mg de glucagon intra musculaire à la visite 1 ou à la visite 2 selon un schéma en cross-over. <p>Ainsi, deux groupes de patients ont été définis selon les traitements reçus : <u>Groupe 1</u> : 1 mg de glucagon intra musculaire à la visite 1 et 3 mg de glucagon nasal à la visite 2, <u>Groupe 2</u> : 3 mg de glucagon nasal à la visite 1 et 1 mg de glucagon intra musculaire à la visite 2</p> <p>La randomisation a été générée par ordinateur. Pour s'assurer qu'aucun effet de report ne soit observé, une période de <i>wash out</i> d'au moins 7 jours a été appliquée entre les deux visites (>10 demi-vies).</p> <p>IM : intramusculaire ; † : un patient s'est retiré de l'étude. Il avait reçu du glucagon nasal 3 mg en visite 1 Sherr JL, et al. <i>Diabetes Care</i>. 2016 ;39(4):555-562</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucagen 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable (solution de 1 mg/mL à administrer dans le muscle deltoïde du patient). - AMG 504-1 20mg, poudre sèche contenant 2 mg de glucagon (à administrer dans la narine du patient), posologie hors AMM

	<p>- AMG 504-1 30mg, poudre sèche contenant 3 mg de glucagon (à administrer dans la narine du patient) ;</p> <p>Pour les patients avec un poids ≥ 25 kg, la dose de Glucagen a été de 1 mg de glucagon humain recombinant reconstitué dans 1 ml de solution diluante. Pour les patients avec un poids < 25 kg, la dose de Glucagen a été de 0,5 mg de glucagon humain recombinant reconstitué dans une solution de dilution de 1 mg/ml.</p> <p>L'hypoglycémie a été induite par l'administration d'insuline jusqu'à l'obtention d'une glycémie < 80 mg/dL. Le glucagon a été administré 5 minutes après que le retour à la normale du débit d'insuline basale/arrêt de l'administration d'insuline.</p> <p>En cas de persistance de symptômes d'hypoglycémie sévère, un traitement par glucose oral ou intra veineux a pu être administré à la discrétion de l'investigateur. En cas de persistance de ces symptômes ou évolution vers des convulsions, l'administration de lorazépam intra veineux ou une benzodiazépine d'urgence équivalente a pu être réalisée.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pharmacocinétique du glucagon et pharmacodynamie du glucose</p> <p>Afin de faciliter l'évaluation de l'efficacité chez les enfants dans le document soumis aux autorités réglementaires d'enregistrement européen, le critère de suivi de la glycémie utilisé dans l'étude principale IGBC pour adultes a été appliqué, à savoir : le pourcentage de patients ayant obtenu une augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL à partir du nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon puis le pourcentage de patients présentant une augmentation de la glycémie ≥ 25 mg/dL à partir du nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Délai entre l'administration du traitement et l'atteinte d'une augmentation de glycémie ≥ 25 mg/dL/≥ 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon (critère exploratoire)</p> <p>Suivi de la tolérance</p>
Taille de l'échantillon	<p>En raison du manque de données disponibles chez les enfants, un échantillon de 48 patients était considéré comme acceptable sur la base des directives de la FDA relatives aux études de pharmacocinétique pédiatrique.</p> <p>L'administration d'une ou plusieurs doses d'un médicament à un groupe de participants relativement restreint (par exemple, 6 à 12 patients) a été appliquée.</p> <p>Au total, 18 patients âgés de 4 à < 8 ans, 18 patients âgés de 8 à < 12 ans et 13 patients âgés de 12 à < 17 ans ont été présélectionnés, soit un total de 49 patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse principale</p> <p>Tous les participants pour lesquels des données évaluables pour au moins un des traitements étaient disponibles ont été inclus dans l'analyse principale. L'analyse a été stratifiée par classe d'âge (4-< 8, 8-< 12, et 12-< 17 ans).</p> <p>Les paramètres de pharmacocinétique ont été calculés en utilisant les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - concentrations « brutes » de glucagon, - concentrations de glucagon ajustées à la concentration juste avant l'administration du glucagon comme valeur de référence. <p>Les paramètres de pharmacodynamie du glucose ont été calculés en utilisant les :</p> <ul style="list-style-type: none"> - concentrations « brutes » de glucose, - concentrations de glucose ajustées à la moyenne des concentrations à la fin de la perfusion d'insuline et avant l'administration du traitement de l'étude c'est-à-dire de $t = -4,8$ minutes à $t = 0$ (= valeur de référence). <p>Analyses secondaires</p> <p>Délai entre l'administration du traitement et l'atteinte d'une augmentation de la glycémie ≥ 25 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon</p> <p>Une courbe de Kaplan-Meier représentant le délai pour obtenir une augmentation de glycémie ≥ 25 mg/dL depuis le nadir a été réalisée pour chaque traitement.</p> <p>Si un patient a reçu un traitement d'intervention supplémentaire pour augmenter sa glycémie avant d'obtenir une augmentation ≥ 25 mg/dL à partir du nadir, le patient a</p>

été censuré au moment de l'intervention supplémentaire et les contrôles ultérieurs ont été considérés comme des non-événements

Analyse de la tolérance

Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans cette analyse. Celle-ci a été effectuée selon la cohorte d'âge.

Mesure manquante

Les mesures de glycémie manquante ont été imputées en utilisant la méthode de Rubin basée sur les mesures disponibles de glucose.

Changement de l'analyse prévue

En complément des analyses spécifiées dans le plan d'analyse statistique, l'évaluation du pourcentage de patients avec une augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir à 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60 et 90 minutes après l'administration du glucagon a été réalisée dans une analyse exploratoire post-hoc (résultats non présentés)

Principaux amendements au protocole

Le protocole AMG103 v1.0 (23 juillet 2013 ; annexe 16.1.1.1) a été modifié le 15 octobre 2013 (amendement n°1 du protocole ; annexe 16.1.1.2).

A la demande de la *Food and Drug Administration* :

- les dosages de 2 mg et de 3 mg devaient être étudiés chez des enfants âgés de 4 à <12 ans,
- le nombre total de patients devait passer de 40 à 48 participants (12 dans la cohorte 12 à <17 ans et 18 dans les cohortes 4 à <8 ans et 8 à <12 ans).

Le protocole AMG103 v2.0 (15 octobre 2013 ; appendice 16.1.1.3) a été modifié le 18 juin 2014 (amendement n° 2 du protocole ; appendice 16.1.1.4). L'exigence d'un poids minimum a été supprimée du protocole (promulgué dans la v3.0 du 18 juin 2014 ; appendice 16.1.1.5). De plus, le nombre de prélèvements sanguins a été réduit pour les participants avec un poids insuffisant pour collecter tous les échantillons sanguins requis. La quantité maximale de sang collectée a été maintenue à 5 % du volume total de sang du participant.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 49 patients présélectionnés et inclus dans l'étude a été réparti selon 3 cohortes en fonction de leur âge ; leur répartition est présentée dans la figure 5. Seuls deux patients n'ont pas terminé l'étude :

- un patient de la cohorte des adolescents de 12 à moins de 17 ans suite à l'utilisation régulière de fluticasone non autorisé dans le protocole,
- un patient de la cohorte des enfants/adolescents de 8 à moins de 12 ans suite à la décision du patient de sortir de l'étude avant de recevoir la deuxième dose de traitement (visite 1 : 3 mg de glucagon nasal ; visite 2 : 2 mg de glucagon nasal), ce dernier a cependant été inclus dans l'analyse principale d'efficacité.

Au total, 48 patients ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans l'analyse d'efficacité.

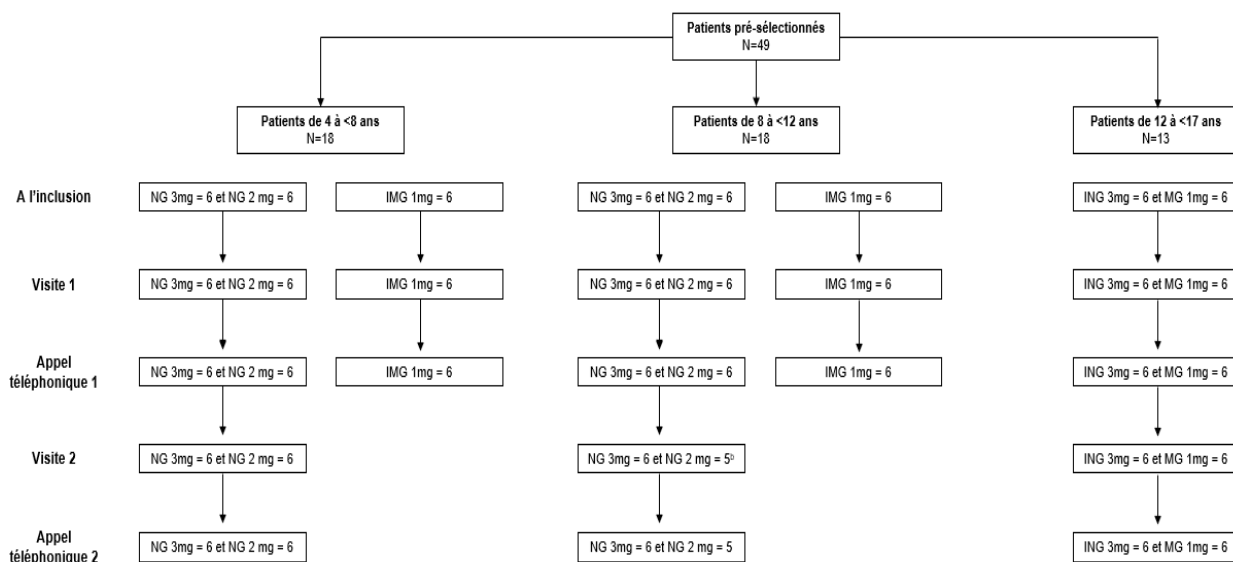


Figure 5 : Répartition des patients de l'étude IGBB

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques sont décrites dans le tableau 6.

Dans la cohorte de 4 à moins de 8 ans (n= 18 patients)

En moyenne, les patients étaient âgés de 6,5 ans ($\pm 1,2$). Dans 83,3 % des cas, il s'agissait d'enfants de sexe masculin (n=15) ayant un diabète de type 1 depuis 2,8 ans ($\pm 1,3$). Dans 56 % des cas, l'insuline était administrée en continue en sous cutanée. La valeur moyenne de l'HbA1c était de 8,1% ($\pm 0,8$). La dose médiane d'insuline totale administrée était de 0,71 unité/kilogramme/jour.

Dans la cohorte de 8 à moins de 12 ans (n=18 patients)

En moyenne, les patients étaient âgés de 11,1 ans ($\pm 0,8$). Dans 55,6 % des cas, il s'agissait d'enfants de sexe masculin (n=10) ayant un diabète de type 1 depuis 4,9 ans ($\pm 1,8$). Dans 89 % des cas, l'insuline était administrée en continue en sous cutanée. La valeur moyenne de l'HbA1c était de 7,9 % ($\pm 0,9$). La dose médiane d'insuline totale administrée était de 0,75 unité/kilogramme/jour.

Dans la cohorte de 12 à moins de 17 ans (n=12 patients)

En moyenne, les patients étaient âgés de 14,6 ans ($\pm 1,6$). Dans 58,3 % des cas, il s'agissait d'enfants de sexe masculin (n=7) ayant un diabète de type 1 depuis 6,6 ans ($\pm 3,9$). Dans 75 % des cas, l'insuline était administrée en continue en sous cutanée. La valeur moyenne de l'HbA1c était de 8,2 % ($\pm 1,5$). La dose médiane d'insuline totale administrée était de 0,88 unité/kilogramme/jour.

Antécédents d'épisode d'hypoglycémie sévère à l'inclusion

Le pourcentage de patients ayant rapporté un épisode d'hypoglycémie sévère au cours des 12 derniers mois a été plus élevé chez les patients de la cohorte 4 à <8 ans (23 % ; n=4) par rapport aux deux autres cohortes (11%, n=2 dans la cohorte 8 à <12 ans et 8%, n=1 dans la cohorte 12 à <17 ans).

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques, cliniques et thérapeutiques des patients à l'inclusion dans l'étude IGBB

	Patients 4 à <8ans N=18	Patients 8 à <12ans N=18	Patients 12 à <17ans N=12
Age moyen en années (écart-type)	6,5 (1,2)	11,1 (0,8)	14,6 (1,6)
Sexe féminin n (%)	3 (17%)	8 (44%)	5 (42%)
Poids moyen en kg (écart-type)	25,4 (5,2)	43,2 (8,9)	61,2 (13,8)
Durée médiane du diabète en années (25 ^e ; 75 ^e percentile)	2,8 (2,1 ; 3,8)	4,6 (3,8 ; 6,7)	5,9 (3,5 ; 8,0)
HbA1c moyen en % (écart-type)	8,1 (0,8)	7,9 (0,9)	8,2 (1,5)
Utilisation de pompe à insuline n (%)	10 (56%)	16 (89%)	9 (75%)

Dose journalière médiane d'insuline (25 ^e ; 75 ^e percentile) en unité/kilogramme	0,71 (0,55 ; 0,95)	0,75 (0,68 ; 0,84)	0,88 (0,77 ; 0,99)
Survenue de la dernière hypoglycémie sévère ^b – n%			
31 à 90 jours	2 (11)	0	0
91 à 180 jours	1 (6)	2 (11)	0
181 à 365 jours	1 (6)	0	1 (8)
>365 jours	2 (11)	0	4 (33)
Jamais	12 (67)	16 (89)	7 (58)

► Critères de jugement principaux

Pharmacocinétique du glucagon (figure 6)

Dans la cohorte des patients de 4 à moins de 8 ans

Un T_{max} médian = 17,4 min (min : 10,2 ; max : 60 pour le groupe glucagon nasal, et min : 4,8 ; max : 30 pour le groupe glucagon IM) a été observé dans les deux groupes de traitement mais la C_{max} moyenne après l'administration de 1 mg de glucagon par voie intra-musculaire a été plus élevée qu'après l'administration de 3 mg par voie nasale (4 032,92 pg/mL (60,38) versus 6 343,33 pg/mL (31,99)). L'aire sous la courbe évaluant l'exposition au glucagon a été réduite de 38% avec la voie nasale par rapport à la voie intra musculaire. La demi-vie plasmatique moyenne du glucagon ($T_{1/2}$) a été de 30,6 min (min : 15 ; max : 78,6) par voie nasale et de 19,8 min (min : 14,4 ; max : 22,8) par voie intra musculaire.

Dans la cohorte de 8 à moins de 12 ans

Un T_{max} médian = 15 min (min : 10,2 ; max : 30 pour le groupe glucagon nasal, et min : 4,8 ; max : 30 pour le groupe glucagon IM) a été observé dans les deux groupes de traitement mais la C_{max} moyenne après l'administration de 3 mg de glucagon par voie nasale a été plus élevée qu'après l'administration de 1 mg par voie intra-musculaire (5 832,42 pg/mL (36,11) versus 4 817,17 pg/mL (64,06)). L'aire sous la courbe a été réduite de 15 % avec la voie nasale par rapport à la voie intra musculaire. La demi-vie plasmatique moyenne du glucagon a été de 21 min (min : 12,6 ; max : 35,4) par voie nasale et de 33 min (min : 19,8 ; max : 57) par voie intra musculaire.

Dans la cohorte de 12 à moins de 17ans

Après l'administration de 3mg de glucagon par voie nasale, un T_{max} médian = 19,8 min (min : 15 ; max : 30) avec une C_{max} moyenne de 3 185,58pg/mL (72) ont été observés contre 17,4 min (min : 4,8 ; max : 30) avec une C_{max} moyenne de 4 381,83pg/mL (86,06) après l'administration d'1mg de glucagon par voie intra-musculaire. L'aire sous la courbe a été réduite de 35% avec la voie nasale par rapport à la voie intra musculaire. La demi-vie plasmatique moyenne du glucagon a été de 24 min (min : 13,2 ; max : 42) par voie nasale et de 37,8 min (min : 13,8 ; max : 57,6) par voie intra musculaire.

Les résultats ajustés sur la valeur de référence ont été similaires à ceux observés précédemment sauf pour la cohorte des patients de 8 à moins de 12 ans dans laquelle la C_{max} a été plus élevée avec 3 mg de glucagon nasal. Le T_{max} médian est resté identique.

La pharmacocinétique du glucagon par voie nasale semble être augmentée par rapport à la voie intramusculaire.

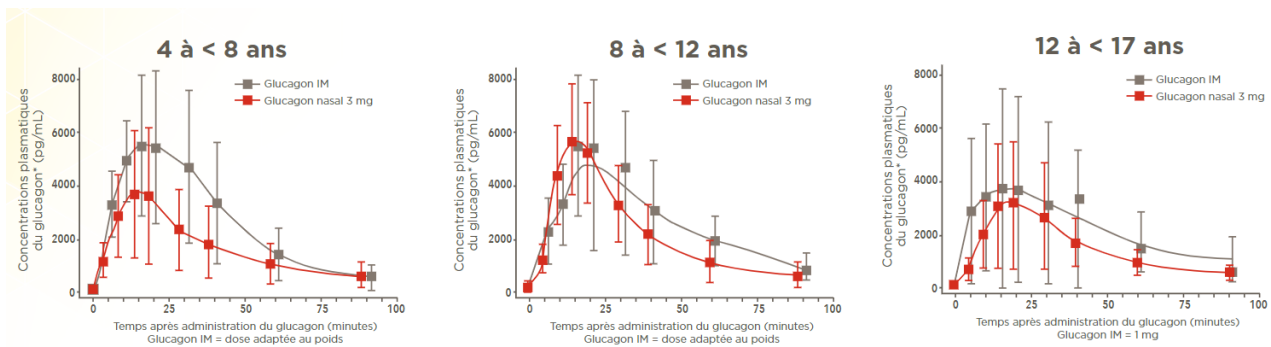


Figure 6 : Evolution dans le temps de la concentration moyenne de glucagon plasmatique par groupe de traitement dans chaque cohorte de patients

Pharmacodynamie du glucose

Dans la cohorte des patients de 4 à moins de 8 ans

Un T_{max} médian = 60 min et une C_{max} moyenne similaire ont été observés pour les deux voies d'administration (207,00 mg/dL versus 210,33 mg/dL).

Dans la cohorte 8 à < 12 ans

Après l'administration de 3 mg de glucagon par voie nasale, un T_{max} médian = 60 min avec une C_{max} moyenne = 205,83 mg/dL ont été observés contre 90 min après l'administration de glucagon par voie intra musculaire pour atteindre une C_{max} moyenne équivalente (205,33 mg/dL).

Dans la cohorte 12 à < 17 ans

Un T_{max} médian = 60 min pour les deux voies d'administration avec une C_{max} moyenne plus faible avec la voie nasale a été observée (178,17 mg/dL versus 193,83 mg/dL).

Les résultats ajustés à la concentration de référence ont été similaires à ceux observés précédemment.

L'évolution de la glycémie par groupe de traitement et par cohorte est présentée dans la figure 7.

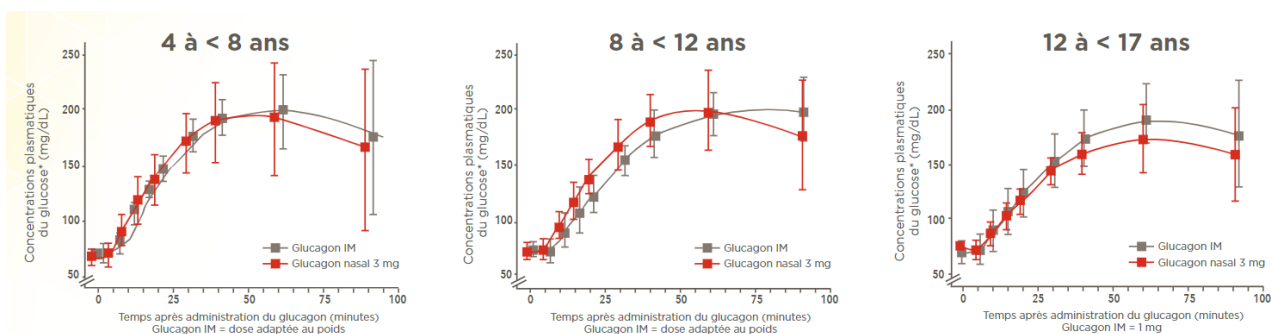


Figure 7 : Evolution de la glycémie par groupe de traitement et par cohorte d'âge.

▮ Critère de jugement secondaire exploratoire

Les résultats sur le critère de jugement secondaire exploratoire d'efficacité sont présentés à titre indicatif. Il s'agissait du délai entre l'administration du traitement et l'atteinte d'une augmentation de glycémie ≥ 25 mg/dL ≥ 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon (critère exploratoire).

Le délai entre l'administration du traitement et l'atteinte de l'augmentation de la glycémie est représenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Présentation des résultats du critère de jugement secondaire exploratoire – Etude IGBB

Augmentation de la glycémie depuis le nadir	Délai après l'administration du glucagon (minutes)					
	Patients de 4 à < 8 ans		Patients de 8 à < 12 ans		Patients de 12 à < 17 ans	
	Glucagon intra musculaire N=6	Glucagon nasal 3mg N = 12	Glucagon intra musculaire N=6	Glucagon nasal 3mg N = 12	Glucagon intra musculaire N=12	Glucagon nasal 3mg N = 12
≥ 20mg/dL	10,0	10,8	12,5	11,3	12,5	14,2
≥ 25mg/dL	10,0	11,7	15,0	12,9	14,2	15,8

7.1.4 Etude IGBE

Les effets du rhume et de l'administration concomitante de médicaments décongestionnants (oxymétazoline) sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du glucagon par voie nasale ont été évalués dans une étude ouverte, monocentrique, en groupes parallèles, chez 36 adultes volontaires sains avec des symptômes courants du rhume (congestion nasale modérée ou sévère et/ou une rhinorrhée et des symptômes de toux, d'éternuements, ou des maux de gorge) : 18 patients ont reçu du glucagon et 18 patients ont reçu du glucagon plus de l'oxymétazoline pendant la première période, et pendant la seconde période, les 18 patients ayant reçu 3 mg de glucagon nasal et de l'oxymétazoline et ayant récupéré de leur rhume ont reçu uniquement 3 mg de glucagon par voie nasale.

Cette étude a démontré que le fait d'être enrhumé ne modifiait pas la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du glucagon par voie nasale, avec administration concomitante de traitement décongestionnant ou non.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etudes chez des adultes diabétiques de type 1 (IGBC et IGBI) et de type 2 (IGBC et B002)

► Etudes IGBC, IGBI

Dans l'étude IGBC, 83 patients ont été inclus et ont reçu, en fonction des groupes, soit 3 mg de glucagon nasal puis 1 mg de glucagon intramusculaire, soit 1 mg de glucagon intramusculaire puis 3 mg de glucagon nasal. Le même schéma a été reproduit pour les 70 patients inclus dans l'étude IGBI.

Au total, 55,4 % des patients ayant reçu du glucagon nasal dans l'étude IGBC ont rapporté un événement indésirable (EI), contre 45,2 % de ceux ayant reçu du glucagon injectable ; dans l'étude IGBI 48,6 % des patients ayant reçu du glucagon nasal ont rapporté au moins un événement indésirable, contre 50,7 % des patients ayant reçu du glucagon injectable.

Les principaux événements indésirables qui ont été retrouvés dans la population adulte des études IGBC et IGBI ont été

- Des troubles gastro-intestinaux principalement des nausées et des vomissements
- Des troubles du système nerveux ont également été retrouvés, avec majoritairement des maux de têtes
- Des troubles respiratoires principalement une gêne ou une congestion nasale
- Des troubles oculaires, essentiellement sous forme de larmoiement

- Des troubles généraux tels que de la fatigue n'ont été rapporté que dans l'étude IGBC.

Les principaux événements indésirables de ces études sont listés dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Evénements indésirables observés chez >5 % des patients des études IGBC et IGBI

Classe système d'organe	Etude IGBC		Etude IGBI	
	Glucagon injectable (n=82) N (%)	Glucagon nasal 3 mg (n=83) N (%)	Glucagon injectable (n=69) N (%)	Glucagon nasal 3 mg (n=70) N (%)
Patients avec ≥1 TEAE	37 (45,1)	46 (55,4)	35 (50,7)	34 (48,6)
Troubles gastro-intestinaux	30 (36,6)	29 (34,9)	30 (43,5)	23 (32,9)
Nausées	22 (26,8)	18 (21,7)	29 (42,0)	22 (31,4)
Vomissements	9 (11,0)	13 (15,7)	12 (17,4)	10 (14,3)
Troubles du système nerveux	8 (9,8)	18 (21,7)	7 (10,1)	11 (15,7)
Maux de tête	7 (8,5)	17 (20,5)	7 (10,1)	11 (15,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 (1,2)	16 (19,3)	1 (1,4)	3 (4,3)
Gêne nasale	0	8 (9,6)	1 (1,4)	0
Congestion nasale	1 (1,2)	7 (8,4)	0	0
Troubles oculaires	1 (1,2)	8 (9,6)	0	2 (2,9)
Augmentation du larmoiement	1 (1,2)	7 (8,4)	0	0
Troubles généraux et troubles au site d'administration	7 (8,5)	8 (9,6)	0	0
Fatigue	7 (8,5)	7 (8,4)	0	0
Infections et infestations	0	0	3 (4,3)	4 (5,7)
Rhinopharyngite	0	0	2 (2,9)	4 (5,7)

► Etude B002

Dans cette étude ayant inclus 129 patients adultes atteints de diabète de type 1 dont 74 patients ont été inclus dans la population d'analyse de la sécurité ; parmi eux 65 (87,8 %) ont rapporté au moins un EI, en remplissant le questionnaire des épisodes hypoglycémiques.

L'EI le plus fréquemment rapporté a été l'irritation nasale (44,6 %) et des maux de tête (20,3 %). 44,6 % de ces EI ont duré au plus 1 heure.

Selon le score nasal, les événements indésirables les plus fréquemment retrouvés étaient : écoulement nasal (66,2 %), démangeaisons nasales (56,8 %) et larmoiement (55,4 %)

7.3.1.2 Etudes pédiatriques

► Etude IGBB

Au moins un EI a été rapporté par 55,6 % (n=20/36) des patients traités par 3 mg de glucagon nasal et par 75,0 % (n=18/24) des patients traités par glucagon injectable (Tableau 9).

Les EI rapportés le plus fréquemment (≥10% des patients) ont été :

- les nausées, les vomissements et les maux de tête chez les patients traités par glucagon nasal,
- les nausées, les vomissements, les maux de tête et la gêne au point d'injection chez les patients traités par glucagon injectable.

Aucun décès n'est survenu dans l'étude.

Tableau 9 : Principaux événements indésirables, par SOC – étude IGBB

	Glucagon injectable (n=24) N (%)	Glucagon nasal 3 mg (n=36) N (%)
Patients avec ≥1 EI	18 (75,0)	20 (55,6)
Troubles gastro-intestinaux	16 (66,7)	17 (47,2)
Vomissements	9 (37,5)	11 (30,6)
Nausées	8 (33,3)	6 (16,7)
Douleur abdominale haute	1 (4,2)	1 (2,8)
Diarrhée	1 (4,2)	0

Troubles du système nerveux	3 (12,5)	9 (25,0)
Maux de tête	3 (12,5)	9 (25,0)
Sensations vertigineuses	1 (4,2)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	0	6 (16,7)
Gêne nasale	0	3 (8,3)
Congestion nasale	0	2 (5,6)
Eternuements	0	1 (2,8)
Troubles oculaires	0	2 (5,6)
Irritation oculaire	0	1 (2,8)
Gêne oculaire	0	1 (2,8)
Troubles généraux et troubles au site d'administration	5 (20,8)	0
Douleur au site du cathéter	1 (4,2)	0
Gêne au site d'injection	5 (20,8)	0
Troubles du métabolisme et nutritionnels	1 (4,2)	0
Hypoglycémie	1 (4,2)	0

▀ Etude B001

Cette étude comprenait 26 enfants âgés de 5 à 17 ans, ayant reçu du glucagon par voie nasale dans les conditions réelles d'utilisation, dont 12 enfants ayant terminé l'étude. Les événements indésirables dans cette étude ont été recensés par le questionnaire épisode hypoglycémique. Les EI les plus fréquemment rapportés dans le questionnaire sur les épisodes d'hypoglycémie étaient : gêne nasale (92,9 %), larmoiement (85,7 %) et céphalées (71,4 %). Quatre patients ont signalé des nausées et 1 patient a signalé des vomissements ; aucun d'eux n'a perçu les événements comme graves.

Treize patients ont signalé une gêne nasale, avec environ la moitié de ces événements rapportés comme étant de courte durée et ont été résolus en 1 heure. Cinq des patients ont perçu les événements comme étant graves. Douze patients ont rapporté des yeux larmoyants et 10 des maux de tête ; 3 d'entre eux ont perçu ces événements comme graves.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les principaux risques identifiés dans le PGR (version 0.5 du 5/10/2019) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Utilisation inappropriée du dispositif entraînant une perte de bénéfice du médicament
Informations manquantes	- Aucun

Des documents supplémentaires sur la réduction des risques seront mis à la disposition des professionnels de la santé afin de former les patients et/ou les soignants lors de la prescription initiale de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale). Les matériaux de minimisation des risques sont les suivants :

- notice d'administration remise au patient par le médecin dès la prescription initiale et après démonstration. Le kit de démonstration inclut une notice propre au dispositif d'entraînement. Les patients peuvent utiliser la notice pour apprendre à leur entourage comment manipuler et administrer BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) correctement. La notice doit contenir un URL et, le cas échéant, un mot de passe pour un site internet sur lequel les patients peuvent accéder à la vidéo d'instructions.
- vidéo d'instruction :
- kit de démonstration incluant un dispositif d'entraînement.

7.3.3 Données issues des PSUR

Durant la période du 24 juillet 2019 au 24 juillet 2020, aucun événement susceptible de modifier le rapport bénéfice-risque du médicament n'a été reporté.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une augmentation du larmoiement (36 %), une irritation des voies respiratoires supérieures (34 %), des nausées (27 %), des céphalées (21 %) et des vomissements (16 %). »

07.4 Données d'utilisation

Deux études observationnelles ont été fournies par le laboratoire dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du glucagon nasal dans la prise en charge d'événements hypoglycémiques en conditions réelles d'utilisation :

- Une étude B001 chez des enfants ayant un diabète de type 1
- Une étude B002 chez des adultes ayant un diabète de type 1.

► Etude B001

Un total de 26 enfants âgés de 5 à 17 ans ont été inclus dans cette étude ; l'âge moyen était de 11,7 ($\pm 3,73$) ans et l'âge médian était de 12 ans. Seuls 12 enfants l'ont terminée : 3 patients ont quitté l'étude suite à des événements cliniques, 10 sur décisions de l'investigateur pour non-respect des bonnes pratiques cliniques, et un patient pour une raison notée comme non clinique.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients souffrant d'hypoglycémie sévère à modérée et revenant à un état normal ou conscient (reprise de connaissance ou arrêt des convulsions), selon le jugement de l'aidant, 30 minutes après l'administration du glucagon.

Les 12 patients ayant terminé l'étude sont revenus à un état normal ou ont repris connaissance dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon par voie nasale.

Le critère de jugement secondaire était l'évaluation de la facilité d'utilisation du glucagon administré par voie intranasale par les aidants des enfants et des adolescents susceptibles de prendre en charge des épisodes d'hypoglycémie grave ou modérée.

Ce critère a été évalué à l'aide d'un simple questionnaire rempli par les soignants qui ont évalué :

- le degré de difficulté d'utilisation du kit de glucagon nasal,
- le temps nécessaire pour administrer le médicament,
- le degré de satisfaction de l'aidant
- l'expérience globale de l'utilisation du glucagon.

Pour 66,7 % des événements hypoglycémiques, les aidants ont indiqué que l'administration de glucagon nasal était très facile. Pour la majorité des événements hypoglycémiques (60,6 %), les aidants ont pu administrer le glucagon intranasal dans les 30 secondes à partir du moment où l'aidant a commencé à ouvrir la cartouche. Les aidants ont convenu dans 100 % des événements que l'administration de glucagon nasal serait facile à enseigner aux autres aidants, et ont également rapporté qu'« une formulation nasale de glucagon est moins intimidante » pour les aidants à apprendre et à administrer que le glucagon injectable (97 % des événements).

► Etude B002

Dans cette étude 129 patients adultes ayant un diabète de type 1 ont été inclus, avec un âge moyen de 46,2 (± 15) ans et les patients étaient majoritairement des femmes (52,7 %). Seuls 69 patients ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité. Parmi les 129 patients inclus, 41 n'ont pas rapporté d'événement hypoglycémique. Les autres causes de non-inclusion dans la population d'analyse étaient le non-respect des bonnes pratiques cliniques, un sous dosage lié à un défaut d'approvisionnement, une prise alimentaire pour traiter l'hypoglycémie ou des données manquantes.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients souffrant d'hypoglycémie sévère et/ou modérée se réveillant ou revenant à un état normal dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon par voie nasale.

Parmi les 69 patients inclus dans la population d'analyse de l'efficacité, 95,7% sont revenus à un état normal ou ont repris connaissance dans les 30 minutes suivant l'administration de glucagon nasal pour au moins 1 évènement évaluable, et 92,8% des patients ont atteint un statut normal pour tous les évènements.

07.5 Résumé & discussion

BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) par voie nasale est indiqué dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète.

Le laboratoire demande le remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients traités par insuline. Néanmoins la Commission se prononce sur l'entièreté de l'AMM.

L'évaluation de cette demande d'inscription repose essentiellement sur 3 études cliniques de phase III, dont :

- une étude chez les adultes ayant un diabète de type 1 (en majorité) ou de type 2 (étude IGBC)
- une étude chez les adultes ayant un diabète de type 1 (étude IGBI),
- une étude chez les enfants ayant un diabète de type 1 (étude IGGB).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études.

Le laboratoire a de plus fourni les données :

- De 2 études observationnelles, non comparatives, dont les résultats, exploratoires, suggèrent une efficacité du glucagon intranasal en termes de retour à un état normal ou de reprise de connaissance dans les 30 minutes suivant l'administration du glucagon par voie nasale.
- D'une étude chez 36 adultes volontaires sains avec des symptômes courants du rhume qui n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique en cas de congestion nasale notamment.

► Efficacité

Etudes IGBC et IGBI chez les adultes ayant un diabète de type 1 ou 2 :

L'objectif principal de ces études était de démontrer la non-infériorité de 3 mg de glucagon administré par voie nasale par rapport à 1 mg de glucagon administré par voie intra-musculaire dans la prise en charge d'hypoglycémie induite par insuline chez des patients adultes avec un diabète de type 1 ou de type 2.

Le critère de jugement principal de ces études était un critère composite sur le pourcentage de patients atteignant un ou les deux critères suivants :

- glycémie \geq 70 mg/dL dans les 30 minutes après l'administration du glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie,
- augmentation de la glycémie \geq 20 mg/dL depuis le nadir dans les 30 minutes après l'administration du glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie.

Etude IGBC :

Au total, 83 patients, parmi 88 randomisés, ont reçu un des traitements à l'étude (soit n=77 patients diabétiques de type 1 et n=6 patients diabétiques de type 2).

L'analyse principale a porté sur la cohorte de patients avec un diabète de type 1 ayant réalisé les 2 visites, ce qui correspond à un sous-groupe de patients. Le pourcentage de patients atteignant l'objectif principal a été de 98,7 % (74 patients) dans le groupe glucagon nasal et de 100 % (75 patients) dans le groupe glucagon intra musculaire, soit une différence entre les deux groupes de traitement sans ajustement de 1,3 %, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % égal à 4,0 %, soit inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 10 %. Les résultats dans la population per protocole sur cette analyse ont été cohérents.

Les critères de jugement secondaires étaient exploratoires. L'analyse de sensibilité, ainsi que l'analyse du critère de jugement secondaire exploratoire qui prenait en compte les patients avec un diabète de type 1 et les patients avec un diabète de type 2 ont été concordants avec les résultats sur le critère de jugement principal portant uniquement sur les patients diabétiques de type 1.

Le délai moyen d'atteinte du critère de jugement principal a été de 16,2 minutes avec le glucagon nasal versus et de 12,2 minutes avec le glucagon intra musculaire (critère de jugement secondaire exploratoire).

Etude IGBI :

Au total, 70 patients adultes ayant un diabète de type 1 ont été randomisés dans l'étude. L'ensemble des patients dans chaque groupe avaient une élévation de la glycémie ≥ 70 mg/dL et/ou une élévation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir 30 minutes après l'administration de glucagon, correspondant au critère de jugement principal. La limite supérieure de l'IC à 95 % était inférieure à la marge préétablie pour démontrer une non-infériorité de 10 %.

Le délai moyen entre l'administration du traitement et l'atteinte du critère de jugement principal a été de 11,4 minutes dans le groupe glucagon nasal versus et de 9,9 minutes dans le groupe glucagon intra musculaire (critère de jugement secondaire exploratoire).

Etude IGBB chez les enfants ayant un diabète de type 1

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la pharmacocinétique du glucagon et la pharmacodynamie de glucose administré par voie nasale par rapport à du glucagon administré par voie intra musculaire chez des enfants et adolescents avec un diabète de type 1.

La demi-vie plasmatique du glucagon a été plus faible pour le glucagon nasal pour les enfants des groupes âgés de 8 à moins de 12 ans et de 12 à moins de 17 ans, mais a été plus longue pour les enfants de 4 à moins de 8 ans, par rapport à la voie intramusculaire.

La concentration moyenne maximale a été plus faible pour le glucagon nasal pour les enfants de 4 à < 8 ans et pour les enfants de 12 à < 17 ans, mais a été plus élevée pour les enfants de 8 à < 12 ans.

Les paramètres de pharmacodynamie du glucose, les T max médian et C max médian ont été à peu près équivalents dans les groupes glucagon nasal et glucagon intramusculaire, quel que soit l'âge des patients.

► **Tolérance**

Au total, au travers du plan de développement complet, 363 adultes et 58 enfants ont été exposés au glucagon par voie nasale. Les arrêts d'étude ont concerné 40 patients adultes (9,9 %) et 12 enfants (20,7 %).

Les principaux événements indésirables rapportés lors de l'utilisation du glucagon par voie nasale ont été :

- **des troubles digestifs** comprenant des nausées et des vomissements, chez 34,9 % et 32,9 % des adultes selon les études et 47,2 % des enfants,
- **des troubles du système nerveux central** comprenant principalement des maux de tête, chez 21,7 % ou 15,7 % des adultes selon les études et 25 % des enfants,
- **des troubles respiratoires**, comprenant une gêne nasale ou une congestion nasale chez 19,3 % ou 4,3 % des adultes selon les études et chez 16,7 % des enfants,
- **des troubles oculaires** comprenant des larmoiements chez 9,6 % ou 2,9 % des adultes selon les études et chez 5,6 % des enfants.

La majorité de ces événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée, et la résolution a été rapide.

► **Discussion**

La non-infériorité de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) par rapport au glucagon injectable a été démontrée sur un critère composite uniquement chez des patients adultes et principalement chez les patients ayant un diabète de type 1 ; la portée de ces résultats est néanmoins limitée par :

- le choix méthodologiquement discutable d'une étude de non-infériorité en cross-over,

- l'évaluation de l'efficacité de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) uniquement sur les hypoglycémies modérées.

Les données chez l'enfant et l'adolescent ayant un diabète de type 1 sont issues uniquement d'une étude de pharmacocinétique, qui suggèrent une pharmacocinétique variable selon les tranches d'âge, tout en restant dans des limites acceptables.

L'étude IGBC a inclus seulement 6 patients adultes ayant un diabète de type 2 traités par insuline, et le critère de jugement principal de cette étude a porté uniquement sur les patients ayant un diabète de type 1. L'efficacité chez les patients diabétiques de type 2 n'est démontrée que dans la population globalisée des diabétiques de type 1 et de type 2, sur la base d'un critère de jugement secondaire non hiérarchisé. Toutefois, compte tenu des résultats observés chez les patients ayant un diabète de type 1 dans l'étude de non-infériorité, et du mécanisme d'action connu du glucagon sur l'hypoglycémie sévère, les résultats observés chez les patients ayant un diabète de type 1 peuvent être transposés aux patients ayant un diabète de type 2 traités par insuline.

L'efficacité de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) ne semble pas diminuée par la présence d'un rhume simple et l'administration concomitante de décongestionnants nasaux.

Le profil de tolérance de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) a en commun de celui du glucagon injectable la survenue d'événements du type nausées et vomissements. La forme nasale de glucagon a comme spécificité la survenue d'événements tels que des maux de têtes et des troubles respiratoires principalement une gêne ou une congestion nasale ainsi que des troubles oculaires, essentiellement sous forme de larmoiement.

La Commission souligne que l'administration par une tierce personne de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) ne nécessite pas de préparation préalable et que BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) se conserve à température ambiante, contrairement au glucagon administré par voie injectable qui nécessite la préparation de l'injection pour être administré par une tierce personne et une conservation au frais du médicament, ce qui présente un avantage pour une utilisation par l'entourage en situation d'urgence telle que la survenue d'une hypoglycémie sévère. Il est attendu que cette nouvelle modalité d'administration du glucagon, en améliorant potentiellement les conditions de soins, améliore d'une part le recours au glucagon par les aidants dans un contexte d'urgence, et d'autre part la qualité de vie.

Cependant, aucune donnée sur un éventuel impact de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) sur la qualité de vie n'a été fournie. En termes d'organisation des soins, aucune donnée n'est disponible, en particulier sur la prise en charge après l'administration de glucagon par voie intranasale par rapport à la prise en charge habituelle après l'administration de glucagon par voie injectable. Le RCP de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) précise qu'après avoir administré la dose, le soignant doit contacter immédiatement une assistance médicale. Au regard de la nouvelle modalité d'administration du glucagon par voie nasale, qui permettrait un recours plus important au glucagon, il est attendu un allègement de la prise en charge en urgence des hypoglycémies sévères.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) sur la morbi-mortalité. Malgré l'absence de données l'étayant, mais compte tenu de cette nouvelle modalité d'administration intranasale du glucagon qui représente une amélioration potentielle des conditions de soins par rapport au glucagon injectable dans un contexte d'urgence chez les patients ayant un diabète de type 1 et les patients ayant un diabète de type 2 traité par insuline, un impact supplémentaire de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) sur la qualité de vie ne peut être écarté. Il est attendu un impact de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) sur l'organisation des soins, toutefois il n'a pas été fourni de donnée le démontrant.

En conséquence, BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) apporte une réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

Une étude chez les enfants de moins de 4 ans est en cours d'élaboration. Le protocole de l'étude est actuellement en discussion avec la FDA (pas de calendrier communiqué par le laboratoire).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'hypoglycémie sévère aux conséquences potentiellement vitales requiert une prise en charge en urgence. Les recommandations internationales (ADA³⁷, AACE³⁸) et celles spécialisées en pédiatrie (ISPAD³⁹) préconisent l'administration de glucagon pour la prise en charge d'une hypoglycémie sévère pour les patients diabétiques ayant perdu connaissance ou incapables d'ingérer du glucose par voie orale. Le glucagon peut être administré par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) par l'entourage du patient diabétique à la condition qu'il ait été formé.

Selon l'avis de la Commission relatif à GLUCAGEN (glucagon), chez les patients traités par sulfonyles (sulfamides hypoglycémiantes), l'injection de glucagon est contre-indiquée⁴⁰.

Place de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) dans la stratégie thérapeutique

BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est un médicament de première intention de la crise d'hypoglycémie sévère du diabète de type 1 ou du diabète de type 2 traité par insuline.

Compte tenu des modalités d'utilisation, avec une administration unique par voie nasale dans un conditionnement prêt à l'emploi, une conservation à température ambiante, BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) comporte des avantages par rapport à la formulation par voie injectable de glucagon ; en effet, ce dernier nécessite une préparation de l'injection, la formation de l'entourage à l'injection, et une conservation du médicament au réfrigérateur avant utilisation.

Comme pour le glucagon injectable, la Commission recommande de ne pas utiliser BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) dans la crise d'hypoglycémie sévère du diabète de type 2 traité par sulfonyles (sulfamides hypoglycémiantes). Le glucagon est l'un des plus puissants stimulants de la sécrétion d'insuline. Or, les sulfonyles induisent une sécrétion d'insuline en court-circuitant les étapes de régulation de la sécrétion d'insuline par le glucose. La sécrétion d'insuline persiste sous sulfonyle quelle que soit la glycémie. Par conséquent, l'administration de glucagon lorsqu'une hypoglycémie est causée par une sulfonyle pourrait aggraver la situation en augmentant la sécrétion d'insuline. BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 non traité par insuline.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

³⁷ Association Américaine du Diabète

³⁸ American Association of Clinical Endocrinologists

³⁹ International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

⁴⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence GLUCAGEN 16/09/2015.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypoglycémie sévère chez le patient diabétique de type 1 ou de type 2 traité par insuline est une complication grave pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à base de glucagon qui s'administrent par voie injectable.
- ▶ BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est un traitement de 1^{ère} intention de la crise d'hypoglycémie sévère pour les patients âgés de plus de 4 ans ayant un diabète de type 1 ou ayant un diabète de type 2 traité par insuline. L'utilisation de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) chez les patients ayant un diabète de type 2 traité par sulfonylurée est contre-indiquée. BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du diabète de type 2 non traité par insuline.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la crise d'hypoglycémie sévère, qui est une complication aiguë du traitement du diabète,
- de la survenue exceptionnelle de ces crises d'hypoglycémie sévère,
- du besoin médical partiellement couvert par le glucagon injectable, et de la nécessité de disposer d'une forme galénique permettant d'améliorer l'adhésion au recours au glucagon dans cette situation d'urgence, relayé par les professionnels de santé (avis d'expert) et les associations de patients,
- de la réponse de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) au besoin identifié avec
 - une absence d'impact supplémentaire de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) sur la morbi-mortalité au regard de la démonstration uniquement d'une non-infériorité sur un critère de jugement composite par rapport au glucagon injectable chez des patients ayant un diabète de type 1 dans un contexte d'hypoglycémies modérées provoquées, et des données disponibles uniquement descriptives dans le diabète de type 2 provenant d'un faible effectif de patients adultes ayant un diabète de type 2 traités par insuline évalués dans l'étude de non-infériorité,
 - un impact potentiel attendu sur la qualité de vie et l'organisation des soins au regard de l'amélioration potentielle des conditions de soins, malgré l'absence de données l'étayant.

BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est :

- **important uniquement dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 traité par insuline,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète de type 2 non traité par insuline.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants**

âgés de 4 ans et plus ayant un diabète de type 1 ou un diabète de type 2 traité par insuline, et aux posologies de l'AMM,

- défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète de type 2 non traité par insuline.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la seule démonstration d'une non-infériorité du glucagon par voie nasale par rapport au glucagon injectable, et uniquement chez des patients adultes ayant un diabète de type 1, sur un critère de jugement principal composite, à savoir le pourcentage de patients atteignant une glycémie ≥ 70 mg/dL et/ou une augmentation de la glycémie ≥ 20 mg/dL depuis le nadir, et ce dans les 30 minutes après l'administration du glucagon sans aucune autre intervention permettant l'augmentation de la glycémie,
- des données disponibles chez l'enfant et l'adolescent ayant un diabète de type 1, issues d'une étude de pharmacocinétique qui suggèrent une pharmacocinétique variable selon les tranches d'âges, tout en restant dans des limites acceptables,
- des données disponibles uniquement descriptives dans le diabète de type 2 provenant d'un faible effectif de patients adultes ayant un diabète de type 2 traités par insuline évalués dans l'étude de non-infériorité,

mais prenant en compte :

- le besoin médical relayé par les professionnels de santé (avis d'expert) et les associations de patients de disposer d'une voie d'administration du glucagon plus facilement utilisable que la voie injectable afin d'améliorer l'adhésion au traitement, d'importance majeure dans cette situation d'urgence,
- l'intérêt de la mise à disposition d'une voie intranasale pour l'amélioration des conditions de soins
- et du profil d'efficacité et de tolérance connu du glucagon injectable sur les hypoglycémies sévères dans le diabète de type 1 et de type 2 traité par insuline,

la Commission considère que BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au glucagon injectable dans la prise en charge des hypoglycémies sévères des patients âgés de plus de 4 ans ayant un diabète de type 1 ou ayant un diabète de type 2 traité par insuline.

09.3 Population cible

La population cible de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) correspond aux patients âgés de 4 ans et plus ayant un diabète traité par insuline et susceptibles de présenter une hypoglycémie sévère.

D'après le rapport charges et produits pour 2021 publié en juillet 2020, le nombre de patients avec un diabète est de 3 800 000 (tous régimes d'assurance maladie) dont 858 000 patients traités par insuline⁴¹.

⁴¹<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapports-charges-produits-de-l-assurance-maladie/rapports-charges-et-produits-pour-2018-a-2021/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2021.php>

D'après les données de l'Assurance Maladie concernant les effectifs de patients pris en charge pour une Affection de Longue Durée (ALD) « diabète de type 1 et de type 2 » en 2017, le nombre d'enfants avec un diabète âgés de 0 à 4 ans était de 1 070 patients⁴².

La population cible de BAQSIMI (glucagon par voie intranasale) est estimée à un maximum de 857 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

La Commission souligne la nécessité de disposer d'un tel dispositif chez les enfants ayant un diabète traité par insuline âgés de moins de 4 ans et sera attentive aux résultats de toute étude permettant de l'évaluer.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 27 octobre 2020 Date d'examen : 3 mars 2021 Date d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes / expertise externe	Parties prenantes : L'Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD), Fédération Française des Diabétiques Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>BAQSIMI 3 mg, poudre nasale en récipient unidose</u> Boîte de 1 (CIP : 34009 301 952 9 1)
Demandeur	LILLY FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	16 décembre 2019 : AMM initiale (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	H04AA01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

⁴²<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>