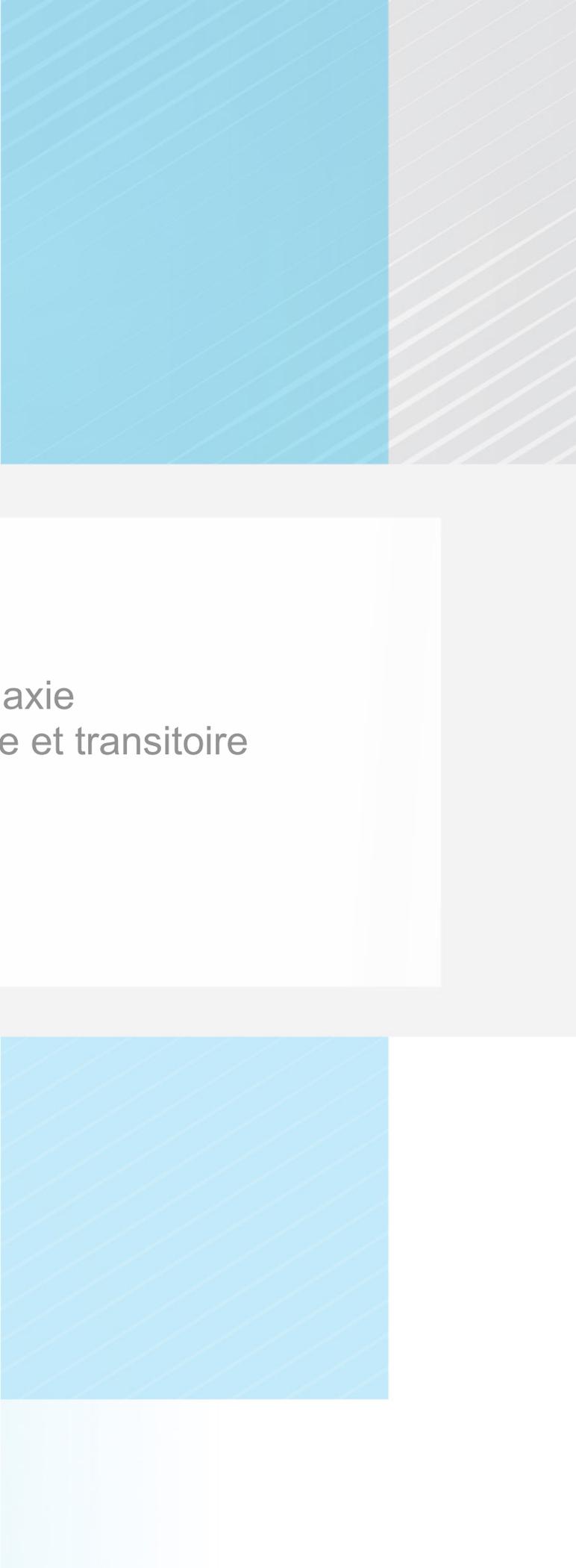


KamRAB^{MC} – Prophylaxie
postexposition passive et transitoire
contre la rage

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments
et des technologies à des fins
de remboursement



KamRAB^{MC} – Prophylaxie postexposition passive et transitoire contre la rage

Rédaction

Bertrand Allard
Alexandre Paré
Rania Saidi

Coordination scientifique

Sara Beha
Joël Brabant

Direction

Sylvie Bouchard

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 22 septembre 2022.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs et auteure principaux

Bertrand Allard, Ph. D
Alexandre Paré, Ph. D
Rania Saidi, M. Sc

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Coordonnateur et coordonnatrice scientifiques

Sara Beha, M. Sc
Joël Brabant, M. Sc

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
ISBN 978-2-550-93426-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). KamRAB^{MC} – Prophylaxie postexposition passive et transitoire contre la rage. Avis rédigé par Bertrand Allard, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2022. 20 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r Hugo Chapdelaine, immunologue et directeur de la clinique d'immunologie primaire de l'Institut de recherches cliniques de Montréal

D^r Jesse Papenburg, infectiologue pédiatrique et microbiologiste médical, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), directeur de la banque de sang du CHUM et membre du CCNMT

Consultation *ad hoc*

Pour ce rapport, une consultation *ad hoc* a été réalisée avec l'expert suivant :

D^r François Paquet, urgentologue et médecin hyperbare, CISSS de Chaudière-Appalaches

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

M. Kristian Filion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, CISSS de la Montérégie-Est, Hôpital Pierre-Boucher chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du Département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval. professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

Le **D^r Benjamin Rioux-Massé** est membre du CCNMT (Comité consultatif national en médecine transfusionnelle) et du consortium de la Chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec – Bayer de l'Université de Montréal.

Le **D^r Hugo Chapdelaine** a participé aux travaux des comités consultatifs pour Takeda et CSL Behring.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
1 MANDAT	1
1.1 Information présentée par le fabricant.....	1
1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS	1
1.3 Avis des agences réglementaires et de remboursement	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	2
2.1 Démarche d'évaluation.....	2
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.1.2 Données issues du processus de consultation	2
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	2
3 DIMENSION POPULATIONNELLE	3
3.1 Exposition au virus de la rage	3
3.1.1 Description de la condition et prévalence.....	3
3.1.2 Prise en charge	4
3.2 Besoin non comblé.....	5
3.2.1 Perspective des experts	5
4 DIMENSION CLINIQUE.....	6
4.1 Description du produit.....	6
4.2 Résultat de la recherche documentaire.....	6
4.3 Études retenues	6
4.3.1 Étude de phase II/III chez les adultes sains.....	6
4.3.2 Étude de phase IV chez les enfants.....	9
5 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE KAMRAB ^{MC}	11
6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	13
6.1 <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> et processus d'appel d'offres d'Héma-Québec	13
6.2 Perspectives des experts	13
6.2.1 Concentration des IgAH	13
6.2.2 Stabilité à température de la pièce.....	14
7 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	15
7.1 Analyse d'efficience.....	15
7.1.1 Revue de la littérature	15
7.1.2 Modèle économique utilisé.....	15
7.1.3 Intrants cliniques et économiques.....	15
7.1.4 Résultats.....	16

7.2	Analyse d'impact budgétaire	16
7.2.1	Interventions, comparateurs et parts de marché.....	16
7.2.2	Résultats.....	17
8	DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES DIMENSIONS	18
	RÉFÉRENCES	20

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2	Principaux résultats d'efficacité de l'étude pivot.....	7
Tableau 3	Sommaire des effets indésirables observés.....	8
Tableau 4	Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique	11
Tableau 5	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant KamRAB ^{MC} à HyperRAB ^{MC} pour la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage.....	16
Tableau 6	Répartition des quantités prévues d'IgAH (en UI) pour la PPE passive et transitoire de la rage selon le scénario statu quo et les nouveaux scénarios avec l'ajout de KamRAB ^{MC}	17
Tableau 7	Principaux constats et incertitudes – Dimensions organisationnelle et économique	18

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant Kamada Ltd., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit KamRAB^{MC}, une immunoglobuline antirabique humaine (IgAH). Ce produit est indiqué « *pour la prophylaxie postexposition (PPE) passive et transitoire de la rage, lorsqu'elle est administrée sans délai après un contact avec un animal atteint ou potentiellement atteint de la rage. KamRAB doit être administré conjointement avec un schéma complet de vaccination antirabique* ».

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de l'immunoglobuline antirabique KamRAB^{MC}. Des données contextuelles et expérientielles issues de la consultation d'experts ont également été mobilisées et intégrées.

Dimension populationnelle

La rage est une maladie infectieuse causée par un virus qui se transmet de l'animal à l'humain. Bien que l'apparition de symptômes se termine par le décès des patients dans la majorité des cas, le Québec n'a recensé que 12 décès depuis 1924.

La PPE représente le standard de soin pour réduire les risques d'infection par le virus de la rage chez les individus exposés à un animal infecté ou potentiellement infecté. La PPE comprend un schéma vaccinal complet ainsi que l'administration d'une IgAH dont l'objectif est de réduire le risque d'infection en attendant la pleine efficacité du vaccin. Au Québec, un algorithme clinique facilite la prise en charge des patients et aiguille les cliniciens dans leur prise de décision. Cet algorithme permet de déterminer si l'exposition au virus est significative et si une PPE est recommandée, notamment en fonction du type d'animal et du risque lié au secteur géographique.

Actuellement, deux vaccins et au moins une IgAH (HyperRAB^{MC}) sont disponibles pour amorcer la PPE chez les patients exposés au virus de la rage. L'IgAH HyperRab^{MC} est inscrite à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Une autre IgAH, Imogam^{MC}, n'est pas utilisée en clinique, mais reste disponible en cas de problème d'approvisionnement. Outre le faible risque de pénurie d'IgAH, le besoin de santé des individus exposés ou potentiellement exposés au virus de la rage est adéquatement comblé.

Dimension clinique

Les principales données d'efficacité et d'innocuité de l'IgAH KamRAB^{MC} reposent sur l'étude pivot comparative de non-infériorité de phase II/III à répartition aléatoire, à double insu et réalisée avec des individus non exposés au virus de la rage. Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Les résultats d'une étude observationnelle de phase IV à bras unique réalisée chez une population pédiatrique exposée au virus de la rage ont également été appréciés.

Efficacité

- Les résultats de l'étude pivot montrent que le protocole de PPE comprenant l'IgAH KamRAB^{MC} est non inférieur à celui utilisant l'IgAH HyperRAB^{MC} dans l'induction d'une immunité humorale protectrice contre le virus de la rage.
- Les résultats pharmacocinétiques et l'absence d'infection rapportée dans l'étude de phase IV appuient la conclusion de non-infériorité.

Innocuité

- Le profil d'innocuité de KamRAB^{MC} est jugé satisfaisant et semblable à celui du comparateur HyperRAB^{MC}.
- Les résultats de l'étude de phase IV montrent que le profil d'innocuité de l'IgAH KamRAB^{MC} chez les enfants de moins de 16 ans est comparable à celui observé chez les adultes.

Perspective des experts

- De l'avis des experts, les deux études retenues sont adéquates pour l'évaluation de la non-infériorité de l'IgAH KamRAB^{MC} à l'intérieur d'une PPE.
- Selon eux, les résultats d'efficacité et d'innocuité rapportés associés à KamRAB^{MC} sont semblables à ceux du comparateur HyperRAB^{MC}.

Dimension organisationnelle

Perspective des experts

- Avec les produits existants et disponibles au Québec, l'inscription et la distribution de KamRAB^{MC} n'auraient pas d'impact sur la qualité des soins et services offerts aux individus exposés au virus de la rage.
- L'ajout de KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait pallier d'éventuelles pénuries en IgAH selon les experts consultés.

Dimension économique

Analyse d'efficience

- Au prix soumis, KamRAB^{MC} coûte près de 2 fois plus cher que son comparateur HyperRAB^{MC}. Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées non inférieures à celles de son comparateur, KamRAB^{MC} est jugé non efficient.

Analyse d'impact budgétaire

- Si KamRAB^{MC} remporte l'appel d'offres d'Héma-Québec, son inscription à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait soit avoir un impact budgétaire nul, soit permettre des économies pour le système de soins de santé. Cela dépendra du produit qui remportera l'appel d'offres.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de KamRAB^{MC} est reconnue pour la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage, lorsqu'elle est administrée sans délai après un contact avec un animal atteint ou potentiellement atteint de la rage.

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les résultats de l'étude pivot sont suffisants pour reconnaître la non-infériorité de KamRAB^{MC} comparativement à l'IgAH présentement distribuée au Québec, HyperRAB^{MC}. La conclusion de non-infériorité s'applique à l'utilisation de KamRAB^{MC} à l'intérieur d'une prophylaxie postexposition comprenant un schéma vaccinal complet contre le virus de la rage.
- Les membres reconnaissent que KamRAB^{MC} et HyperRAB^{MC} partagent un profil d'effets indésirables similaire. Certains membres ont toutefois remis en doute l'équivalence de leurs profils d'innocuité, et ce, en raison de la fréquence plus élevée de douleur au site d'injection.
- Les membres reconnaissent que les résultats de l'étude de phase IV montrent un profil d'innocuité de KamRAB^{MC} observé dans la population pédiatrique comparable à celui observé chez l'adulte, ce qui, selon eux, soutient l'utilisation de cette IgAH chez les enfants et adolescents.
- Les membres sont d'avis que l'IgAH KamRAB^{MC} représente une alternative thérapeutique aux 2 autres IgAH qui comblerait en partie le besoin de santé pour les individus exposés ou potentiellement exposés au virus de la rage, lequel est jugé très faible.

Délibération sur l'ensemble des dimensions

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis d'ajouter l'IgAH KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour une utilisation conjointe avec la vaccination dans la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage, lorsqu'elle est administrée sans délai après un contact avec un animal atteint ou potentiellement atteint de la rage.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent une valeur thérapeutique non inférieure de l'IgAH KamRAB^{MC} par rapport à HyperRAB^{MC}, lorsqu'elle est utilisée conjointement avec la vaccination dans le cadre de la PPE antirabique.
- Au regard de l'ensemble des dimensions, les membres considèrent que KamRAB^{MC} constitue une alternative thérapeutique avec une valeur non incrémentale par rapport aux autres IgAH actuellement disponibles.
- Les membres estiment que l'ajout de KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait pallier d'éventuelles pénuries en IgAH, et ce, même s'ils reconnaissent que les risques demeurent faibles.
- Les membres sont d'avis que, dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout de KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait engendrer des économies pour le système de santé.

Recommandation de l'INESSS sur KamRAB^{MC}

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande d'ajouter l'IgAH KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour une utilisation conjointe avec la vaccination dans la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage chez les individus exposés ou potentiellement exposés au virus.

Précision sur la recommandation

Dans une perspective de justice distributive, le remboursement de KamRAB^{MC} pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable si son coût d'utilisation ne surpassait pas celui des autres IgAH lors du prochain appel d'offres.

SUMMARY

KamRAB™ (human rabies immunoglobulin) – Passive and transient postexposure prophylaxis of rabies infection

Mandate

At the request of the manufacturer, Kamada Ltd., the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) evaluated KamRAB™, a human rabies immunoglobulin (HRIG). This product is indicated" for *passive, transient postexposure prophylaxis (PEP) of rabies infection, when given immediately after contact with a rabid or possibly rabid animal. KamRAB should be administered concurrently with a full course of rabies vaccine*".

Evaluation process

Data from the scientific literature and those provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy, safety and cost-effectiveness of KamRAB™. In addition, experiential and contextual data from expert consultations were mobilized and integrated. Lastly, INESSS performed a cost-effectiveness and budget impact analysis.

Populational dimension

Rabies is an infectious disease caused by a virus transmitted from animals to humans. Although the onset of symptoms ends in death in most cases, only 12 deaths have been reported in Quebec since 1924.

PEP constitutes the standard of care for reducing the risk of infection by the rabies virus in individuals exposed to an infected or possibly infected animal. PEP includes a full vaccination course and the administration of HRIG to reduce the risk of infection until the vaccine takes full effect. In Québec, a clinical algorithm is used to facilitate patient management and guide clinicians in their decision-making. The algorithm indicates whether the exposure to the virus is significant and whether PEP is recommended, based mainly on the type of animal and the risk associated with the geographical area.

Currently, two vaccines and at least one HRIG (HyperRAB™) are available for initiating PEP in patients exposed to the rabies virus. HyperRAB™ is on the *Liste des produits du système du sang du Québec*. Another HRIG, Imogam™, is not used clinically but is available in the event of a supply problem. Apart from the risk of HRIG shortage, which is low, the health need of individuals exposed or possibly exposed to the rabies virus is adequately met.

Clinical dimension

The main efficacy and safety data on the HRIG KamRAB™ come from the phase II/III, randomized, double-blind, comparative, non-inferiority, pivotal study with individuals with no exposure to the rabies virus. This study is considered to be of good methodological quality. The results of a phase IV, single-arm observational study in a rabies-exposed pediatric population were evaluated as well.

Efficacy

- The results of the pivotal study show that the PEP protocol including the HRIG KamRAB™ is non-inferior to that using the HRIG HyperRAB™ in inducing protective humoral immunity against the rabies virus.
- The pharmacokinetic results and the absence of infection reported in the phase IV study support the conclusion of non-inferiority.

Safety

- The safety profile of KamRAB™ is considered satisfactory and similar to that of the comparator HyperRAB™.
- The results of the phase IV study show that the safety profile of the HRIG KamRAB™ in children under 16 years of age is comparable to that observed in adults.

Expert perspective

- In the experts' opinion, the two studies selected are adequate for evaluating the non-inferiority of the HRIG KamRAB™ as part of PEP.
- They feel that the reported efficacy and safety results for KamRAB™ are similar to those for the comparator HyperRAB™.

Organizational dimension

Expert perspective

- With the products currently available in Québec, listing and distributing KamRAB™ would not have an impact on the quality of care and services provided to individuals exposed to the rabies virus.
- According to the experts consulted, adding KamRAB™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* could alleviate potential HRIG shortages.

Economic dimension

Cost-effectiveness analysis

- At the price submitted, KamRAB™ costs almost twice as much as its comparator, HyperRAB™. On the basis of efficacy and safety considered non-inferior to those of its comparator, KamRAB™ is not considered cost-effective.

Budget impact analysis

- If KamRAB™ wins the Héma-Québec call for tenders, its inclusion on the *Liste des produits du système du sang du Québec* could either have no budget impact or result in savings for the healthcare system. This will depend on which product wins the call for tenders.

Deliberation concerning therapeutic value

The members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) are of the unanimous opinion that the therapeutic value of KamRAB™ is recognized for the passive, transient postexposure prophylaxis of rabies when administered immediately after contact with a rabid or possibly rabid animal.

Reasons for the unanimous position

- The members are of the opinion that the results of the pivotal study are sufficient for recognizing the non-inferiority of KamRAB™ relative to the HRIG currently distributed in Québec, HyperRAB™. The conclusion of non-inferiority applies to the use of KamRAB™ as part of postexposure prophylaxis including a full rabies vaccination course.
- The members recognize that KamRAB™ and HyperRAB™ share similar adverse effects profiles. However, some members questioned the equivalence of their safety profiles due to the higher frequency of injection site pain with KamRAB™.
- The members recognize that the results of the phase IV study show that the safety profile of KamRAB™ observed in the pediatric population was comparable to that observed in adults, which, they feel, supports the use of this HRIG in children and adolescents.
- The members are of the opinion that the HRIG KamRAB™ constitutes a therapeutic alternative to the other two HRIGs listed that would partially address the health need for individuals exposed or possibly exposed to the rabies virus, which is considered very small.

Deliberation concerning all the aspects

The members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) unanimously agree that the HRIG KamRAB™ should be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for concurrent use with vaccination for the passive, transient postexposure prophylaxis of rabies, when administered immediately after contact with a rabid or possibly rabid animal.

Reasons for the unanimous position

- The members recognize the non-inferior therapeutic value of the HRIG KamRAB™ relative to HyperRAB™ when used concurrently with vaccination in the context of rabies PEP.
- All the dimensions considered, the members feel that KamRAB™ constitutes a therapeutic alternative with a non-incremental value relative to the other currently available HRIGs.
- The members believe that adding KamRAB™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* could address potential HRIG shortages, although they acknowledge that the risk is low.
- The members are of the opinion that, in a call-for-tenders context, adding KamRAB™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* could generate savings for the healthcare system.

INESSS's recommendation regarding KamRAB™

In light of the available data, INESSS recommends that the HRIG KamRAB™ be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for concurrent use with vaccination for the passive, transient postexposure prophylaxis of rabies in individuals exposed or possibly exposed to the virus.

Note concerning the recommendation

From a distributive justice perspective, coverage of KamRAB™ for the requested indication would be a responsible, fair and equitable decision, provided the cost of using it does not exceed the cost of the other HRIGs in the next call for tenders.

SIGLES ET ACRONYMES

ARN	Acide ribonucléique
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CSEMI	Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PPE	Prophylaxie postexposition

1 MANDAT

1.1 Information présentée par le fabricant

Le fabricant Kamada Ltd. a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit KamRAB^{MC} (immunoglobuline antirabique humaine). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande d'évaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant

Fabricant	Kamada Ltd.
Marque de commerce	KamRAB ^{MC}
Dénomination commune	Immunoglobuline antirabique humaine (IgAH)
Forme pharmaceutique	Sol. Inj. I.M.
Teneur(s)	150 UI/mL, flacons de 2,0 mL et 10,0 mL
Date d'émission de l'Avis de conformité par Santé Canada	2018-11-07 <input type="checkbox"/> Avec condition(s) <input checked="" type="checkbox"/> Sans condition
Indication reconnue par Santé Canada	KamRAB est une immunoglobuline antirabique humaine (IgAH) indiquée pour la prophylaxie postexposition (PPE) passive et transitoire de la rage, lorsqu'elle est administrée sans délai après un contact avec un animal atteint ou potentiellement atteint de la rage. KamRAB doit être administré conjointement avec un schéma complet de vaccination antirabique.
Indication demandée à l'INESSS	<i>Idem</i>
Liste visée par la demande	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS

Il s'agit de la première évaluation du produit KamRAB^{MC} par l'INESSS. Il s'agit également de la première évaluation d'une immunoglobuline antirabique humaine par l'INESSS.

1.3 Avis des agences réglementaires et de remboursement

Selon l'information repérée dans la littérature grise, l'IgAH KamRAB^{MC} est homologuée aux États-Unis et remboursée en Australie pour la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage (détails à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*).

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Démarche d'évaluation

2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

Pour répondre à la demande d'évaluation du produit, une revue rapide de la littérature a été effectuée afin de compléter l'information soumise par le fabricant et les recommandations des autres organismes et agences (annexe A du document *Annexes complémentaires*). Le repérage de la littérature a été réalisé par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique (annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews, incluant Cochrane Database of Systematic Reviews, ont été interrogées en juillet 2022. Les documents publiés en anglais et en français ont été considérés avec une restriction temporelle débutant à l'année 2010. Une évaluation de la qualité des études et de l'appréciation de la preuve a aussi été réalisée (annexes C et D du document *Annexes complémentaires*).

2.1.2 Données issues du processus de consultation

Une collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes a été réalisée par l'entremise :

- d'un comité consultatif regroupant un microbiologiste-infectiologue, un immunologue et un hématologue;
- d'une consultation *ad hoc* avec un urgentologue.

2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'INESSS utilise une approche multidimensionnelle qui tient compte de l'évaluation de 5 dimensions : populationnelle, socioculturelle, clinique, organisationnelle et économique. Les données probantes (issues de la littérature), contextuelles et expérientielles (issues des différentes consultations) sont intégrées pour chaque dimension et présentées au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et autres parties prenantes concernées ont déclaré les intérêts ou les rôles qui pouvaient les placer en situation de conflit. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. Il n'y a eu aucune déclaration de conflit d'intérêts et de rôles par les membres du CSEMI.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Exposition au virus de la rage

3.1.1 Description de la condition et prévalence

La rage est une zoonose mortelle causée par un virus à ARN de la famille des *Rhabdoviridae*. Le virus de la rage se transmet aux humains par la salive d'animaux infectés et entre dans le corps par le biais de morsures, d'égratignures, de lésions de la peau, de muqueuses ou par les voies respiratoires. Le virus accède ensuite au système nerveux central en migrant le long des nerfs périphériques. La période d'incubation de la rage est habituellement de 3 semaines à 3 mois, mais varie en fonction de certains facteurs tels que la voie d'entrée du virus, la charge virale et la distance entre la voie d'entrée et le cerveau [OMS, 2020; Gouvernement du Canada, 2018; ASPC et CCNI, 2015].

Les symptômes précoces de la rage incluent les maux de tête, les malaises, la fièvre et la fatigue. De la faiblesse, des engourdissements, des tremblements ou des spasmes musculaires peuvent aussi être ressentis dans le membre qui a été mordu. Une fois le système nerveux central atteint, la maladie progresse rapidement vers une encéphalite clinique qui se traduit de 2 façons différentes. La forme furieuse est associée à une hyperactivité, à une excitabilité, à une hydrophobie et parfois à une aérophobie. Les individus présentant la forme furieuse de la maladie décèdent en quelques jours par arrêt cardiorespiratoire. La forme paralytique évolue généralement plus lentement et est associée à une paralysie flaccide progressive des muscles à partir du foyer d'infection (p. ex. le site de morsure). Les individus tombent ensuite dans le coma et décèdent. Dans près de 100 % des cas, l'apparition de symptômes cliniques se termine par le décès [OMS, 2020; ASPC et CCNI, 2015].

Selon l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), les régions sociosanitaires du Nord-du-Québec, du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James affichent un niveau de risque élevé de présence de rage chez les animaux terrestres. Pour les autres régions du Québec, le risque est faible ou indéterminé [INSPQ, 2022]. En utilisant le nombre d'unités d'IgAH administrées en 2021, il est estimé que 506 adultes de 76 kg ont reçu une dose d'HyperRAB^{MC}. Selon la Circulaire 2021-024¹ traitant de l'approvisionnement en produits sanguins, les centres de soins où l'utilisation en établissement de santé et services sociaux des IgAH est la plus élevée incluent la Montérégie (20 %), le Centre universitaire de santé McGill (CUSM, 18 %), la région de Laval, Laurentides et Lanaudière (14 %), l'Estrie (13 %) ainsi que le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM, 10 %). Soulignons enfin que le Québec a recensé 12 décès à la suite d'une infection par le virus de la rage depuis la mise en place du processus de déclaration des cas en 1924 [Gouvernement du Canada, 2018].

¹ Circulaire 2021-024 – Allocation budgétaire 2022-2023 pour l'approvisionnement en produits sanguins [site Web]. Disponible à : <https://q26.pub.msss.rtss.qc.ca/Formulaires/Circulaire/ConsCirculaire.aspx?enc=XRoKGMgCnxQ=> (consulté le 27 septembre 2022).

3.1.2 Prise en charge

La santé publique mise sur la prévention des expositions, la prophylaxie préexposition et l'accès rapide à un traitement de prophylaxie postexposition (PPE) en cas d'exposition à risque. La prophylaxie préexposition consiste à la vaccination préventive, avant l'exposition au virus. Un titre sérique d'anticorps neutralisants $\geq 0,5$ IU/mL est considéré comme suffisant pour protéger une personne contre la maladie [MSSS, 2020].

Au Québec, la PPE est indiquée pour les personnes exposées au virus de la rage, principalement à la suite d'un contact avec un animal potentiellement rabique. Plusieurs éléments sont pris en compte pour déterminer si une PPE contre la rage est indiquée ou non. Un algorithme a été mis en place pour faciliter la prise de décision [MSSS, 2016]. Un algorithme existe également dans le cas où la maladie risquerait d'avoir été transmise d'une personne à une autre – phénomène qui reste extrêmement rare [MSSS, 2016]. Lorsqu'elle est indiquée, la PPE doit être administrée le plus rapidement possible après l'exposition potentielle au virus. La PPE comprend l'injection d'une dose d'IgAH, conjointement avec l'administration d'un schéma vaccinal antirabique complet.

Actuellement, la seule IgAH distribuée et utilisée au Québec est HyperRAB^{MC}. Une autre IgAH, Imogam^{MC}, est disponible en cas de problème d'approvisionnement en HyperRAB^{MC}. Concernant les vaccins antirabiques, les cliniciens disposent de 2 produits équivalents, soit Imovax Rage^{MC} (Sanofi Pasteur) et RabAvert^{MC} (GlaxoSmithKline). Selon l'indication demandée à l'INESSS, KamRAB^{MC} représenterait une alternative thérapeutique aux IgAH actuellement disponibles pour la PPE.

Perspective des experts

Selon les experts, l'algorithme publié par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) est utilisé en clinique principalement par les urgentologues, pour aiguiller la prise en charge des patients exposés au virus de la rage. De leur avis, la majorité des répondants de première ligne sont à l'aise avec son utilisation. Pour les cas litigieux, les experts de la santé publique sont consultés au besoin.

Les experts précisent néanmoins qu'il existe probablement une hétérogénéité dans l'application de l'algorithme en fonction des régions, des centres hospitaliers et même des cliniciens. Étant donné la létalité de la maladie et l'anxiété des patients et de leur famille relativement au développement de symptômes, les experts estiment que les cliniciens de première ligne pourraient ressentir une certaine pression et administrer le produit par précaution dans certains cas.

Les experts consultés sont d'avis que les IgAH présentement utilisées pour la PPE chez les individus exposés ou potentiellement exposés au virus de la rage sont efficaces et offrent une protection adéquate contre le développement des infections rabiques.

3.2 Besoin non comblé

Deux vaccins contre la rage sont présentement disponibles au Québec comme traitement prophylactique avant l'exposition au virus. Pour les individus exposés au virus de la rage, au moins une IgAH est disponible, en plus des 2 vaccins, pour initier débuter la PPE.

3.2.1 Perspective des experts

Avec les produits existants et disponibles au Québec, les experts consultés estiment que le besoin de santé des personnes exposées ou potentiellement exposées au virus de la rage est adéquatement comblé.

Selon les experts, bien qu'aucune pénurie d'IgAH ne soit à prévoir, avoir accès à plusieurs sources d'IgAH, lesquelles auraient des profils d'efficacité et d'innocuité similaires, diminuerait les risques liés aux potentiels problèmes d'approvisionnement.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Description du produit

L'IgAH KamRAB^{MC} est une solution stérile aqueuse et non pyrogène renfermant des immunoglobulines antirabiques (≥ 95 % de protéines sous forme d'immunoglobulines G). L'IgAH est préparée à partir de plasma de donneurs humains ayant été immunisés par un vaccin antirabique. Chaque unité de plasma doit se révéler négative au dépistage de différent virus. L'inactivation et l'élimination des agents pathogènes sont effectuées en 3 étapes : solvant/détergent, traitement par la chaleur (pasteurisation) et nanofiltration.

Les IgAH contenues dans KamRAB^{MC} confèrent une immunité passive et transitoire contre la rage en neutralisant rapidement le virus dans les tissus infectés, avant qu'une immunité active induite par la vaccination se mette en place et assure une protection à long terme.

4.2 Résultat de la recherche documentaire

Au total, 2 études repérées et soumises par le fabricant ont été retenues pour l'évaluation de KamRAB^{MC} comme IgAH dans la prophylaxie PPE passive et transitoire de la rage, en association avec la vaccination [Hobart-Porter *et al.*, 2021; Matson *et al.*, 2020]. L'évaluation de la qualité des études et de l'ensemble de la preuve est présentée aux annexes C et D du document *Annexes complémentaires*.

4.3 Études retenues

4.3.1 Étude de phase II/III chez les adultes sains

L'étude de Matson est un essai clinique comparatif de phase II/III, monocentrique, à répartition aléatoire et à double insu [Matson *et al.*, 2020]. L'objectif de cet essai est de déterminer si l'IgAH KamRAB^{MC} est non inférieure à l'IgAH HyperRAB^{MC} dans sa capacité à conférer une immunité passive et transitoire contre la rage, lorsqu'elle est associée avec un schéma vaccinal antirabique dans le cadre d'une PPE. L'étude a été réalisée sur un total de 118 adultes n'ayant jamais été exposés au virus de la rage, à un vaccin antirabique ou à une IgAH. Les patients ont été répartis selon un ratio 1:1 pour recevoir une dose unique d'IgAH (20 UI/kg; KamRAB^{MC} ou HyperRAB^{MC}) au jour 0 et l'administration d'un vaccin antirabique (RabAvert^{MC}) aux jours 0, 3, 7, 14 et 28. La mesure du titre d'anticorps antirabiques neutralisants a été réalisée sur des échantillons sanguins prélevés aux jours 0, 3, 7, 14, 28, 49 et 185.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint un titre d'anticorps antirabiques neutralisants $\geq 0,5$ UI/mL 14 jours après le début de la PPE. La différence entre les proportions de sujets ayant atteint ce seuil dans le groupe KamRAB^{MC} et son comparateur a été utilisée comme critère de non-infériorité. La non-infériorité était satisfaite lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % de ce différentiel de proportion n'excédait pas -10 %. Les paramètres secondaires d'évaluation incluent le temps de demi-vie, la concentration plasmatique maximale et d'autres variables pharmacocinétiques. Les résultats principaux de l'étude sont présentés dans le [tableau 2](#).

L'étude est jugée de bonne qualité méthodologique (détails à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*). Elle inclut un nombre adéquat de sujets, répartis aléatoirement entre les 2 groupes et le double insu est respecté. Les caractéristiques démographiques de base des patients sont présentées et comparables entre les groupes. La population étudiée est représentative des individus adultes susceptibles de recevoir la PPE et l'IgAH comparateur est le produit actuellement utilisé pour les PPE antirabiques au Québec. La durée de suivi des patients est adéquate pour évaluer l'efficacité des IgAH dans le cadre d'une PPE. Le paramètre principal d'évaluation, soit le pourcentage de patients présentant un titre d'anticorps neutralisants $\geq 0,5$ UI/mL après 14 jours, est pertinent et considéré comme la référence par la communauté scientifique du domaine.

Tableau 2 Principaux résultats d'efficacité de l'étude pivot

Paramètre d'évaluation	KamRAB ^{MC} + vaccin (N = 57)	Comparateur + vaccin (N = 59)	Différence KamRAB ^{MC} – comparateur (IC 90 %)
Patients ayant atteint un titre d'anticorps antirabiques $\geq 0,5$ UI/mL ^a , % (IC95 %)	98,2 (90,6-100)	100 (93,9-100)	-1,8 (-8,1 à 3,0)
<i>Autres paramètres d'intérêt</i>			
C _{MAX} (UI/mL)	44,9	36,0	124,6 ^b (90,6 à 171,3)
AUC _{0-LAST} (jour x UI/mL)	1741,4	1686,0	103,9 ^b (75 à 135) ^b
AUC _{0-∞} (jour x UI/mL)	2045,9	1916,9	106,7 ^b (80,5 à 141,5) ^b

Abréviations : AUC_{0-LAST} : aire sous la courbe de t₀ à la dernière observation; AUC_{0-∞} : aire sous la courbe de t₀ jusqu'à l'infini; C_{MAX} : concentration plasmatique maximale; IC : intervalle de confiance; s.o. : sans objet.

^a Paramètre évalué au jour 14 après le début de la PPE.

^b Les valeurs présentées représentent le ratio KamRAB^{MC}/HyperRAB^{MC} exprimé en pourcentage.

Les résultats montrent que la proportion de patients ayant un titre d'anticorps neutralisants $\geq 0,5$ UI/mL après 14 jours est similaire pour KamRAB^{MC} et son comparateur (98,2 % contre 100 %, respectivement). La différence de proportion entre les 2 groupes est de 1,8 point de pourcentage, avec un intervalle de confiance à 90 % n'excédant pas la limite inférieure préétablie à -10 % pour établir la non-infériorité. Ces résultats permettent donc de conclure que l'IgAH KamRAB^{MC} est non inférieure à HyperRAB^{MC} dans son rôle dans la PPE. Les paramètres secondaires d'évaluation, soit les caractéristiques pharmacocinétiques des IgAH, sont semblables dans les 2 groupes. Les paramètres pharmacocinétiques secondaires liés au titre d'anticorps neutralisants apparaissent également comparables entre les 2 produits (██████████).

La nature et la fréquence des effets indésirables rapportés chez les individus recevant KamRAB^{MC} sont semblables à celles observées avec le comparateur HyperRAB^{MC}. Néanmoins, une proportion légèrement plus élevée de patients rapportant des douleurs au site d'injection dans le groupe KamRAB^{MC} par rapport au comparateur (49,2 % contre 39,0 %) a été observée. Cette différence entre les 2 groupes n'était toutefois pas statistiquement significative ($p = 0,178$). Deux effets indésirables ont mené à l'abandon de l'étude par des patients : une tumeur mammaire (grave) et une douleur au mamelon (modérée). Selon les investigateurs, ces deux événements indésirables ne sont pas liés au produit KamRAB^{MC}.

Tableau 3 Sommaire des effets indésirables observés

Événements indésirables	KamRAB ^{MC} (N = 59)	Comparateur (N = 59)	Valeur de p [†]
Tous types, n ^{bre} (%)	48 (81,4)	51 (86,4)	████
Liés au produit, n ^{bre} (%)	32 (54,2)	27 (45,8)	████
Douleur au site d'injection, n ^{bre} (%)	29 (49,2)	23 (39)	0,178
Graves, n ^{bre} (%)	1 (1,7)	0	████
Menant à l'abandon de l'étude*, n ^{bre} (%)	2 (3,4)	0	████

* Les 2 effets indésirables ayant mené à l'abandon de l'étude (1 grave : tumeur mammaire et 1 modéré : douleur au mamelon) ne sont pas liés au produit selon les investigateurs.

† Source : Clinical Study Report confidentiel fourni par le fabricant.

Perspective des experts

De l'avis des experts, le choix du paramètre d'évaluation principal pour l'évaluation de la non-infériorité, soit le pourcentage de patients ayant un titre d'anticorps neutralisants $\geq 0,5$ UI/mL au jour 14 suivant le début de la PPE, est adéquat. Certains experts mentionnent que le titre sérique d'anticorps neutralisants moyen au jour 14 aurait pu être utilisé comme paramètre secondaire appuyant le paramètre principal. Outre l'exclusion des patients préalablement exposés au virus de la rage, la population de l'étude principale est représentative des patients qui reçoivent la PPE au Québec. Le choix de la borne de non-infériorité de 10 % est considéré comme approprié.

Selon les experts, le profil d'effets indésirables associé à KamRAB^{MC} est favorable et semblable à celui du comparateur. Certains ont avancé l'hypothèse que le format 2 fois moins concentré de KamRAB^{MC} par rapport à HyperRAB^{MC} pourrait expliquer la différence dans la fréquence de patients rapportant des douleurs au site d'injection. En effet, une solution 2 fois moins concentrée requiert un volume d'injection 2 fois plus grand pour atteindre la dose recommandée de 20 UI/kg, ce qui pourrait induire plus de douleur. Cependant, les experts jugent que la différence entre les 2 traitements est négligeable et que cet effet indésirable ne justifierait pas la prescription préférentielle d'une IgAH par rapport à l'autre.

4.3.2 Étude de phase IV chez les enfants

L'étude de Hobart-Porter est un essai de phase IV, prospectif et à bras unique [Hobart-Porter *et al.*, 2021]. L'objectif était de confirmer l'innocuité de l'IgAH KamRAB^{MC} dans une population pédiatrique (< 17 ans) dans le cadre d'une PPE. L'étude a été réalisée chez 30 enfants et adolescents exposés ou potentiellement exposés au virus de la rage et admissibles à recevoir une PPE selon les normes locales. La prise en charge des patients comprenait un lavage de la plaie, l'immunisation passive avec l'IgAH KamRAB^{MC} et l'immunisation active avec un vaccin antirabique (RabAvert^{MC}). La ou les plaies, si identifiables, étaient infiltrées avec une dose de 20 UI/kg de KamRAB^{MC}.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la fréquence et la sévérité des effets indésirables locaux et systémiques se manifestant dans les 14 et 84 premiers jours de traitement. Les paramètres d'évaluation secondaire d'intérêt étaient le nombre de patients ayant un titre d'anticorps sériques neutralisants contre la rage au jour 14 supérieur ou égal à 0,5 UI/mL ainsi que le nombre de patients présentant des signes et symptômes de la rage tels qu'évalués par les investigateurs à tout moment durant l'étude. Globalement, l'étude est jugée de faible qualité méthodologique et certaines préoccupations quant aux risques de biais ont été soulevées (détails à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*).

Au total, 57 effets indésirables ont été observés dans les 14 jours suivant l'administration de KamRAB^{MC} chez 21 patients (70 % de la cohorte), tous d'intensité faible. La douleur au site d'injection, jugée causée ou non par le produit d'investigation par les évaluateurs, est l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré. Les résultats relatifs au paramètre principal d'évaluation montrent que la nature et la fréquence des effets indésirables rapportés dans la population pédiatrique traitée avec KamRAB^{MC} sont conséquentes avec ce qui a été observé dans l'étude pivot.

Aucun des participants n'a manifesté de symptômes d'infection par le virus de la rage durant le suivi de 84 jours. Il faut noter que l'exposition au virus de la rage n'a été confirmée que chez 3 des 30 patients (10 %). De plus, 28 patients (93,3 %) avaient un titre d'anticorps sériques neutralisants supérieur ou égal à 0,5 UI/mL. Dans l'ensemble, bien que le nombre de patients inclus dans cette étude soit faible et malgré les limites inhérentes à son devis, les résultats rapportés sont conséquentes avec ceux de l'étude pivot.

Perspective des experts

Le profil d'effets indésirables observé chez les enfants et les adolescents apparaît favorable aux experts et serait comparable à celui observé dans l'étude pivot. De leur avis, aucun signal ne remet en doute l'utilisation de KamRAB^{MC} chez la population pédiatrique.

Les experts rappellent qu'en l'absence de traitement, les individus infectés avec le virus de la rage développeront des symptômes à l'intérieur de 3 mois. Le suivi de 84 jours ou 12 semaines leur apparaît adéquat pour capter les événements d'infections potentielles qui pourraient survenir durant l'étude. Les experts notent toutefois que le nombre de patients est faible et ne permet pas de tirer une conclusion sur l'efficacité de cette IgAH, seulement sur le paramètre de patient sans infection.

5 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE KAMRAB^{MC}

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de l'analyse et de l'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique.

Tableau 4 Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique

CONSTATS	INCERTITUDES
Dimension populationnelle	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'infection par le virus de la rage est mortelle si elle n'est pas prise en charge en temps opportun. Depuis 1924, le Québec a recensé 12 décès causés par ce virus. ▪ Une IgAH est présentement distribuée par Héma-Québec (HyperRAB^{MC}). Une autre, Imogam^{MC}, est inscrite à la Liste des médicaments – Établissement et est disponible en cas de pénurie selon certains experts. ▪ Le besoin de santé pour les personnes exposées ou potentiellement exposées au virus de la rage serait présentement adéquatement comblé. Les IgAH présentement utilisées pour la PPE sont efficaces et bien tolérées selon les experts. 	
Dimension clinique	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sur la base du pourcentage d'individus ayant un titre d'anticorps sériques neutralisants > 0,5 UI/mL 14 jours après le début de la PPE, l'IgAH KamRAB^{MC} est jugée non inférieure à HyperRAB^{MC} dans la génération d'une réponse humorale protectrice contre le virus de la rage. ▪ Le constat de non-infériorité est basé sur les données d'une seule étude randomisée de bonne qualité méthodologique comparant KamRAB^{MC} à l'IgAH présentement distribuée au Québec. La méthodologie utilisée est jugée adéquate par les experts. ▪ Le profil d'innocuité de KamRAB^{MC} est comparable à celui d'HyperRAB^{MC}. ▪ L'innocuité comparative de KamRAB^{MC} et d'HyperRAB^{MC} a été évaluée à l'intérieur d'un protocole de PPE comprenant un vaccin antirabique. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le paramètre utilisé pour établir la non-infériorité est une mesure de l'efficacité du vaccin et non de l'IgAH. L'efficacité de l'IgAH à neutraliser le virus de la rage n'est pas présentée. ▪ L'atteinte du seuil de 0,5 UI/mL est interprétée par les investigateurs comme une mesure de l'interférence (ou de l'absence d'interférence) entre l'IgAH et le vaccin antirabique.

CONSTATS	INCERTITUDES
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une seconde étude de faible qualité méthodologique réalisée chez les enfants montre que l'IgAH KamRAB^{MC} présente un profil d'innocuité comparable à celui rapporté chez les adultes. 	

Délibération sur la valeur thérapeutique
<p>Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de KamRAB^{MC} est reconnue pour la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage, lorsqu'elle est administrée sans délai après un contact avec un animal atteint ou potentiellement atteint de la rage.</p> <p>Motifs de la position unanime</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les membres sont d'avis que les résultats de l'étude pivot sont suffisants pour reconnaître la non-infériorité de KamRAB^{MC} comparativement à l'IgAH présentement distribuée au Québec, HyperRAB^{MC}. La conclusion de non-infériorité s'applique à l'utilisation de KamRAB^{MC} à l'intérieur d'une prophylaxie postexposition comprenant un schéma vaccinal complet contre le virus de la rage. ▪ Les membres reconnaissent que KamRAB^{MC} et HyperRAB^{MC} partagent un profil d'effets indésirables similaire. Certains membres ont toutefois remis en doute l'équivalence de leurs profils d'innocuité, et ce, en raison de la fréquence plus élevée de douleur au site d'injection. ▪ Les membres reconnaissent que les résultats de l'étude de phase IV montrent un profil d'innocuité de KamRAB^{MC} observé dans la population pédiatrique comparable à celui observé chez l'adulte, ce qui, selon eux, soutient l'utilisation de cette IgAH chez les enfants et adolescents. ▪ Les membres sont d'avis que l'IgAH KamRAB^{MC} représente une alternative thérapeutique aux 2 autres IgAH qui comblerait en partie le besoin de santé pour les individus exposés ou potentiellement exposés au virus de la rage, lequel est jugé très faible.

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

6.1 *Liste des produits du système du sang du Québec et processus d'appel d'offres d'Héma-Québec*

Pour qu'un agent thérapeutique dérivé du sang ou qui remplace un facteur sanguin puisse être distribué et utilisé au Québec, 2 étapes doivent être franchies :

- L'agent thérapeutique doit être inscrit sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Le MSSS ajoute les produits à la *Liste* à la suite des recommandations de l'INESSS et du CCNMT.
- L'agent thérapeutique doit remporter un appel d'offres réalisé par Héma-Québec pour l'approvisionnement de plusieurs de ses produits. Seuls les agents thérapeutiques inscrits sur la *Liste* peuvent participer à un tel appel d'offres. Ainsi, ce ne sont pas tous les produits inscrits sur la *Liste* qui peuvent être distribués à un moment donné.

Dans certains scénarios, par exemple afin d'éviter les ruptures de stock ou de continuer le traitement des patients en cas d'intolérance à un produit, Héma-Québec peut identifier plus d'un fournisseur par catégorie de produits à des fins de distribution pour la même indication. Un de ces produits pourrait être privilégié lors de la distribution. Des contrats de gré à gré peuvent également être conclus entre Héma-Québec et certains fournisseurs, en fonction des circonstances et des besoins.

6.2 Perspectives des experts

Concernant les caractéristiques des produits, les experts consultés se sont exprimés sur la concentration des produits d'IgAH et leur stabilité à température pièce.

6.2.1 Concentration des IgAH

Les produits HyperRAB^{MC} et KamRAB^{MC} sont disponibles à des concentrations différentes (300 UI/mL et 150 UI/mL, respectivement). Selon les experts, une IgAH plus concentrée est préférable pour minimiser le volume d'injection intramusculaire, particulièrement chez la population pédiatrique. D'ailleurs, un volume d'injection intramusculaire plus élevé peut être associé à davantage de douleurs au site d'injection. Toutefois, en cas de plaies multiples, disposer d'une solution d'IgAH plus diluée pourrait au contraire faciliter l'infiltration du produit dans les plaies.

Considérant la différence de concentration entre KamRAB^{MC} et HyperRAB^{MC}, certains experts soutiennent qu'une seule IgAH devrait être disponible pour les cliniciens afin d'éviter les erreurs de dosage.

6.2.2 Stabilité à température de la pièce

KamRAB^{MC} peut être conservé jusqu'à 1 mois à température pièce (< 25°C) contrairement à ses comparateurs. Selon les experts, une stabilité accrue à température ambiante peut représenter un avantage dans les contextes où les ressources sont limitées ou lorsque la chaîne de froid ne peut être adéquatement maintenue, ce qui n'est pas le cas au Québec, excepté peut-être dans certaines régions nordiques éloignées comme le Nunavik. Certains experts notent toutefois que cette stabilité pourrait réduire les quelques pertes dues à une erreur d'entreposage. La stabilité à température ambiante d'une préparation d'IgAH ne devrait en aucun cas justifier un entreposage volontaire du produit ailleurs que dans un réfrigérateur.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Analyse d'efficience

7.1.1 Revue de la littérature

Une revue de la littérature économique a été effectuée par l'INESSS, mais n'a pas permis de repérer des publications pertinentes.

7.1.2 Modèle économique utilisé

Aucune analyse pharmacoéconomique n'a été soumise par le fabricant.

Comme il a été mentionné à la section sur la dimension clinique ([section 4](#)), l'efficacité et l'innocuité de KamRAB^{MC} sont jugées non inférieures à celles de son comparateur HyperRAB^{MC}. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts a été effectuée par l'INESSS afin d'évaluer l'efficience de KamRAB^{MC} comparativement à HyperRAB^{MC}, selon la perspective d'un système de soins de santé. L'analyse exclut la notion de perte de produit en l'absence de données probantes quantifiant la différence de perte reliée à l'usage de KamRAB^{MC} et d'HyperRAB^{MC}. Selon les experts consultés, il demeure plausible que les pertes soient plus importantes avec KamRAB^{MC} en raison de la disponibilité de 2 teneurs comparativement à 3 pour son comparateur dans un contexte d'ajustement des doses au poids du patient.

7.1.3 Intrants cliniques et économiques

Le prix des produits, obtenu du MSSS ou du fabricant, est le principal paramètre économique d'intérêt. Les posologies sont tirées des monographies officielles des produits.

Les coûts du traitement pour les patients de 18 ans et plus ont été calculés à partir d'un poids de 76 kg, soit la moyenne québécoise de poids chez les adultes, tandis que ceux pour les patients de moins de 18 ans ont été calculés à partir d'un poids moyen de 37,75 kg [INSPQ, 2019].

7.1.4 Résultats

Tableau 5 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant KamRAB^{MC} à HyperRAB^{MC} pour la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage

Produit	Coût d'un traitement		Variation de coût	
	Enfant	Adulte	Enfant	Adulte
HyperRAB ^{MC} , Grifols 300 UI/mL Format de 1 ou 2 mL Format de 3 mL	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$	-	
KamRAB ^{MC} , Kamada 150 UI/mL	■ \$	■ \$	■ à ■ \$	■ à ■ \$

En comparaison avec HyperRab^{MC}, KamRab^{MC} est près de 2 fois plus cher au prix soumis par le fabricant. Le coût par unité internationale de KamRab^{MC} devrait s'établir entre ■ et ■ \$, soit une diminution de ■ à ■ % pour être équivalent au coût de son comparateur. Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées non inférieures à celles de son comparateur, KamRAB^{MC} est jugé non efficient.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à la distribution potentielle de KamRAB^{MC} advenant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage, selon la perspective du système de soins québécois.

7.2.1 Interventions, comparateurs et parts de marché

Perspectives des experts

Selon les experts consultés, KamRAB^{MC} ne serait pas avantagé ou désavantagé de manière significative par rapport au comparateur dans le cas où les 2 seraient disponibles, comme il a été mentionné à la section sur la dimension organisationnelle (voir la [section 6](#)). Ainsi, les parts de marché de KamRAB^{MC} seraient de 0 ou 100 % chez les enfants ainsi que les patients adultes.

En tenant compte des parts de marchés octroyées à KamRAB^{MC} par l'INESSS et de la tendance des quantités d'IgAH livrées par Héma-Québec annuellement depuis 2012-2013, les quantités projetées pour les 3 prochaines années sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 6 Répartition des quantités prévues d'IgAH (en UI) pour la PPE passive et transitoire de la rage selon le scénario statu quo et les nouveaux scénarios avec l'ajout de KamRAB^{MC}

	AN 1	AN 2	AN 3
Statu quo, sans l'ajout de KamRAB^{MC}			
HyperRAB ^{MC}	■	■	■
Total IgAH	■	■	■
Nouveau scénario 1, avec l'ajout de KamRAB^{MC}			
KamRAB ^{MC}	0	0	0
HyperRAB ^{MC}	■	■	■
Total IgAH	■	■	■
Nouveau scénario 2, avec l'ajout de KamRAB^{MC}			
KamRAB ^{MC}	■	■	■
HyperRAB ^{MC}	0	0	0
Total IgAH	■	■	■

7.2.2 Résultats

Dans le cas où KamRAB^{MC} ne remporterait pas l'appel d'offres d'Héma-Québec (scénario 1), il ne détiendrait aucune part de marché et l'impact budgétaire sur le système de soins de santé serait par conséquent nul. S'il remportait l'appel d'offres (scénario 2), c'est-à-dire s'il avait la totalité du marché des IgAH au Québec, son coût devrait être inférieur ou égal à celui de son comparateur. Dans ce cas-ci, si son prix était égal à celui d'HyperRAB^{MC}, l'impact budgétaire serait également nul, tandis que s'il remportait l'appel d'offres avec un prix inférieur à celui de son comparateur, son ajout à la *Liste* entraînerait des économies pour le système de soins de santé. L'ampleur de ces économies potentielles demeure toutefois incertaine étant donné le contexte d'appel d'offres d'Héma-Québec.

8 DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES DIMENSIONS

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des dimensions.

Tableau 7 Principaux constats et incertitudes – Dimensions organisationnelle et économique

CONSTATS	INCERTITUDES
Dimension organisationnelle	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour être distribué, Kamrab^{MC} doit être inscrit à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> et remporter l'appel d'offres d'Héma-Québec. Une recommandation d'ajout de l'INESSS ne garantit en rien la distribution d'un produit. ▪ L'inscription de KamRAB^{MC} à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> n'aurait aucun impact sur la qualité des soins et services offerts aux individus potentiellement exposés au virus de la rage. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étant donné la différence de concentration entre KamRAB^{MC} et ses comparateurs (150 UI/mL vs 300 UI/mL), les experts recommandent la distribution et l'utilisation d'une seule IgAH afin de minimiser les erreurs de dosage.
Dimension économique	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sur la base des coûts d'acquisition des traitements, KamRAB^{MC} coûte près de 2 fois plus cher que son comparateur HyperRAB^{MC}. Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées non inférieures à celles de son comparateur, KamRAB^{MC} est jugé non efficient. ▪ Si KamRAB^{MC} remporte l'appel d'offres d'Héma-Québec, son inscription à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> pourrait soit avoir un impact budgétaire nul, soit permettre des économies pour le système de soins de santé. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une incertitude demeure quant à l'ampleur des économies potentielles pour le système de soins de santé compte tenu du processus d'appel d'offres d'Héma-Québec.

Délibération sur l'ensemble des dimensions

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis d'ajouter l'IgAH KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour une utilisation conjointe avec la vaccination dans la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage, lorsqu'elle est administrée sans délai après un contact avec un animal atteint ou potentiellement atteint de la rage.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent une valeur thérapeutique non inférieure de l'IgAH KamRAB^{MC} par rapport à HyperRAB^{MC}, lorsqu'elle est utilisée conjointement avec la vaccination dans le cadre de la PPE antirabique.
- Au regard de l'ensemble des dimensions, les membres considèrent que KamRAB^{MC} constitue une alternative thérapeutique avec une valeur non incrémentale par rapport aux autres IgAH actuellement disponibles.
- Les membres estiment que l'ajout de KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait pallier d'éventuelles pénuries en IgAH, et ce, même s'ils reconnaissent que les risques demeurent faibles.
- Les membres sont d'avis que, dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout de KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait engendrer des économies pour le système de santé.

Recommandation de l'INESSS sur KamRAB^{MC}

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande d'ajouter l'IgAH KamRAB^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour une utilisation conjointe avec la vaccination dans la prophylaxie postexposition passive et transitoire de la rage chez les individus exposés ou potentiellement exposés au virus.

Précision sur la recommandation

Dans une perspective de justice distributive, le remboursement de KamRAB^{MC} pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable si son coût d'utilisation ne surpassait pas celui des autres IgAH lors du prochain appel d'offres.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Vaccin contre la rage – Guide canadien d'immunisation [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2015. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-18-vaccin-contre-rage.html>.
- Gouvernement du Canada. Surveillance de la rage [site Web]. Ottawa, ON : 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/rage/surveillance.html>.
- Hobart-Porter N, Stein M, Toh N, Amega N, Nguyen HB, Linakis J. Safety and efficacy of rabies immunoglobulin in pediatric patients with suspected exposure. Hum Vaccin Immunother 2021;17(7):2090-6.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). La rage [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2022. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/zoonoses/rage>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Compilation spéciale réalisée par l'INSPQ, 10 mai 2019 (Fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) - Nutrition, 2015). Québec, Qc : INSPQ; 2019.
- Matson MA, Schenker E, Stein M, Zamfirova V, Nguyen HB, Bergman GE. Safety and efficacy results of simulated post-exposure prophylaxis with human immune globulin (HRIG; KEDRAB) co-administered with active vaccine in healthy subjects: A comparative phase 2/3 trial. Hum Vaccin Immunother 2020;16(2):452-9.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Vaccin contre la rage – Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) [site Web]. Québec, Qc : MSSS; 2020. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/rage-vaccin-contre-la-rage/>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). La rage – Guide d'intervention visant la prévention de la rage humaine. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-277-03W.pdf>.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Rage [site Web]. Genève, Suisse : OMS; 2020. Disponible à : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rabies>.

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

