

Décision n° 2022.0227/DP/SEM du 22 avril 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KAPRUVIA

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire VIFOR France pour la spécialité KAPRUVIA, reçue le 5 janvier 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée les 14 janvier, 31 janvier et 1^{er} février 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 26 janvier, 1^{er} et 2 février 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 février 2022 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n°2022.0126 du 14 avril 2022 du collège de la HAS à sa présidente ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 7 avril 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 avril 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KAPRUVIA, dans l'indication « traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse ».

Le laboratoire VIFOR France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie invalidante, dès lors qu'il a été mis en évidence que les patients atteints d'un prurit sévère par rapport à ceux qui n'en souffrent pas ont plus souvent rapporté une qualité du sommeil dégradée, un épuisement et une dépression. De même, le risque de non-observance des séances de dialyse est plus important.
- Il n'existe pas de traitement approprié. Considérant le profil de tolérance défavorable de la gabapentine et la prégabaline rendant très difficile son utilisation, ces spécialités ne sont pas considérées comme des traitements appropriés.
- Dans la mesure où la maladie est invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament est présumé innovant car il apporte un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de qualité de vie. L'effet démontré est cliniquement significatif dans une pathologie où le besoin médical n'est pas couvert. Par ailleurs le médicament possède un profil de tolérance acceptable et un plan de développement adapté.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

KAPRUVIA (Difelikefaline) 50 microgrammes/mL - Solution injectable

du laboratoire VIFOR France

dans l'indication « Traitement des formes sévères du prurit associé à une maladie rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 22 avril 2022.

La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****DIFELIKEFALINE
KAPRUVIA 50 µg/ml****Solution injectable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 20 avril 2022**

- Prurit associé à une maladie rénale chronique (Pa-MRC)
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	17
6.	Recommandation de la Commission	18
7.	Informations administratives et réglementaires	18

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM du KAPRUVIA (difélikéfaline), 50 µg/mL solution injectable dans l'indication du « traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament KAPRUVIA (difélikéfaline) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès des autorités compétentes le 08/03/2021, dans un périmètre plus large que l'accès précoce pré-AMM, en intégrant les formes modérées du prurit associé à une maladie rénale chronique, chez les patients adultes sous hémodialyse.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication restreinte au prurit sévère, en date du 07/04/2022.

Il est à noter que KAPRUVIA (difélikéfaline) n'a pas bénéficié d'une ATU mais a fait l'objet d'un accès compassionnel préalable, qui a concerné deux patients, ainsi qu'un troisième correspondant à une poursuite à la suite de l'étude clinique.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Traitement des **formes sévères** du prurit associé à une maladie rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse ».

➔ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Traitement des **formes modérées** du prurit associé à une maladie rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse ».

3. Posologie et mode d'administration

« L'utilisation de Kapruvia doit se limiter exclusivement aux centres d'hémodialyses.

Kapruvia doit être utilisé par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles la difélikéfaline est indiquée. Les autres causes de prurit - autres que celui associé à la maladie rénale chronique - doivent être exclues avant d'instaurer le traitement par difélikéfaline.

La difélikéfaline est administrée 3 fois par semaine par injection intraveineuse en bolus dans la ligne veineuse du circuit de dialyse à la fin de la séance d'hémodialyse pendant ou après le rinçage.

La dose recommandée de difélikéfaline est de 0,5 microgramme/kg de poids sec (c'est-à-dire le poids cible après dialyse). Le volume total de la dose (mL) nécessaire à prélever doit être calculé comme suit : $0,01 \times \text{poids corporel sec (kg)}$, arrondi au dixième le plus proche (0,1 mL). Pour les patients dont le poids sec est supérieur ou égal à 195 kg, la dose recommandée est de 100 microgrammes (2 mL). Les volumes d'injection sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Plage de poids (Poids sec en kg)	Volume d'injection ¹ (mL)
40 à 44	0,4
45 à 54	0,5
55 à 64	0,6
65 à 74	0,7
75 à 84	0,8
85 à 94	0,9
95 à 104	1,0
105 à 114	1,1
115 à 124	1,2
125 à 134	1,3
135 à 144	1,4
145 à 154	1,5
155 à 164	1,6
165 à 174	1,7
175 à 184	1,8
185 à 194	1,9
≥ 195	2,0

¹ Plus de 1 flacon peut être nécessaire si un volume d'injection de plus de 1 mL est nécessaire.

Un effet de la difélikéfaline sur la réduction du prurit est escompté après 1 à 2 semaines de traitement.

Omissions de prise

Si une séance d'hémodialyse n'est pas réalisée, Kapruvia doit être administré lors de la séance suivante à la même dose.

Traitement supplémentaire

Si une 4^e séance d'hémodialyse doit être effectuée dans la semaine, Kapruvia doit être administré à la fin de la séance à la dose recommandée. Il ne faut pas administrer plus de 4 doses par semaine même si le nombre de séances d'hémodialyse dans une semaine est supérieur à 4. Il est peu probable qu'une 4^e dose de Kapruvia entraîne une accumulation de difélikéfaline qui représenterait un problème pour la tolérance, puisque la majorité de la difélikéfaline résiduelle du traitement précédent sera éliminée par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2 du RCP). Toutefois, la sécurité et l'efficacité d'une 4^e dose n'ont pas été complètement établies en raison de l'insuffisance de données.

Patients dont le traitement par hémodialyse est incomplet

Pour les séances d'hémodialyse de moins d'une heure, l'administration de difélikéfaline doit être suspendue jusqu'à la séance d'hémodialyse suivante.

Après l'administration de la difélikéfaline chez les patients hémodialisés, jusqu'à 70 % de difélikéfaline est éliminé de l'organisme avant la séance d'hémodialyse suivante (voir rubriques 4.9 et 5.2 du RCP). Le taux plasmatique de difélikéfaline restant au moment de l'hémodialyse suivante est réduit d'environ 40 à 50 % dans l'heure qui suit l'hémodialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2 du RCP). La difélikéfaline n'a pas été étudiée chez les patients

présentant une insuffisance hépatique sévère (Groupe de travail sur les défaillances d'organes [ODWG, Organ Dysfunction Working Group] du National Cancer Institute [NCI]) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population de patients.

Population âgée (≥ 65 ans)

Les recommandations posologiques pour les patients âgés sont les mêmes que pour les patients adultes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la difélikéfaline chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Kapruvia ne doit pas être dilué et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

La difélikéfaline est éliminée par la membrane du dialyseur et doit être administrée une fois que le sang ne circule plus dans le dialyseur. La difélikéfaline est administrée 3 fois par semaine par injection intraveineuse en bolus dans la ligne veineuse du circuit de dialyse à la fin du traitement d'hémodialyse pendant ou après le rinçage.

Lorsqu'elle est administrée après le rinçage, au moins 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) doivent être administrés après l'injection de Kapruvia. Si la dose est administrée pendant le rinçage, aucune solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) supplémentaire n'est nécessaire pour rincer la ligne. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KAPRUVIA (difélikéfaline) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le prurit associé à la maladie rénale chronique (Pa-MRC), historiquement appelé « prurit urémique » désigne le prurit lié à l'insuffisance rénale chronique, après élimination chez le patient des autres étiologies de prurit secondaire (causes endocrines, infections, hémopathies, maladies neurologiques ou psychiatriques, iatrogénie, ...)¹. Un prurit est considéré comme chronique à partir de 6 semaines de démangeaisons.

La physiopathologie du Pa-MRC est aujourd'hui encore imparfaitement comprise, et passe par plusieurs mécanismes tels que l'accumulation de dépôts cutanés de toxines urémiques, une neuropathie périphérique, une micro-inflammation chronique, un déséquilibre de la balance des récepteurs opioïdes κ et μ (en faveur des récepteurs μ , activateurs des voies de conduction du prurit), et une xérose cutanée liée à la maladie rénale qui constitue un facteur d'aggravation. La voie histaminergique

¹ Lanot A, Kottler D, Béchade C. Mise au point Prurit associé à la maladie rénale chronique. Néphrologie & Thérapeutique Volume 17, Issue 7, Decembre 2021, 488-495.

ne serait pas ou peu impliquée dans la physiopathologie, contrairement à la voie spécifique pruritogène du Cowhage².

Les manifestations cliniques sont diverses et d'intensité variable selon les patients. Le prurit est symétrique, souvent diffus, mais peut également être localisé au dos, à l'abdomen ou aux membres. Des lésions secondaires au prurit sont fréquemment retrouvées, telles que des stries de grattage, des ex-coriations, des nodules de prurigo, des possibles complications infectieuses dans les formes sévères.

La prévalence du Pa-MRC modéré à sévère a été estimée au travers de plusieurs études observationnelles, dont la cohorte DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*). Parmi 23 264 patients hémodialysés originaires de 21 pays et interrogés entre 2009 et 2018, 37 % d'entre eux indiquaient souffrir d'un prurit modéré à sévère, parmi lesquels 19 % précisaient être très ou extrêmement gênés par leur prurit (échelle à 5 catégories définissant la gêne relative au prurit « pas du tout » et « extrêmement »)³. D'importantes variations de prévalence sont retrouvées selon les sources, allant de 18 % à 98 %, sans précision sur la sévérité du prurit⁴.

Le Pa-MRC est souvent sous-évalué par les soignants. Dans la même cohorte DOPPS, sur 268 centres interrogés, 69 % des responsables médicaux sous-estimaient la prévalence de Pa-MRC de leurs patients. Aussi, 17 % des patients hémodialysés souffrant d'un prurit quasi constant n'en ont jamais parlé à un professionnel de santé⁵.

Le Pa-MRC a un impact négatif sur la qualité de vie des patients hémodialysés.

Plusieurs études ont été menées à partir de la cohorte DOPPS pour caractériser l'impact sur la qualité de vie des patients atteints d'un prurit décrit comme « extrêmement gênant ».

Dans l'article de Sukul. et al³, les patients atteints d'un prurit sévère par rapport à ceux qui n'en souffrent pas ont plus souvent rapporté une qualité du sommeil dégradée, un épuisement, une dépression. De même, le risque de non-observance des séances de dialyse est plus important. Une relation entre la survenue d'une infection cutanée et la sévérité du prurit a aussi été recherchée mais ne ressortait pas statistiquement supérieure du fait d'un faible nombre d'événements.

L'altération de la qualité de vie des patients atteints de cette pathologie est corroborée par les associations de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Il n'existe pas de recommandations spécifiques de prise en charge du Pa-MRC. Les options thérapeutiques disponibles sont décrites dans la littérature scientifique, et se basent sur des opinions d'experts ou des études ayant inclus un petit nombre de patients avec un niveau de preuve souvent insuffisant⁶.

² Cowhage = poil à gratter. Il caractérise une voie de signalisation pruritogène différente de la voie histaminergique, faisant intervenir les récepteurs PAR-2, et serait impliquée dans les prurits chroniques (source : Alexandru D. et al. Cowhage-Induced Itch as an Experimental Model for Pruritus. A Comparative Study with Histamine-Induced Itch. Plos One. Mars 2011).

³ Sukul N et al. Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney Medicine*. Volume 3, Issue 1, Janvier/février 2021, 42-53.

⁴ Xinmiao H et al. Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients A meta-analysis of cross-sectional studies. *Medicine*. Volume 97, Issue 21. Mai 2018.

⁵ Rayner HC. Et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2000–7.

⁶ Martin CE. Et al. Have We Just Scratched the Surface? A Narrative Review of Uremic Pruritus in 2020. *Canadian Journal of kidney health and disease*. Volume 7 : 1-14

Les recommandations européennes de prise en charge du prurit chronique datant de 2019⁷ rappellent qu'avant toute instauration d'un traitement symptomatique spécifique, il est recommandé de suivre un certain nombre de mesures générales environnementales (port de vêtements adaptés, éviction des facteurs contribuant à la sécheresse cutanée, température ambiante, ...), hygiéno-diététiques (hydratation de la peau, utilisation de savon doux, limiter la consommation d'aliments très chauds et épicés, les grandes quantités de boissons chaudes et d'alcool,...) et psychologiques (techniques de relaxation).

L'optimisation des paramètres de dialyse est à réaliser avant tout traitement pharmacologique^{1,8}. Cela passe par le choix de la membrane d'hémodialyse, et l'augmentation de la fréquence ou des durées des dialyses.

Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique du Pa-MRC. Il est à noter que la spécialité WINFURAN (nalfurafine), agoniste des récepteurs kappa, a été développée spécifiquement dans le Pa-MRC. Le laboratoire a retiré sa demande d'AMM en 2014 suite à un avis négatif du CHMP⁹. Elle n'a donc jamais été mise à disposition en Union Européenne.

Du fait d'une physiopathologie multifactorielle, les médicaments actuellement utilisés, tous en hors AMM, ciblent les différentes composantes possibles de la maladie :

– Traitement de la neuropathie périphérique

Une revue Cochrane¹⁰ a relevé que les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) étaient la classe thérapeutique la plus étudiée dans le Pa-MRC, et une réduction du prurit versus placebo a été mise en évidence au travers de 5 études ayant concerné 297 patients. Cette classe thérapeutique est citée dans les recommandations européennes⁷ et dans les différentes sources bibliographiques^{1,6,8}.

La capsaïcine utilisée en application cutanée locale réduirait les sensations de prurit (étudiée versus placebo dans 2 études impliquant 112 patients) via un phénomène de tachyphylaxie (rétractation des fibres nerveuses épidermiques). Les recommandations européennes lui trouvent une place dans la prise en charge des prurits localisés.

– Déséquilibre de la balance des récepteurs opioïdes

Les antagonistes des récepteurs μ tels que la naltrexone ont été évalués dans le Pa-MRC. Deux études ont été retrouvées dans la revue Cochrane impliquant 62 patients et aucune différence significative versus placebo n'a été mise en évidence.

La nalfurafine (WINFURAN), agoniste des récepteurs kappa, a été évaluée dans 6 études cliniques impliquant plus de 600 patients, mais la demande d'AMM a été retirée en 2014.

La difélikéfaline (KAPRUVIA) est également un agoniste spécifique des récepteurs kappa et fait l'objet de la présente évaluation par la Commission.

– L'immunomodulation

La photothérapie UVB a fait l'objet de plusieurs études cliniques, dont les résultats discordants ne permettent pas de conclure de façon certaine sur le bénéfice de cette option thérapeutique dans le Pa-MRC. Elle est à considérer dans certains cas particuliers de prurits réfractaires aux traitements

⁷ Weishaar E. et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. Acta Dermato-Venereologica. Volume 99, N°5. Avril 2019

⁸ Lipman ZM. et al. Clinical management of chronic kidney disease-associated pruritus: current treatment options and future approaches. Clinical Kidney Journal. Volume 25. Décembre 2021 (i16-i22).

⁹ EMA. Winfuran: Withdrawal of the marketing authorisation application. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/winfuran>

¹⁰ Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease (Review). Cochrane Library. 2020.

pharmacologiques, en prenant en compte le risque de cancer cutané et la co-prescription de traitements immunosuppresseurs.

Le thalidomide a des propriétés anti-inflammatoires et son utilisation est suggérée dans les recommandations européennes en cas de prurit réfractaire. Cependant, les risques tératogènes et de neuropathie périphérique sont à prendre en compte.

– Autres thérapies

Les différentes sources bibliographiques citent des techniques non pharmacologiques (telle que l'acupuncture), et d'autres médicaments tels que les antidépresseurs, les antihistaminiques, les dermocorticoïdes, les cannabinoïdes mais les données cliniques ne sont encore une fois pas suffisantes pour leur trouver une place précise dans la prise en charge.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KAPRUVIA (difélikéfaline) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des formes sévères de prurit associée à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés.

4.2.2.1 Médicaments

Les spécialités à base de gabapentine et prégabaline sont utilisées en hors AMM dans le traitement du Pa-MRC sévère et recommandées^{1,3,7,8} ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les thérapeutiques suivantes sont utilisées dans le traitement du Pa-MRC, mais ne sont pas considérées comme des CCP dans la forme sévère de la maladie.

- Photothérapie UVB ;
- Optimisation des paramètres de la dialyse ;
- Utilisation d'émollients ;
- Recommandations hygiéno-diététiques ;
- Acupuncture, relaxation.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents à KAPRUVIA (difélikéfaline), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Considérant le profil de tolérance défavorable de la gabapentine et la prégabaline dans l'usage hors AMM du Pa-MRC, rendant très difficile son utilisation, ces spécialités ne sont pas considérées comme des traitements appropriés.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 07/04/2022 que l'efficacité et la sécurité de KAPRUVIA (difélikéfaline), sont fortement présumées dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

La spécialité KAPRUVIA (difélikéfaline) est un agoniste des récepteurs kappa. Les études de phase III KALM-1 et KALM-2 ont montré une supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo sur des critères d'efficacité/qualité de vie que sont les scores WI-NRS, Skindex-10 (KALM-1) et 5-D itch score (KALM-1).

Malgré un effet modeste démontré dans les deux études, et plus particulièrement dans l'étude KALM-2 où la quantité d'effet de la difélikéfaline est moindre, cette spécialité est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients dialysés atteints de Pa-MRC, principalement en termes de d'efficacité et de qualité de vie. Elle constitue ainsi une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie.

Il est à noter qu'elle s'administre uniquement dans des centres d'hémodialyse, en bolus intraveineux après la séance de dialyse, donc s'intègre dans le parcours de soins du patient, sans apporter d'amélioration en termes d'impact organisationnel.

Cependant, cette spécialité ne concerne pas les patients bénéficiant d'une dialyse péritonéale, aussi à risque de développer un prurit associé à la maladie rénale chronique, n'ayant pas été inclus dans les études.

4.5.2 Données disponibles

La difélikéfaline a été évaluée au travers de 3 études de phase II, et 5 études de phase III. Seuls les résultats des études de phase III KALM-1 (CR845-CLIN3102) et KALM-2 (CR845-CLIN3103) seront décrits.

Nom de l'étude	Phase	Description
PR-13A9-P2-A (Japon)	II	Études multicentriques, randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle Durée de traitement : entre 2 et 8 semaines
CR845-CLIN2101 (Etats-Unis)	II	
CR845-CLIN2005 (Etats-Unis)	II	
CR845-CLIN3101 (Etats-Unis)	III	Étude multicentrique en ouvert, non comparative Évaluation de la tolérance jusqu'à S52
CR845-CLIN3102 = KALM-1 (Etats-Unis)	III	Études multicentriques, randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle Durée de traitement : 12 semaines Suivi jusqu'à 52 semaines
CR845-CLIN3103 = KALM-2 (international)	III	
CR845-CLIN3105	III	Étude multicentrique en ouvert, non comparative

4.5.2.1 Efficacité

Méthodologies des études KALM-1 et KALM-2

Les études KALM-1 et KALM-2 sont des études multicentriques (KALM-1 a eu lieu uniquement aux Etats-Unis), randomisées versus placebo, en double aveugle dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la difélikéfaline à la dose de 0,5 mcg/kg par rapport à un placebo dans la réduction de l'intensité des démangeaisons chez des sujets sous hémodialyse et présentant un prurit modéré à sévère.

Les patients inclus étaient tous hémodialysés trois fois par semaine, et souffraient d'un prurit modéré à sévère. Pour rappel, le périmètre de la demande d'accès précoce pré-AMM est restreint au prurit sévère.

Après une phase de screening, les patients évaluaient leur prurit à l'aide de l'échelle WI-NRS (*Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale*¹¹) durant 7 jours avant d'être randomisés avec un ratio d'allocation 1 :1 dans le groupe difélikéfaline ou placebo pour une période en double aveugle de 12 semaines.

Une période d'arrêt de traitement de 2 semaines était ensuite réalisée avec un suivi de la tolérance.

Après la période de double aveugle et la période d'arrêt de traitement, les patients avaient la possibilité de rentrer dans la phase de suivi à long terme¹² afin de recevoir la difélikéfaline, en ouvert pendant 52 semaines supplémentaires.

Des analyses post-hoc en sous-groupes ont été réalisées. Celles impliquant le niveau de gravité du prurit seront synthétisées dans la suite du document à titre informatif.

Effectifs et caractéristiques des patients des études KALM-1 et KALM-2

Le tableau ci-après présente les effectifs de patients pour les populations ITT et de tolérance (population de tolérance), respectivement pour les études KALM-1 et KALM-2.

Tableau 1 : effectifs et populations des études KALM-1 et KALM-2

	CR845-CLIN3102 (KALM-1)			CR845-CLIN3103 (KALM-2)		
	Difélikéfaline	Placebo	Total	Difélikéfaline	Placebo	Total
Population ITT	189	189	378	237	236	473
Population de tolérance (double aveugle)	189	188	377	235	236	471

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après, et sont issues de la population de tolérance.

Dans ces deux études de phase III, l'âge médian des patients était de 60-61 ans selon l'étude, une majorité de patients étaient de sexe masculin, et la mise sous dialyse datait de plus de 4 ans.

¹¹ WI-NRS (« Worst Itching Numerical Rating Scale ») : échelle d'intensité du prurit coté de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), renseignée tous les jours.

¹² Les patients devaient avoir reçu au moins 30 doses de traitement (difélikéfaline ou placebo) sur les 36 prévues lors de la phase de traitement en double aveugle.

Concernant le prurit, le score moyen du WI-NRS était de 7 sur une échelle de 10, et les patients déclaraient souffrir de prurit depuis au moins 3 ans en moyenne. Respectivement 48% et 38% des patients des études KALM-1 et KALM-2 recevaient préalablement des traitements pharmacologiques dans le cadre de prurit, mais aucun patient ne bénéficiait de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline).

La répartition des patients souffrant d'un prurit modéré ou sévère selon le score WI-NRS n'était pas décrit dans les caractéristiques de la population.

Tableau 2 : caractéristiques des patients (études KALM-1 et KALM-2), issues des populations de tolérance

	CR845-CLIN3102 (KALM-1)			CR845-CLIN3103 (KALM-2)		
	Difélikéfaline N = 189	Placebo N = 188	Total N = 377	Difélikéfaline N = 235	Placebo N = 236	Total N = 471
Age, années						
Moyenne	58,2	56,8	57,5	59,7	59,6	59,6
Médiane	59,0	57,5	58,0	61	60	60
Min-Max	22-85	24-88	22-88	23-87	24-85	23-87
Sexe, n (%)						
Homme	112 (59,3)	118 (62,8)	230 (61,0)	135 (57,4)	139 (58,9)	274 (58,2)
Femme	77 (40,7)	70 (37,2)	147 (39,0)	100 (42,6)	97 (41,1)	197 (41,8)
Nombre d'années sous dialyse						
Moyenne	4,37	4,73	4,55	4,83	5,09	4,96
Médiane	3,27	3,55	3,32	3,68	4,00	3,86
Min-Max	0,2-26,5	0-22,9	0-26,5	0,3-30,2	0,3-27,9	0,3-30,2
Type de dialyse, n (%)						
Hémodialyse				220 (93,6)	199 (84,3)	419 (89,0)
Hémodiafiltration				15 (6,4)	31 (15,7)	52 (11,0)
Durée du prurit, années						
Moyenne	3,19	3,45	3,32	3,21	3,20	3,21
Médiane	2,20	2,57	2,50	2,03	2,50	2,28
Min-Max	0,2-26,5	0,1-24,3	0,1-26,5	0-58,4	0-23,2	0-58,4
Valeur basale WI-NRS (0-10)						
Moyenne	7,06	7,25	7,15	7,27	7,12	7,19
Médiane	7,00	7,44	7,14	7,20	7,00	7,13
Min-Max	4,2-10,0	4,1-10,0	4,1-10,0	4,5-10,0	4,8-10,0	4,5-10,0
Traitement contre le prurit avant l'étude*, n (%)						
Oui	85 (45,0)	96 (51,1)	181 (48,0)	92 (39,1)	91 (38,6)	183 (38,9)
Diphénhydramine	61 (32,3)	71 (37,8)	132 (35,0)	43 (18,3)	24 (10,2)	67 (14,2)
Hydroxyzine	20 (10,6)	21 (11,2)	41 (10,9)	22 (9,4)	31 (13,1)	53 (11,3)
Clémastine	-	-	-	7 (3,0)	10 (4,2)	17 (3,6)

Hydrocortisone	6 (3,2)	8 (4,3)	14 (3,7)	5 (2,1)	8 (3,4)	13 (2,8)
Cétirizine	-	-	-	4 (1,7)	7 (3,0)	11 (2,3)
Loratadine	1 (0,5)	4 (2,1)	5 (1,3)	5 (2,1)	4 (1,7)	9 (1,9)
Chlorphénamine	-	-	-	2 (0,9)	5 (2,1)	7 (1,5)
Triamcinolone	5 (2,6)	3 (1,6)	8 (2,1)	-	-	-
Ammonium lactate	2 (1,1)	4 (2,1)	6 (1,6)	-	-	-

* Traitement pris à tout moment jusqu'à 3 mois avant et au jour 1 du début de la phase de traitement en double aveugle

Principaux résultats des études KALM-1 et KALM-2

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal (amélioration ≥ 3 points sur l'échelle WI-NRS¹¹) a été évalué dans la population ITT.

La supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo a été démontrée sur ce critère :

- dans l'étude KALM-1 : l'amélioration d'au moins 3 points du score WI-NRS à S12 a été respectivement de 51,1% versus 27,6% ($p < 0,001$) ;
- dans l'étude KALM-2 : l'amélioration d'au moins 3 points du score WI-NRS à S12 a été respectivement de 54,0% versus 42,2% ($p = 0,020$).

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	CR845-CLIN3102 (KALM-1) Population ITT (n = 378)		CR845-CLIN3103 (KALM-2) Population ITT (n = 474)	
	Difélikéfaline N = 189	Placebo N = 189	Difélikéfaline N = 237	Placebo N = 236
Amélioration ≥ 3 points sur l'échelle WI-NRS (0-10) à S12				
Oui : n, (%)	82 (52,2)	51 (30,9)	95 (49,7)	77 (37,2)
Non : n, (%)	75 (47,8)	114 (69,1)	96 (50,3)	130 (62,8)
Données manquantes : n (%)	32 (16,9)	24 (12,7)	46 (19,4)	29 (12,3)
Estimation de la moyenne des moindres carrés (amélioration)				
% (IC95%)	51,0 (42,9 ; 58,9)	27,6 (20,2 ; 36,6)	54,0 (43,9 ; 63,9)	42,2 (32,5 ; 52,5)
Odds ratio				
Valeur, (IC95%)	2,72 (1,72 ; 4,30)		1,61 (1,08 ; 2,41)	
p-value	< 0,001		0,020	

Il faut noter tout de même que :

- la quantité de données manquantes est différente entre les groupes difélikéfaline et placebo ;
- l'analyse principale fait l'hypothèse forte et non conservatrice que les données manquantes des patients ayant arrêté le traitement précocement sont similaires à celles des patients du même groupe de traitement dont les données sont connues ;
- la quantité d'effet retrouvée sur le critère principal dans KALM-2 est moindre que dans l'étude KALM-1.

Critères de jugement secondaires

• Étude KALM-1

Sur l'ensemble des critères de jugement secondaires principaux hiérarchisés, la supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo a été démontrée.

Les résultats étaient les suivants :

Critères	Résultats		
	Difélikéfaline	Placebo	p-value
Évolution à S12 du score 5-D Itch Score¹³ Estimation de la moyenne des moindres carrés [IC95%]	- 5,0 [-5,7 ; -4,4]	- 3,7 [-4,4 ; -3,1]	< 0,01
Évolution à S12 du score de l'échelle Skindex-10¹⁴ Estimation de la moyenne des moindres carrés [IC95%]	- 17,2 [-19,6 ; -14,7]	-1 2,0 [-14,5 ; -9,6]	< 0,01
Amélioration ≥ 4 points à S12 du score moyen hebdomadaire de l'échelle WI-NRS Estimation de la moyenne des moindres carrés % [IC95%]	38,9 [29,8 ; 48,7]	18,0 [12,1 ; 26,0]	< 0,01

• Étude KALM-2

Sur les cinq premiers critères de jugement secondaires principaux hiérarchisés, la supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo a été démontrée dès la semaine 4, avec une amélioration d'au moins 3 points.

La séquence hiérarchisée s'est arrêtée au critère n°6 (échelle Skindex-10), ainsi, les résultats du 7^{ème} critère 5-D itch score ne peuvent pas retenus.

Les résultats étaient les suivants :

Critères de jugement	Difélikéfaline N=237	Placebo N=236
1) Amélioration ≥ 4 points à S12 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%)	72 (37,7)	52 (25,1)
Données manquantes	46 (19,4)	29 (12,3)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	41,2 [33,0 ; 50,0]	28,4 [21,3 ; 36,7]
Odds ratio [IC95]	1,77 [1,14 ; 2,74]	
p-value	0,010	
2) Amélioration ≥ 3 points à S8 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%)	93 (44,5)	73 (33,0)
Données manquantes	28 (11,8)	15 (6,4)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	49,0 [38,3 ; 59,9]	36,2 [27,3 ; 46,2]
Odds ratio [IC95]	1,69 [1,13 ; 2,53]	
p-value	0,010	
3) Amélioration ≥ 3 points à S4 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%)	75 (35,0)	50 (22,2)
Données manquantes	23 (9,7)	11 (4,7)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	38,3 [28,5 ; 49,1]	23,8 [16,6 ; 32,8]
Odds ratio [IC95]	1,99 [1,29 ; 3,06]	
p-value	0,02	

¹³ 5-D itch score : échelle de qualité de vie relatif aux démangeaisons mesurant les conséquences du prurit sur la qualité de vie. Elle se compose de 5 dimensions et 8 items (durée, degré, évolution, invalidité, localisation). Le score va de 5 à 25.

¹⁴ Echelle Skindex-10 : échelle mesurant les conséquences des dermatoses sur la qualité de vie. Elle se compose de 3 dimensions (émotions, symptômes physiques, fonctionnement) et chaque item est coté de 0 (jamais) à 4 (tout le temps). Le score est la moyenne des réponses à chaque item, est exprimé en pourcentage. Plus le pourcentage est élevé, plus l'impact est important sur la qualité de vie.

4) Amélioration ≥ 4 points à S8 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%)	64 (30,6)	45 (20,4)
Données manquantes	28 (11,8)	15 (6,4)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	36,1 [28,0 ; 45,1]	23,7 [17,2 ; 31,8]
Odds ratio [IC95]	1,82 [1,16 ; 2,86]	
p-value	0,010	
5) Amélioration ≥ 4 points à S4 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%)	43 (20,1)	30 (13,3)
Données manquantes	23 (9,7)	11 (4,7)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	26,1 [18,8 ; 34,9]	16,7 [11,4 ; 23,9]
Odds ratio [IC95]	1,76 [1,04 ; 2,98]	
p-value	0,036	
6) Évolution à la semaine 12 du score de l'échelle Skindex-10 (analyse ANCOVA)		
Moyenne des moindres carrés [IC95]	- 16,6 [-19,3 ; -14,0]	-14,8 [-17,4 ; -12,2]
Différence des moyennes des moindres carrés, [IC95]	-1,8 [-4,3 ; 0,8]	
p-value	0,171	

Analyses des données durant la phase de suivi (jusqu'à la semaine 52)

Le laboratoire a fourni les données groupées de l'étude KALM-1 et KALM-2 concernant le suivi des patients jusqu'à la semaine 52. Pour rappel, les patients précédemment traités par placebo continuaient la phase de suivi¹² en ouvert, et bénéficiaient de la difélikéfaline à la même posologie que lors de la phase en double aveugle.

L'échelle utilisée durant cette période de suivi a été l'échelle « 5-D itch score ». Ces résultats, exploratoires et non conclusifs, ne seront pas présentés du fait d'une quantité importante de données manquantes. Ils ne permettent donc pas de lever l'incertitude quant à une possible perte d'efficacité au cours du temps.

Analyses post-hoc en sous-groupes

Le laboratoire a réalisé une analyse post-hoc en sous-groupes selon la gravité du prurit à l'inclusion. Il s'agit des données groupées des études KALM-1 et KALM-2.

Les résultats sont présentés à titre informatif.

	4 ≤ WI-NRS basal < 7		7 ≤ WI-NRS basal < 9		WI-NRS ≥ 9	
	Difélikéfaline N=185	Placebo N=193	Difélikéfaline N=185	Placebo N=169	Difélikéfaline N=56	Placebo N=63
Amélioration ≥ 3 points sur l'échelle WI-NRS (0-10) à S12						
Oui : n, (%)	78 (51,7)	48 (28,1)	74 (49,3)	63 (42,9)	25 (53,2)	17 (31,5)
Non : n, (%)	73 (48,3)	123 (71,9)	76 (50,7)	84 (57,1)	22 (46,8)	37 (68,5)
Données manquantes : n (%)	34 (18,4)	22 (11,4)	35 (18,9)	22 (13,0)	9 (16,1)	9 (14,3)
Estimation de la moyenne des moindres carrés (amélioration)						
%	47,3	27,2	53,7	43,0	52,0	34,5
(IC95%)	(37,3; 57,5)	(19,7; 36,3)	(44,8; 62,4)	(34,0; 52,4)	(35,8; 67,8)	(22,0; 49,5)
Odds ratio						
Valeur	2,40		1,54		2,06	
(IC95%)	(1,52; 3,78)		(0,98; 2,42)		(0,95; 4,44)	
p-value	<0.001		0,060		0,065	

4.5.2.2 Tolérance

Données issues des études KALM-1 et KALM-2

Dans l'**étude KALM-1**, la population de tolérance était composée de 377 patients au total (189 dans le groupe difélikéfaline et 188 dans le groupe placebo). La durée médiane d'exposition a été de 85 jours pour les deux groupes de traitement (5-93 jours dans le groupe difélikéfaline et 3-94 jours dans le groupe placebo). Au total, 84,1 % des patients ont reçu au moins 31 doses sur les 36 doses prévues durant la phase de traitement en double aveugle (79,4 % dans le groupe difélikéfaline et 88,8 % dans le groupe placebo).

Dans l'**étude KALM-2**, la population de tolérance était composée de 471 patients au total (235 dans le groupe difélikéfaline et 236 dans le groupe placebo). La durée médiane d'exposition a été de 85 jours pour les deux groupes de traitement (3-90 jours dans le groupe difélikéfaline et 7-91 jours dans le groupe placebo). Au total, 69,4 % des patients ont reçu au moins 34 doses sur les 36 doses prévues durant la phase de traitement en double aveugle (64,3 % dans le groupe difélikéfaline et 74,6 % dans le groupe placebo).

Tableau 3 : Synthèse des EI durant la période en double aveugle (études KALM-1 et KALM-2)

	CR845-CLIN3102 (KALM-1)		CR845-CLIN3103 (KALM-2)	
	Difélikéfaline N = 189	Placebo N = 188	Difélikéfaline N = 235	Placebo N = 236
Nombre (%) de patients ayant rapporté au moins un EI	130 (68,8)	117 (62,2)	160 (68,1)	145 (61,4)
Nombre (%) de patients ayant rapporté au moins un EI grave	49 (25,9)	41 (21,8)	58 (24,7)	51 (21,6)
Nombre (%) de patients ayant rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement	13 (6,9)	10 (5,3)	22 (9,4)	16 (6,8)
Nombre (%) de patients ayant arrêté le traitement suite à un EI	15 (7,9)	9 (4,8)	13 (5,5)	8 (3,4)
Nombre de patients décédés suite à un EI (non considéré comme relié au traitement)	2*	3*	2**	2**

* 4 cas de sepsis, et une cause inconnue

** arrêt cardiaque et anémie associée à une décompensation cardiaque dans le groupe difélikéfaline ; arrêt cardiaque et hypotension/dyspnée dans le groupe placebo.

Tableau 4 : Synthèse des EI les plus fréquemment rapportés durant la période en double aveugle (études KALM-1 et KALM-2)

	CR845-CLIN3102 (KALM-1)		CR845-CLIN3103 (KALM-2)	
	Difélikéfaline N = 189	Placebo N = 188	Difélikéfaline N = 235	Placebo N = 236
EI les plus fréquemment rapportés : n (%)				
Diarrhées	18 (9,5)	7 (3,7)	19 (8,1)	13 (5,5)
Vertiges	13 (6,9)	2 (1,1)	13 (5,5)	12 (5,1)
Vomissements	10 (5,3)	6 (3,2)	15 (6,4)	14 (5,9)
Hypotension	9 (4,8)	5 (2,7)	9 (3,8)	9 (3,8)
Hyperkaliémie	8 (4,2)	5 (2,7)	9 (3,8)	6 (2,5)
Toux	8 (4,2)	4 (2,1)	3 (1,3)	5 (2,1)
Hypertension	7 (3,7)	5 (2,7)	6 (2,6)	11 (4,7)
Maux de tête	7 (3,7)	4 (2,1)	10 (4,3)	6 (2,5)
Infection respiratoire haute	7 (3,7)	1 (0,5)	2 (0,9)	5 (2,1)
Dyspnée	7 (3,7)	7 (3,7)	6 (2,6)	6 (2,5)

Nausées	6 (3,2)	9 (4,8)	15 (6,4)	10 (4,2)
Chute	5 (2,6)	5 (2,7)	16 (6,8)	12 (5,1)
Somnolence			11 (4,7)	5 (2,1)

Tableau 5 : Synthèse des EI d'intérêt particulier durant la période en double aveugle (études KALM-1 et KALM-2)

	CR845-CLIN3102 (KALM-1)		CR845-CLIN3103 (KALM-2)	
	Difélikéfaline N = 189	Placebo N = 188	Difélikéfaline N = 235	Placebo N = 236
Nombre de patients ayant rapporté un EI d'intérêt : n (%)	28 (14,8)	17 (9,0)	42 (17,9)	33 (14,0)
Vertiges	13 (6,9)	2 (1,1)	13 (5,5)	12 (5,1)
Chutes	5 (2,6)	5 (2,7)	16 (6,8)	12 (5,1)
Somnolence	6 (3,2)	4 (2,1)	11 (4,7)	5 (2,1)
Troubles de la marche	1 (0,5)	2 (1,1)	4 (1,7)	3 (1,3)
Tachycardie	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,4)	6 (2,5)
Syncope	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (1,7)	3 (1,3)
Palpitations	0	2 (1,1)	3 (1,3)	1 (0,4)
Variation de l'état mental	3 (1,6)	3 (1,6)	3 (1,3)	1 (0,4)
Altération de l'humeur	1 (0,5)	0	0	1 (0,4)

Durant la période d'interruption du traitement (après la semaine 12 et avant la possible inclusion dans la phase en ouvert), 35 patients (19,9 %) du groupe difélikéfaline et 44 patients (24,6 %) du groupe placebo ont rapporté un EI. Les plus fréquemment rapportés étaient, respectivement dans le groupe difélikéfaline et placebo :

- les chutes : 1,7 % et 2,2 % ;
- les diarrhées : 1,1 % et 1,7 % ;
- une nasopharyngite : 0 % et 2,2 % ;
- une hyperkaliémie : 1,1 % dans chaque groupe.

Données du RCP

Les données de tolérance reprises dans le RCP sont celles des études cliniques de phase III contrôlées et non contrôlées versus placebo.

Les effets indésirables fréquents sont la somnolence et la paresthésie, et les effets tels que la modification de l'état mental, les sensations de vertige, les céphalées, les nausées et les diarrhées sont peu fréquents.

4.5.3 Plan de développement

Aucune nouvelle donnée clinique attendue dans cette indication.

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte :

- la démonstration de supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo sur un critère de jugement principal d'efficacité et de qualité de vie cliniquement pertinent (échelle WI-NRS), chez les patients atteints d'un Pa-MRC modéré à sévère, et des résultats de l'analyse post-hoc en sous-groupes qui bien qu'exploratoires montrent des résultats similaires chez les patients sévères ;
- un profil de tolérance acceptable, évalué sur plus de 1500 patients, caractérisé par de la somnolence et des vertiges ;
- le plan de développement adapté pour évaluer la difélikéfaline chez les patients atteints d'un Pa-MRC modéré à sévère, périmètre revendiqué dans le cadre de la demande d'AMM ;

Et malgré :

- la méthodologie des études (KALM-1 et KALM-2) ne permettant pas de conclure spécifiquement sur l'apport de la difélikéfaline dans le sous-groupe des Pa-MRC sévères du fait de l'absence de stratification et d'analyse en sous-groupes (sévére versus modéré) prévues dans le protocole ;
- la quantité d'effet modeste sur les résultats des critères de jugement primaires et secondaires hiérarchisés, dans un contexte où le pourcentage de données manquantes est de l'ordre de 16 à 20%, ne permettant pas d'exclure une surestimation de l'effet ;
- un risque de perte d'efficacité au cours du temps (jusqu'à la semaine 52), difficilement objectivable du fait d'un nombre important de données manquantes au-delà de 12 semaines et du caractère exploratoire de cette analyse.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité (y compris la qualité de vie)
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, KAPRUVIA (difélikéfaline) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie invalidante ;
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où le profil de tolérance de la gabapentine et la prégabaline dans l'usage hors AMM du Pa-MRC est défavorable ;

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié ;
- Ce médicament est présumé innovant car il apporte un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de qualité de vie, dans un contexte où le besoin médical n'est pas couvert, avec toutefois une quantité d'effet modeste démontrée à 12 semaines versus placebo dans deux études de phase III. Par ailleurs, le médicament possède un profil de tolérance acceptable et un plan de développement adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KAPRUVIA (difélikéfaline) dans l'indication « Traitement des formes modérées du prurit associé à une maladie rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

La Commission regrette que les patients bénéficiant d'une dialyse péritonéale, aussi à risque de développer un prurit associé à la maladie rénale chronique, n'aient pas été inclus dans les études.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 10/02/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 07/04/2022 Date d'examen et d'adoption : 20/04/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	Kapruvia (difélikéfaline) 50 microgrammes/ml, solution injectable Flacon de 1 mL
Demandeur	VIFOR FRANCE
Classification ATC	V03AX04 : Difélikéfaline

KAPRUVIA 50 µg/ml, 20 avril 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr