

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : **KAPRUVIA / Difélikéfaline**

Indication(s) du médicament concernées : **Traitement du prurit modéré à sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes hémodialysés**

Nom et adresse de l'association : **FRANCE REIN**
Association agréée au niveau national
Adresse: 19 boulevard Malesherbes 75008 PARIS

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).

Nous avons exploité les résultats d'une enquête en ligne que nous avons conduite du 10 septembre au 10 octobre 2021 auprès des patients (857 réponses complètes) sur la qualité de vie des patients dialysés. Ces travaux ont été complétés par des articles scientifiques récents relatifs au prurit associé à la maladie rénale chronique.

Rappel méthodologique :

L'enquête porte sur la qualité de vie des patients dialysés.

- Sur 857 réponses complètes reçues, nous avons 685 patients en hémodialyse.
- Parmi eux, 223 (soit 32,5%) patients hémodialysés déclarent souffrir de prurit.
- Sur ces 223 patients, 175 estiment leur prurit « modérément désagréable » à « insoutenable » (sur une grille de 1 à 5 (1= tout à fait supportable ; 2 = supportable ; 3 = modérément désagréable ; 4 = désagréable ; 5 = insoutenable)).

Nous retenons le critère « modérément désagréable » à « insoutenable » pour définir la population cible « prurit modéré à sévère ».

Ce choix nous semble cohérent avec le scoring WI-NRS qui considère un prurit modéré à partir d'un score de 3/10 ; sévère à partir de 7/10 et très sévère à partir de 9/10.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

L'âge moyen dans cette population (patients hémodialysés souffrant d'un prurit modéré à sévère) est de 62 ans.

Ces patients sont globalement pris en charge dans les mêmes modalités que les patients sans prurit.

Répartition comparée des modes de prise en charge des patients Hémodialysés	Patients HD avec prurit modéré à sévère	Patients HD sans prurit
Centre lourd	14 %	15,3%
UAD	29 %	33,8%
UDM	50 %	38,7%
Domicile	5 %	10,3%
NSP	2 %	1,9%

*La population ayant répondu à l'enquête en ligne était plutôt suivie dans des UAD, des UDM ou en dialyse à Domicile, la population relevant de centre lourd est donc sous-représentée

Par ailleurs, nous avons également compulsé la littérature sur les études disponibles (DOPPS, KALM-1, KALM-2) pour compléter notre contribution.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

Cécile VANDEVIVERE (Directrice générale de la fédération nationale FRANCE REIN et le Dr Brigitte THEVENIN (médecin conseil de France Rein et membre du Bureau de la fédération nationale FRANCE REIN.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

La société AB Conseils, que nous avons mandatée pour nous accompagner pour la création et l'exploitation de l'enquête en ligne sur la qualité de vie des patients dialysés.

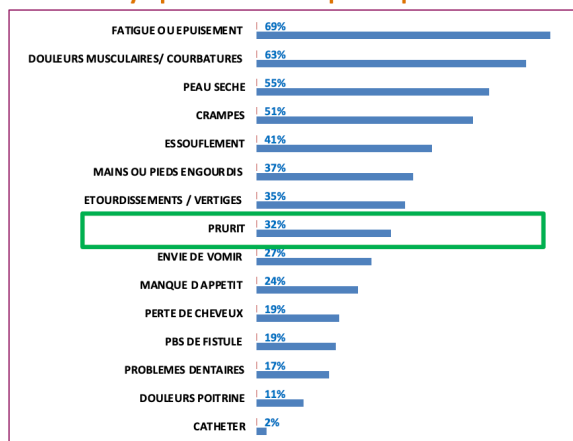
2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

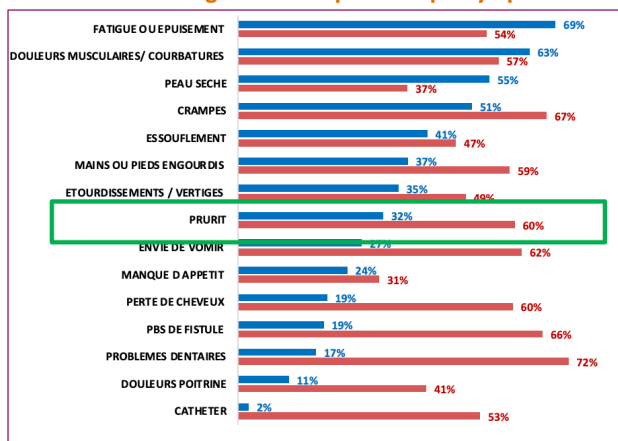
D'après l'étude DOPPS 2012-2015, le prurit modéré à sévère touche au moins 40% des patients. Dans le cadre de notre enquête, nous avons demandé aux patients de déclarer leurs symptômes (tableau de gauche), puis d'évaluer le ressenti (tableau de droite) pour chaque symptôme. Dans notre enquête, 32% des patients (223 sur 685 patients en hémodialyse) déclarent souffrir de prurit ; parmi eux, 175 estiment leur prurit « modérément désagréable » à « insoutenable ». Parmi ces 175, 131 l'estiment même « désagréable » à « insoutenable ».

Contribution des associations de patients et d'utilisateurs aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Symptômes déclarés par les patients



Ressenti négatif déclaré pour chaque symptôme *



* « Tout à fait supportables » - « Supportables » - « Modérément désagréable » - « Désagréable » - « Insoutenable »

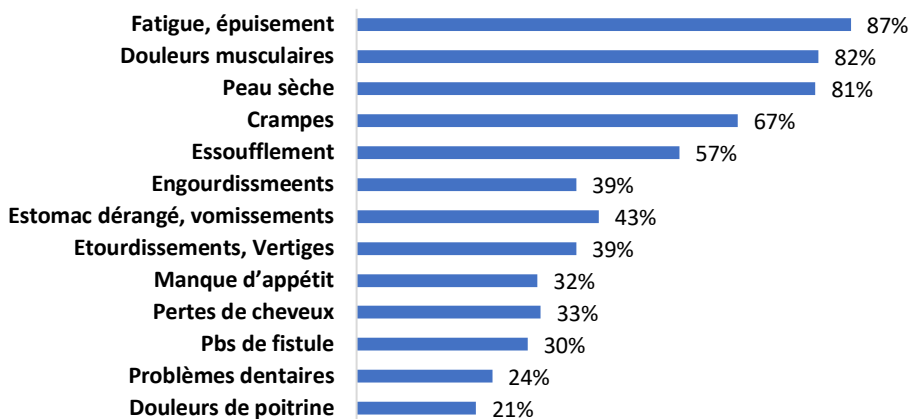
Par ailleurs, les patients souffrant de prurit modéré à sévère autoévaluent leur état de santé et leur état moral moins favorablement que la population des patients hémodialysés ne déclarant pas de prurit :

- Ils déclarent un état de santé moyen de 3,0 sur 5 / (Moyenne population des HD sans prurit* : 3,3) ;
- Ils déclarent un état moral moyen de 3,2 sur 5 / (Moyenne population des HD sans prurit : 3,7).

*Pour les comparaisons, nous retenons les réponses des 462 patients en HD ne déclarant pas de prurit

Notamment, dans notre enquête, les patients se déclarant atteints de prurit modéré à sévère, disent souffrir de 6,5 symptômes différents en moyenne en plus de leur prurit. Pour comparaison, la moyenne des patients dialysés déclare un peu plus de 5 symptômes. Parmi les plus fréquents:

Autres symptômes déclarés en plus du prurit modéré à sévère



- La fatigue intellectuelle ou physique :

87 % des patients souffrant de prurit modéré à sévère déclarent également ressentir de la « fatigue/épuisement ». Par comparaison, les patients HD ne souffrant pas de prurit sont 62% à déclarer une fatigue/épuisement.

- Les douleurs :

82% de patients souffrant d'un prurit modéré à sévère déclarent « avoir souffert au cours des 4 dernières semaines ». En revanche, parmi les patients HD sans prurit, « seulement » 48% déclarent la même chose.

- L'impact sur le sommeil :

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Autoévaluation de la qualité du sommeil, sur une échelle de 1 à 5 (1= très mauvais ; 5 = très bon). Les patients en HD avec prurit modéré à sévère déclarent un sommeil à 2,3 / 5 contre 3,2 pour les patients en HD sans prurit.

- Mobilité/déplacement :

Nous avons demandé aux patients : « A quel point êtes-vous gêné(e)s par ce qui suit ? ». Sur une échelle de 1 à 5 (1= pas du tout ; 5= énormément), pour les déplacements, le score est de 4 sur 5 (contre 3,4 pour les HD sans prurit). Soit un niveau de désagrément supérieur chez les hémodialysés porteurs de prurit modéré à sévère.

Mêmes réponses plus défavorables aux hémodialysés porteurs de prurit sévère pour les questions suivantes :

Au cours des 12 derniers mois	131 Patients HD avec prurit modéré à sévère	462 Patients HD sans prurit
Sont partis en vacances	27%	33%
Sont allés au spectacle	17%	16%
Ont fait des activités physiques	28%	31%
N'ont fait aucune de ces activités	46%	32%

- Travail et précarité :

TRAVAIL

- 70 % des patients HD avec prurit modéré à sévère ne travaillent pas. (parmi eux 79% ont moins de 65 ans ; âge moyen 51 ans)
- Parmi eux, 62% déclarent avoir « dû arrêter de travailler du fait de la dialyse ».
- 12 % travaillent à temps partiel
- 9 % travaillent à temps plein.
- (8 % ne répondent pas à la question.)

PRECARITÉ

- 30% patients en HD souffrant de prurit modéré à sévère déclarent « rencontrer des difficultés financières chaque mois ».
- Ce taux n'atteint que 19,5% chez les patients en HD sans prurit.

Sans pouvoir expliquer l'écart, cet indicateur de précarité est ainsi nettement plus élevé dans la population HD souffrant de prurit modéré à sévère.

Au-delà de notre enquête, une littérature abondante associe le prurit à une diminution de la qualité de vie, à une augmentation du risque de comorbidité et même de mortalité.

Ainsi, dans l'article *Prurit associé à la maladie rénale chronique* (Néphrologie et Thérapeutique 17 : 488-495, A. Lannot, D. Kottler, C. Béchade, 2021), il est rappelé que « *parmi 23 264 patients hémodialysés traités dans 21 pays, le risque de mortalité ajusté sur les comorbidités était plus élevé chez ceux qui souffraient de prurit intense* ».

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

De même la littérature confirme le fort retentissement du prurit sur l'état psychique des patients : 87% des patients hémodialysés présentant un prurit quasi-constant témoignaient d'un sentiment de dépression (Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecder T, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:2000–7.).

D'autres articles montrent encore l'impact du prurit sur la vie sociale des patients hémodialysés : ils sont 78% à rencontrer des difficultés à travailler, 78% à témoigner ressentir de la frustration et 71% à déclarer des altérations dans leurs interactions sociales (Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecder T, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:2000–7) .

En synthèse, et comme l'a indiqué la HAS dans sa décision n° 2022.0227/DP/SEM : « 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. »

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

Par exemple :

- Effets émotionnels/ psychologiques, fatigue, stress, dépression, difficultés physiques
- Equilibre familial
- Relation intime, vie sexuelle

- Relations familiales :

37% des patients souffrant d'un prurit modéré à sévère considèrent que leur état de santé impacte négativement leurs relations familiales, contre 19% pour la moyenne des patients en Hémodialyse. Ainsi, Là où 35% des patients sans prurit ont le sentiment d'être un poids pour leurs familles, ils sont 57% parmi les patients avec prurit modéré à sévère.

- Vie sexuelle:

Les patients ont autoévalué la « qualité de leur vie intime et sexuelle ». Ici encore, les scores sont défavorables aux patients souffrant de prurit modéré à sévère. Population cible des HD avec prurit modéré à sévère : moyenne de 1,9/ 5 contre 2,51/ 5 chez les HD sans prurit.

- Vie sociale:

Les personnes souffrant de prurit sévère sont 53 % à déclarer s'isoler « parfois » à « très souvent ». Ce taux tombe à 33% dans la population des HD sans prurit.

De même ils sont 40 % avoir été agressifs avec les personnes dans leur entourage contre 27 % pour les patients hémodialysés sans prurit

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

Il faut d'abord rappeler que le prurit associé à la maladie rénale chronique est multifactoriel et est souvent sous-estimé par les soignants : « Ainsi, il a été montré sur des données DOPPS que parmi 268 responsables médicaux de centre de dialyse, 69 % sous-estimaient la prévalence de patients souffrant de prurit dans leur centre » (*Prurit associé à la maladie rénale chronique*, Néphrologie et Thérapeutique 17 :488-495, A. Lannot, D. Kottler, C. Béchade, 2021).

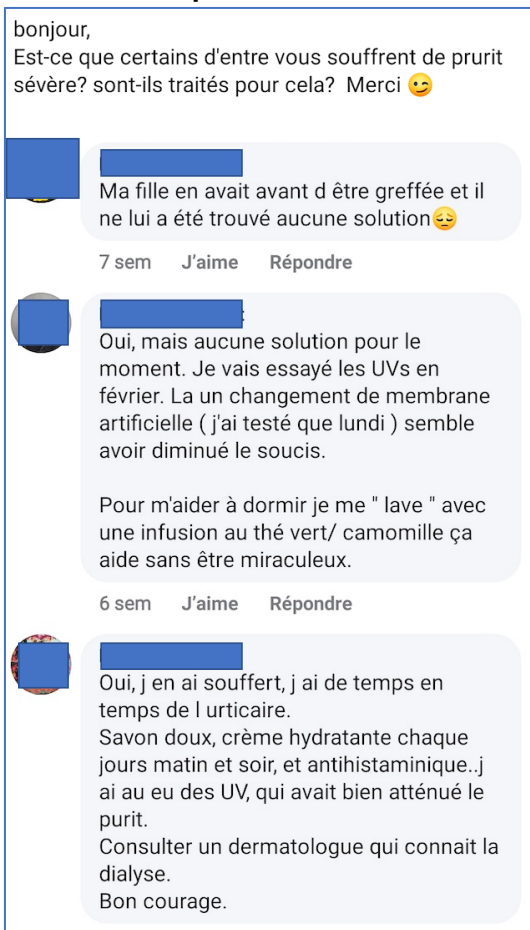
De fait, on constate un double phénomène de sous-déclaration du prurit par les patients et de sous-estimation par les professionnels de santé :

Ainsi, dans notre enquête, à la question « *ces symptômes ont-ils été déclarés à l'équipe soignante* » : seuls 33% des patients hémodialysés souffrant de prurit modéré à sévère disent avoir déclaré leurs symptômes à l'équipe soignante.

De plus, d'après une enquête nationale de la SFNDT, conduite auprès de 122 praticiens entre novembre 2021 et Mars 2022 sur la prise en charge du prurit chez les patients traités en hémodialyse en centre : seuls 30% des praticiens évaluent la sévérité du prurit chez leurs patients et seuls 3% des praticiens utilisent une échelle d'évaluation (type WI-NRS, EVA).

Aussi, il apparaît qu'il n'y a pas réellement de consensus établi dans les traitements (*Prurit associé à la maladie rénale chronique*, Néphrologie et Thérapeutique 17 :488-495, A. Lannot, D. Kottler, C. Béchade, 2021). Cette absence de consensus et le manque d'efficacité nous ont également été remontés directement par les patients. (Cf. infra) :

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.



Extrait d'une conversation du groupe Facebook France Rein

L'enquête menée par la SFNDT auprès des praticiens entre novembre 2021 et mars 2022 vient également confirmer un déficit thérapeutique. Ainsi en première intention, les praticiens privilégient plutôt les traitements topiques (émollient analgésiques). Cependant en seconde intention, il semble que ces mêmes praticiens ne savent pas réellement quelle thérapeutique choisir : ils se répartissent de façon quasi égale entre les différentes solutions disponibles actuellement.

L'absence de consensus de prise en charge témoigne d'un manque de preuve dans l'efficacité des traitements employés contre le prurit : au prix d'une inégalité dans la prise en charge.

Traitement du prurit	1 ^{er} intention	2 ^{eme} intention
Traitement local/topique : émollient, analgésiques	67 (71.3)	45 (45.0)
Antihistaminiques	22 (23.2)	45 (45.0)
Changement de membrane	14 (15.9)	45 (45.0)
Traitement local/ topique : dermocorticoïdes	4 (5.4)	40 (40.0)
Photothérapie	3 (4.4)	42 (42.0)
Gabapentinoïdes	3 (4.1)	38 (38.0)

Source: SFNDT

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les principaux traitements actuels sont les **gabapentinoïdes**, notamment pour les prurits sévères. Ils présentent des risques d'effets indésirables importants (surdosage, confusion, chutes et fractures). De plus, Les gabapentinoïdes sont prescrits sous forme orale, accentuant la charge du traitement pour des patients dont la vie est déjà rythmée par des séances longues et fatigantes de dialyse, là où un traitement IV pouvant être administré avec la dialyse présente un avantage clair en matière de qualité de vie des patients.

(Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, Schaufler T, Wen W, Menzaghi F, et al. Self-reported pruritus and clinical, dialysis-related, and patient-reported outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Med* 2020;3:42–53.).

La capsaïcine peut également être prescrite, mais elle n'est recommandée que pour des formes localisées du prurit chronique (Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019;99:469–506). De ce fait, elle n'est pas vraiment adaptée au prurit sévère qui peut être très étendu. En effet, ce traitement est appliqué directement sur la peau et provoque érythèmes et sensations de brûlures.

La photothérapie par rayon UV-B n'a pas d'effets concluants d'après les études et présente des risques de cancers cutanés (Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD011393) .

Enfin, **les antihistaminiques et les dermocorticoïdes** n'ont pas non plus fait preuve de leur efficacité et ils ne sont pas recommandés pour le traitement du prurit sévère chez les patients hémodialysés (Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019;99:469–506).

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

- Attente majeure 1 :

Pouvoir disposer d'un traitement efficace contre le prurit des patients hémodialysés.

- Attente majeure 2 :

La deuxième attente serait de disposer d'un traitement sans effets indésirables et pour lequel on serait sûr de la bonne tolérance chez les patients.

- Attente majeure 3:

La dernière attente serait que ce traitement soit neutre sur la qualité de vie des patients ou qu'il l'améliore. Ainsi, l'idéal pour améliorer la qualité de vie des patients hémodialysés serait que ce traitement puisse être administré en même temps que la séance de dialyse, supprimant ainsi les risques d'un traitement oral (observance, surdosage, charge mentale).

Nous rappelons que les patients hémodialysés atteints de prurit sévère déclarent en moyenne 7 symptômes, contre 5 pour les patients dialysés en moyenne d'après notre enquête en ligne. Pouvoir traiter au moins un de ces symptômes serait un vrai soutien aux patients.

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation ?

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Dans sa décision n° 2022.0227/DP/SEM du 22 avril 2022, la HAS s'est notamment appuyée sur les résultats des études KALM-1 et KALM-2.

Les études KALM-1 et KALM-2 avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la difélikéfaline 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.

La mesure de cette efficacité se faisait au travers d'une évaluation par les patients de leur prurit à l'aide de l'échelle WI-NRS. Ainsi, le critère de jugement principal consistait en une amélioration ≥ 3 points sur l'échelle WI-NRS.

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

- Etude KALM-1 : l'amélioration d'au moins 3 points du score WI-NRS à S12 a été respectivement de 51,1% vs 27,6% pour les patients ayant reçu le placebo ;
- Etude KALM-2 : l'amélioration d'au moins 3 points du score WI-NRS à S12 a été de 54% vs 42% pour les patients ayant reçu le placebo.

(Cf. webinaire SFNDT du 12 avril 2022).

Au-delà des études, nous avons une préoccupation : celle de la disponibilité des traitements en centre : le prurit étant souvent sous-estimé par les soignants, les patients auront-ils suffisamment accès à ces nouveaux traitements ?

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.

6. Synthèse de votre contribution

Le prurit associé à la maladie rénale chronique est souvent sous-estimé par les soignants et de ce fait peu, ou mal, traité. Pourtant, tant l'enquête en ligne que nous avons conduite à l'automne 2021 que la littérature disponible mettent en lumière le fort impact du prurit sur la qualité de vie des patients hémodialysés. Ainsi le prurit modéré à sévère est associé à d'importantes difficultés psychiques et sociales mais également à une mortalité plus élevée, ainsi qu'à un risque de report des séances de dialyse.

Ainsi, le prurit associé à la maladie rénale chronique chez les patients adultes hémodialysés ressort comme un facteur systématiquement aggravant de la qualité de vie des patients. Qu'il s'agisse de la douleur, de la fatigue ou encore de la vie sociale, ces patients déclarent des scores de QoL très inférieurs, comparés aux patients en HD sans prurit. En outre, ils vivent avec 7 symptômes (dont leur prurit) contre 5 symptômes pour la moyenne des patients dialysés ayant répondu à l'enquête.

Pour ce qui est des traitements disponibles, l'absence de consensus de prise en charge témoigne d'un manque de preuve dans l'efficacité des traitements employés actuellement contre le prurit : au prix d'une inégalité dans la prise en charge.

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les études menées sur la difélkefaline semblent démontrer une réelle amélioration de la qualité de vie de ces patients en état de souffrance par la réduction de l'impact du prurit sur leur vie quotidienne. En outre, il nous semble que le mode d'administration (IV) de la difelikefaline est plus compatible avec la prise en charge en hémodialyse (Traitement combiné avec la séance de dialyse).

Il est indispensable de donner à ces patients toute opportunité d'alléger un peu le fardeau, sur au moins ce symptôme très impactant sur leur vie. Nous accueillons donc très favorablement l'arrivée de ce traitement, spécifique au prurit.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.