

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce KAPRUVIA® (difélikéfaline)

Rapport n° 1 - Période du 22 Avril 2022 au 28 Novembre 2022

1- Introduction

Le 17/04/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament KAPRUVIA, difélikéfaline, 50 microgrammes/mL, solution injectable dans l'indication : Prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 17/06/2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'UE/EEE le 25 avril 2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Nombre de:	Période couverte par ce rapport (du 1er patient inclus dans l'AP jusqu'au DLP) soit du 22 Avril 2022 au 28 Novembre 2022
Patients pour lesquels une demande d'AP a été effectuée	37
Patients « inclus » (patients pour lesquels une AP a été accordée)	36
Patients « exposés » (patients ayant effectivement reçu au moins une dose de traitement)	13
Patients avec un refus d'accès au traitement, avec les raisons	0
Patients exposés pour lesquels des données ont été recueillies	13

Durée de suivi médiane sous traitement en précisant le motif des arrêts/interruptions/modifications de traitements	Temps d'exposition médian : 7,14 semaines Raisons de l'arrêt définitif du traitement (6 raisons pour 4 patients qui ont arrêté le traitement) : • Événement indésirable (n=3) • Souhait du patient (n=2) Grefe de rein (n=1)
Discussion sur ces données recueillies par rapport à la population cible proposée dans le dossier de demande d'AP	Tous les patients inclus dans l'AP Kapruvia répondent aux mêmes critères d'éligibilité indiqués dans le dossier de demande de l'AP : à l'exception de 4 patients qui ne répondaient pas au critère d'éligibilité « Score ≥ 7 au WI-NRS » : ces 4 patients présentaient soit un score < 7 (n = 1) ou un score manquant (n = 3) lors de la première visite d'un mois après le début du traitement.

Caractéristiques générales des patients

L'âge des patients varie de 63 à 80 ans avec un âge médian de 74,5 ans (âge moyen 70,4).

Le poids des patients est de 61 à 84,5 kg avec un poids médian de 76,5 kg (poids moyen 75,2 kg).

Le traitement Kapruvia est prescrit uniquement à des patients adultes donc aucun patient de moins de 18 ans.

Caractéristiques de la maladie

Tous les patients inclus dans l'AP Kapruvia (difélikéfaline) ont été diagnostiqués avec un prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez des patients adultes sous hémodialyse.

Leur maladie rénale chronique a été diagnostiquée depuis en moyenne 10,43 ans avant la demande d'accès au traitement Kapruvia, avec un début de dialyse depuis en moyenne 5,69 ans avant cette demande d'accès. L'apparition du prurit remonte en moyenne à 2,16 ans avant la demande d'accès au traitement Kapruvia.

80,6% des patients (n=29) avaient déjà eu en moyenne 2,1 traitements antérieurs pour traiter le prurit avant l'entrée dans l'AP Kapruvia.

80,6% des patients (n=29) ont en moyenne 2,5 traitements concomitants à l'entrée dans l'AP Kapruvia.

4 des 36 patients ont déjà été traités par Kapruvia dans le cadre de l'accès compassionnel avant leur entrée dans l'AP Kapruvia.

29 patients (80,6%) présentaient au moins une comorbidité (de 1 à 10 par patient avec une moyenne de 2,7 comorbidités par patient) : ces comorbidités sont actuellement traitées ou non.

Sur les 36 patients inscrits :

- 13 patients ont commencé le traitement par Kapruvia
- 8 patients ont effectué la visite de suivi d'un mois
- 1 patient a effectué la visite de suivi de 2 mois
- 4 patients ont arrêté définitivement le traitement

Les 36 patients inclus sont déclarés comme répondants aux critères d'éligibilité de l'AP, cependant, 4 patients présentaient un score WI-NRS non conforme au critère d'inclusion « score WI-NRS ≥ 7 ».

De même, pour chacun des patients, le médecin prescripteur a attesté lui avoir remis les documents d'information et a certifié que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles.

Caractéristiques des prescripteurs

Ces 36 patients ont été inclus dans l'AP Kapruvia par 31 prescripteurs (de 1 à 2 patients inclus par médecin), ayant tous la spécialité « Néphrologie ». 45,2% de ces médecins exercent dans un centre privé contre 54.8% dans un centre public. Ces médecins sont géographiquement répartis sur 15 régions françaises.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Sur les 13 patients ayant initié le traitement Kapruvia, 11 patients (84,6%) avaient eu au moins un traitement antérieur pour traiter le prurit avant l'entrée dans l'AP. 12 patients (92,3%) présentent au moins un traitement concomitant pour traiter le prurit à l'entrée dans l'AP.

Le traitement Kapruvia a été initié en moyenne 15,2 jours après la demande d'accès au traitement.

Le traitement Kapruvia est prescrit pour 81,8% des patients pour une durée de 3 mois avec une posologie moyenne de 39,3 µg, en accord avec la posologie recommandée.

4 patients ont arrêté définitivement le traitement Kapruvia pour les 6 raisons suivantes : survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (n=3), souhait du patient d'interrompre le traitement (n=2) et greffe rénale (n=1).

c. Données d'efficacité

Le PUT-RD présente l'efficacité du traitement par Kapruvia (difélikéfaline) sur le temps entre la date de début du traitement par difélikefaline et la date d'arrêt du traitement pour toutes causes. Jusqu'à la DLP du présent rapport ou jusqu'à l'arrêt du traitement, les patients ont eu une durée d'exposition au traitement Kapruvia entre 5,14 et 16,71 semaines avec une durée médiane de 7,14 semaines (durée moyenne 10,07 semaines).

d. Données de qualité de vie

A l'initiation du traitement Kapruvia et à chaque visite de suivi, le patient est invité à remplir l'échelle d'évaluation numérique des démangeaisons et sévérité du prurit (WI-NRS) pour estimer la sévérité du prurit entre 0 (pas de démangeaison) et 10 (pire démangeaison imaginable) avec les 2 questions suivantes :

- intensité moyenne des démangeaisons au cours des 24 dernières heures
- pire intensité des démangeaisons au cours des 24 dernières heures

Sur la base des 8 visites à 1 Mois et d'une visite à 2 Mois réalisées, le score WI-NRS s'est amélioré de 36,1% entre l'initiation et le 1er mois de suivi et de 25,0% entre l'initiation et le 2ème mois de suivi.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période couverte par le présent rapport (22 Avril 2022 – 28 Novembre 2022), 10 cas au total ont été signalés (2 graves et 8 non graves).

Au sein de l'Accès Précoce Kapruvia en France (FR-MAP-DFK-058), 5 cas au total ont été signalés. Parmi ces 5 cas :

- 1 cas était grave (VIT-2022-07717 ; englobant 3 événements)
- les 4 cas restants n'étaient pas graves

Les 5 cas restants ont été signalés en dehors du programme d'Accès Précoce Kapruvia en France :

- 3 cas ont été signalés par le programme MAP HQ-MAP-DFK-035 (1 grave et 2 non graves)
- les 2 autres cas non graves sont de sources spontanées (cas signalés par un médecin au Centre Régional de Pharmacovigilance, reçus d'Eudravigilance)

I. Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable

Sur la période couverte par le présent rapport :

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
10	2	0

En cumulé :

Les données sur la période cumulée de l'AP (du premier patient inclus au DLP de ce rapport) sont strictement identiques aux données relatives à la période couverte par le présent rapport.

II. Nombre total d'effets indésirables rapportés et nombre d'effets indésirables attendus/inattendu (en distinguant total, graves et non graves)

Sur la période couverte par le présent rapport :

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Gastrointestinal disorders						
Diarrhoea	0	0	5	0	5	0
General disorders and administration site conditions						
Drug ineffective	1	0	2	0	3	0
Drug intolerance	0	1	0	0	0	1
Fatigue	0	1	0	1	0	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Muscular weakness	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorders						
Dizziness	0	0	1	0	1	0
Somnolence	3	0	0	0	3	0
Psychiatric disorders						
Disorientation	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Pruritus	0	0	0	1	0	1
TOTAL	4	4	8	2	12	6

Il n'y a pas eu de cas apparentés avec une issue fatale.

Il n'y a eu aucun cas d'exposition à la difélikéfaline pendant la grossesse ou pendant l'allaitement.

En cumulé :

Les données sur la période cumulée de l'AP (du premier patient inclus au DLP de ce rapport) sont strictement identiques aux données relatives à la période couverte par le présent rapport.

III. Nombre de situations particulières rapportés avec ou sans EI

Une situation particulière (PT médicament inefficace) a été rapportée dans 3 cas :

- cas VIT-2022-04881 (grave, rapporté dans le cadre du programme HQ-MAP-DFK-035)
- cas VIT-2022-06233 (non grave, rapporté dans le cadre du programme HQ-MAP-DFK-035)
- cas VIT-2022-06957 (non grave, rapporté dans le cadre du programme d'Accès Précoce en France, au cours de la période de référence).

3- Conclusion

Il s'agit du premier rapport de synthèse de l'AP Kapruvia (difélikéfaline), par conséquent une comparaison avec la période précédente n'est pas applicable.

Au cours de la période couverte par ce rapport, 36 patients ont été inclus dans cet accès précoce.

Ces données ont été collectées à l'aide d'un cahier d'observation électronique qui génère des demandes de corrections en cas d'incohérences ou de données manquantes. Sur la période couverte par le présent rapport, sur l'ensemble des 37 patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été enregistrée, 464 demandes de corrections ont été adressées aux prescripteurs et pharmaciens, réparties comme suit :

- 418 demandes de corrections ont été répondues/clôturées,
- 46 demandes de corrections sont toujours ouvertes et encore en attente de réponse.

Ce rapport contient une synthèse de toutes les informations recueillies dans le cadre de la mise en œuvre du protocole, relatives aux conditions d'utilisation du médicament, et à sa sécurité.

Concernant le score WI-NRS, sur la base des quelques visites de suivi réalisées, le score WI-NRS s'est amélioré de 36,1% entre l'initiation et le 1er mois de suivi et de 25,0% entre l'initiation et le 2ème mois de suivi.

Le titulaire de l'AMM considère qu'aucune modification du protocole n'est nécessaire ou justifiée à ce stade. Tous les critères d'octroi de l'Accès Précoce sont toujours valables et il n'existe toujours pas de traitement adapté pour la même indication sur le marché en France.

Il n'y a pas de signal de sécurité et le profil de risque reste conforme à ce qui est attendu pour Kapruvia. Par conséquent, il n'y a pas de modification du rapport bénéfice/risque de Kapruvia.

Suite à l'examen des informations de sécurité, y compris les cas récents de PBREER et de MAP en provenance de France, reçus pendant la période couverte par le présent rapport, le titulaire de l'AMM conclut que le profil de risque reste positif.