

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce KAPRUVIA® (difélikéfaline)

Rapport n° 2 - Période du 29 Novembre 2022 au 03 Mars 2023

1- Introduction

Le 22/04/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, 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 et a été clôturée le 03/03/2023 suite au lancement commercial du médicament.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'UE/EEE le 25/04/2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Nombre de:	Période couverte par ce rapport du 29 Novembre 2022 au 03 Mars 2023 PERIODE 2	Période cumulée du 22 Avril 2022 au 03 Mars 2023 PERIODE 1+2
Patients pour lesquels une demande d'AP a été effectuée	54	91
Patients « inclus » (patients pour lesquels une AP a été accordée) = population d'analyse	48	84
Patients « exposés » (patients ayant effectivement reçu au moins une dose de traitement)	27	56
Patients avec un refus d'accès au traitement (avec les raisons)	0	0

Patients exposés pour lesquels des données d'efficacité ont été recueillies

20

38

Durée médiane du suivi sous traitement, en précisant la raison de l'arrêt/interruption/modification du traitement;

Temps d'exposition médian : 5,1 semaines

Raisons de l'arrêt définitif du traitement (8 raisons pour 8 patients qui ont arrêté le traitement) :

- Événement indésirable (n=1)
- Prescription du traitement pour 1 mois suivant les instructions de la pharmacie (n=2)
- Effet thérapeutique non satisfaisant (n=1)
- Décès (n=1)
- Ne remplit plus les critères d'éligibilité (n=1)
- Le médecin prescripteur a quitté l'établissement (n=1)
- Décision médicale après évaluation de l'état mental (terrain troubles psychiques) (n=1)
- Souhait du patient (n=2)
- Greffe de rein (n=1)

Temps d'exposition médian : 10,5 semaines

Raisons de l'arrêt définitif du traitement (20 raisons pour 18 patients qui ont arrêté le traitement) :

- Événement indésirable (n=4)
- Prescription du traitement pour 1 mois suivant les instructions de la pharmacie (n=4)
- Effet thérapeutique non satisfaisant (n=3)
- Décès (n=3)
- Fin de traitement (définie dans le RCP) (n=1)
- Souhait du patient (n=1)
- Ne remplit plus les critères d'éligibilité (n=1)
- Greffe de rein (n=1)
- Le médecin prescripteur a quitté l'établissement (n=1)
- Décision médicale après évaluation de l'état mental (terrain troubles psychiques) (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 7 patients qui ne répondaient pas au critère d'éligibilité « Score ≥ 7 au WI-NRS » : ces 7 patients présentaient soit un score < 7 (n = 2) ou un score manquant (n = 5) lors de la première visite d'un mois après le début du traitement.

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 18 patients qui ne répondaient pas au critère d'éligibilité « Score ≥ 7 au WI-NRS » : ces 7 patients présentaient soit un score < 7 (n = 6) ou un score manquant (n = 12) lors de la première visite d'un mois après le début du traitement.

Note : AP = Accès Précoce / Autorisation d'Accès Précoce ; WI-NRS = Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale : échelle d'évaluation numérique des démangeaisons et sévérité du prurit

Caractéristiques générales des patients

L'âge des 84 patients inclus varie de 32 à 92 ans avec un âge médian de 72,0 ans (âge moyen 69,6 ans).

Le poids des patients est de 40 à 113 kg avec un poids médian de 68,5 kg (poids moyen 70,3 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.

Les 84 patients ont été diagnostiqués avec une maladie rénale chronique depuis en moyenne 12,4 ans avant la demande d'accès au traitement Kapruvia, avec un début de dialyse depuis en moyenne 7,1 ans avant cette demande d'accès. L'apparition du prurit remonte en moyenne à 1,8 ans avant la demande d'accès au traitement Kapruvia.

83 patients avaient déjà eu en moyenne 2,7 traitements antérieurs pour traiter le prurit avant l'entrée dans l'AP Kapruvia.

71,4% des patients (n=60) ont en moyenne 2,5 traitements concomitants pour traiter le prurit à l'entrée dans l'AP Kapruvia.

4 patients sur les 84 ont été déjà traités par Kapruvia dans le cadre de l'Accès Compassionnel avant leur entrée dans l'Accès Précoce Kapruvia.

66 patients (78,6%) présentaient au moins une comorbidité (de 1 à 11 comorbidités, avec une moyenne de 2,8 comorbidités par patient) : ces comorbidités sont actuellement traitées ou non (avec en moyenne 3,6 traitements associés à ces comorbidités).

Sur les 84 patients inclus dans l'Accès Précoce Kapruvia :

- 56 patients ont commencé le traitement par Kapruvia
- 31 patients ont effectué la visite de suivi d'un mois
- 19 patients ont effectué la visite de suivi de 2 mois
- 12 patients ont effectué la visite de suivi de 3 mois
- 7 patients ont effectué la visite de suivi de 6 mois
- 0 patient a effectué la visite de suivi de 9 mois
- 0 patient a effectué la visite de suivi de 12 mois
- 18 patients ont arrêté définitivement le traitement

La totalité des 84 patients inclus sont déclarés comme répondant aux critères d'éligibilité de l'AP Kapruvia. Parmi ces patients déclarés « éligibles », 18 patients ont finalement présenté un score WI-NRS ne répondant pas au critère d'éligibilité « score WI-NRS > 7 » : 6 patients

avaient un score inférieur à 7 au début du traitement par Kapruvia et 12 patients n'ont pas de score disponible au début du traitement par Kapruvia.

De même, pour chacun des patients, le médecin atteste avoir remis au patient le Document d'information et atteste que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles, sauf pour un patient (parmi les 84 patients) qui n'a pas reçu le Document d'Information Patient : le médecin prescripteur précise que l'information a été faite oralement car ce patient est analphabète.

Caractéristiques des prescripteurs

Ces 84 patients ont été inclus dans l'AP Kapruvia par 65 prescripteurs (de 1 à 5 patients inclus par médecin prescripteur), ayant tous la spécialité « Néphrologie ». 40,6% (n=26) de ces médecins exercent en cabinet libéral contre 59,4% (n=38) dans un établissement public. Ces médecins sont géographiquement répartis sur 19 régions françaises.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Sur les 56 patients ayant initié le traitement Kapruvia, 55 patients avaient eu au moins un traitement antérieur pour traiter le prurit avant l'entrée dans l'AP. 42 patients (75,0%) présentent au moins un traitement concomitant pour traiter le prurit à l'entrée dans l'AP.

Le traitement Kapruvia a été initié en moyenne 17,7 jours après la demande d'accès au traitement.

Le traitement Kapruvia est prescrit pour 42,4% des patients pour une durée de 3 mois avec une posologie moyenne de 34,5 µg, en accord avec la posologie recommandée.

18 patients ont arrêté définitivement le traitement Kapruvia pour les 20 raisons suivantes (plusieurs raisons possibles par patient):

- Événement indésirable (n=4)
- Prescription du traitement pour 1 mois suivant les instructions de la pharmacie (n=4)
- Effet thérapeutique non satisfaisant (n=3)
- Décès (n=3)
- Fin de traitement (définie dans le RCP) (n=1)
- Souhait du patient (n=1)
- Ne remplit plus les critères d'éligibilité (n=1)
- Greffe de rein (n=1)
- Le médecin prescripteur a quitté l'établissement (n=1)
- Décision médicale après évaluation de l'état mental (terrain troubles psychiques) (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 0,4 et 41,6 semaines avec une durée médiane de 7,5 semaines (durée moyenne 10,5 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

Ce score WI-NRS correspond à une moyenne de 8,5 à l'initiation du traitement Kapruvia (chez 44 patients sur les 56 patients exposés). Le score WI-NRS médian s'est :

- amélioré de 50,0% entre l'initiation et le 1er mois de suivi (20 patients)
- amélioré de 52,8% entre l'initiation et le 2ème mois de suivi (10 patients)
- amélioré de 29,2% entre l'initiation et le 3ème mois de suivi (4 patients)
- amélioré de 50,0% entre l'initiation et le 6ème mois de suivi (3 patients)

e. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période couverte par le présent rapport (29 Novembre 2022 – 03 Mars 2023), 18 cas au total ont été signalés en France (7 graves et 11 non graves).

Au sein de l'Accès Précoce Kapruvia en France (FR-MAP-DFK-058), 17/18 cas au total ont été signalés (7 graves et 10 non graves). Parmi ces 17 cas, seul un cas (grave) n'est pas relié au traitement, les 16 cas restants (6 graves et 10 non graves) concernaient des effets indésirables liés au traitement.

Le dernier cas restant, relié au traitement et non grave (1/18) a été rapporté de façon spontanée (cas signalé par un médecin au Centre Régional de Pharmacovigilance, reçu d'Eudravigilance, mais dans le récit du cas, il est indiqué un accès précoce au traitement).

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
---------------	----------------------	----------------------------------

17	6	0
----	---	---

En cumulé :

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
28	8	0

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
Cardiac disorders						
Angina pectoris	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders						
Abdominal pain	0	0	0	1	0	1
Diarrhoea	0	0	1	0	1	0
Nausea	0	0	1	0	1	0
General disorders and administration site conditions						
Drug ineffective	1	0	3	0	3	0
Drug intolerance	0	0	0	1	0	1
Fatigue	0	0	0	1	0	1
No adverse event	0	0	1	0	1	0
Therapeutic product effect decreased	0	0	1	0	1	0
Infections and infestations						
Acarodermatitis	0	0	0	1	0	1
Suspected COVID-19	0	0	0	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications						
Off label use	0	0	2	0	2	0
Subdural haematoma	0	1	0	0	0	1
Investigations						
Coagulation time prolonged	0	0	0	1	0	1

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
International normalised ratio increased	0	0	0	1	0	1
Nervous system disorders						
Coma	0	1	0	0	0	1
Dysarthria	0	0	0	1	0	1
Hypersomnia	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorder	0	0	0	1	0	1
Somnolence	0	0	1	0	1	0
Product issues						
Product quality issue	0	0	1	0	1	0
Suspected product quality issue	0	0	1	0	1	0
Psychiatric disorders						
Anxiety	0	0	0	1	0	1
Confusional state	1	0	0	0	1	0
Delirium	0	1	0	0	0	1
Disorientation	0	1	0	0	0	1
Hallucination, auditory	0	1	0	0	0	1
Mental disorder	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Skin lesion	0	0	0	1	0	1
Social circumstances						
Impaired quality of life	0	1	0	0	0	1
Vascular disorders						
Hypotension	0	0	0	1	0	1
Total	2	9	12	12	13	21

Notes: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred term; SOC=System organ class.

Il n'y a pas eu de cas 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 :

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
Cardiac disorders						
Angina pectoris	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders						
Abdominal pain	0	0	0	1	0	1
Diarrhoea	0	0	6	0	6	0
Nausea	0	0	1	0	1	0
General disorders and administration site conditions						
Drug ineffective	1	0	5	0	6	0
Drug intolerance	0	0	0	2	0	2
Fatigue	0	1	0	2	0	3
No adverse event	0	0	1	0	1	0
Therapeutic product effect decreased	0	0	1	0	1	0
Hepatobiliary disorders						
Cholestasis	0	1	0	0	0	1
Hepatic cytolysis	0	1	0	0	0	1
Infections and infestations						
Acarodermatitis	0	0	0	1	0	1
Suspected COVID-19	0	0	0	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications						
Off label use	2	0	1	0	3	0
Subdural haematoma	0	1	0	0	0	1
Investigations						
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	1	0	1
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1	0	1
Coagulation time prolonged	0	0	0	1	0	1
International normalised ratio increased	0	0	0	1	0	1
Metabolism and nutrition disorders						
Cell death	0	1	0	0	0	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Muscular weakness	0	0	0	1	0	1
Nervous system disorders						
Coma	0	1	0	0	0	1

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
Dizziness	0	0	1	0	1	0
Dysarthria	0	0	0	1	0	1
Hypersomnia	0	1	0	0	0	1
Nervous system disorder	0	0	0	1	0	1
Somnolence	2	0	2	0	4	0
Product issues						
Suspected product quality issue	0	0	1	0	1	0
Psychiatric disorders						
Confusional state	1	0	0	0	1	0
Anxiety	0	0	0	1	0	1
Delirium	0	1	0	0	0	1
Disorientation	0	2	0	0	0	2
Hallucination, auditory	0	1	0	0	0	1
Insomnia	0	0	0	1	0	1
Mental disorder	0	1	0	0	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Pruritus	0	0	0	1	0	1
Skin lesion	0	0	0	1	0	1
Social circumstances						
Impaired quality of life	0	1	0	0	0	1
Vascular disorders						
Hypotension	0	0	0	1	0	1
Total	4	14	21	19	25	33

Notes: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred term; SOC=System organ class.

III. Nombre de situations particulières rapportés avec ou sans EI

Durant la période couverte par le présent rapport et dans le cadre de l'Accès Précoce Kapruvia en France, 8 cas au total ont signalé une situation particulière (PT : Médicament inefficace (n=4), Intolérance au traitement (n=1), Effet diminué du produit thérapeutique (n=1) et Utilisation hors AMM (n=2)) ; 3 cas sur les 8 étaient graves et les 5 cas restants étaient non graves.

Durant la période cumulée, en France, 12 cas au total ont rapporté une situation particulière (PT : Médicament inefficace (n=6), Intolérance au traitement (n=2), Interaction

médicamenteuse (n=1), Effet du produit thérapeutique diminué (n=1) et Utilisation hors AMM (n=3) ; 5 cas sur 12 étaient graves et les 6 cas restants étaient non graves. Un cas a signalé 2 situations particulières (intolérance au traitement et utilisation hors AMM). 10 cas sur les 12 ont été signalés dans le cadre de l'Accès Précoce Kapruvia en France et les 2 cas restants ont été signalés hors de ce programme d'Accès Précoce, à partir du programme MAP HQ-MAP-DFK-035.

Il n'y a pas eu de cas apparentés avec une issue fatale. Cependant, un cas avec une issue fatale a été signalé au cours de la période cumulée et a été discuté ci-dessous :

Le cas VIT-2022-08349(1) concerne un patient de sexe masculin de 73 ans ayant un antécédent médical d'insuffisance rénale chronique. Les antécédents de prise en charge du patient comprenaient une hémodialyse. Aucune information n'a été fournie sur l'utilisation concomitante de médicaments. Le patient a reçu de la difélikéfaline (Kapruvia) à une dose et à une fréquence non précisées par une voie non précisée pour un prurit chronique sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez l'adulte sous hémodialyse, et après 5 jours, le patient a reçu la dernière dose de Kapruvia. Le lendemain, ce patient a présenté une lésion de grattage à proximité immédiate d'une infection digestive de la fistule artério-veineuse qui s'est surinfectée et a entraîné un choc septique, et le même jour, le patient est décédé des suites des événements.

Commentaires du laboratoire pharmaceutique : le patient est décédé des suites d'un choc septique secondaire à une lésion de grattage et à une infection du site de la fistule artério-veineuse. Il est peu probable que l'évènement fatal soit lié à la difélikéfaline.

3- Conclusion

Le présent rapport correspond au deuxième et dernier rapport périodique de l'Accès Précoce Kapruvia car le traitement est désormais disponible commercialement depuis le 3 mars 2023.

Au cours de la période couverte par ce rapport (29 Novembre 2022 au 03 Mars 2023), 48 nouveaux patients ont été inclus dans ce programme d'Accès Précoce, ce qui, additionnés aux 36 inclus lors de la 1ère période précédente (22 Avril 2022 au 28 Novembre 2022), correspond à un total de 84 patients inclus.

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 l'ensemble de la période couverte par cet Accès Précoce, sur l'ensemble des 84 patients inscrits, 1507 demandes de clarification ont été adressées aux prescripteurs et pharmaciens, comme suit :

- 660 demandes de clarification ont été répondues/clôturées avant le Data Lock Point (DLP),
- 847 demandes de clarification sont encore ouvertes et en attente de réponse au DLP : parmi ces 847 demandes de clarification ouvertes, 633 demandes (74,7%) concernent des données manquantes sur les données administratives d'identification des prescripteurs et pharmaciens (type d'hôpital, email, numéro de téléphone, numéro RPPS... demandé à la

fin de chaque formulaire) et 214 demandes (25,3 %) concernent des données manquantes sur les données cliniques des patients.

Le pourcentage de données manquantes dans cet Accès Précoce Kapruvia correspond à 9,60% (847 données manquantes sur les 8816 données attendues).

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 dont la valeur varie entre 0 (pas de démangeaison) et 10 (pire démangeaison imaginable), ce score correspond à une moyenne de 8,5 à l'initiation du traitement Kapruvia (chez 44 patients sur les 56 patients exposés). Le score WI-NRS médian s'est :

- amélioré de 50,0% entre l'initiation et le 1er mois de suivi (20 patients)
- amélioré de 52,8% entre l'initiation et le 2ème mois de suivi (10 patients)
- amélioré de 29,2% entre l'initiation et le 3ème mois de suivi (4 patients)
- amélioré de 50,0% entre l'initiation et le 6ème mois de suivi (3 patients)

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 du PSUR et de MAP en provenance de France, reçus pendant la période couverte par le présent rapport ainsi que sur la période cumulée, le titulaire de l'AMM conclut que le profil bénéfice-risque reste positif.