AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

difélikéfaline

KAPRUVIA 50 µg/ml,

solution injectable

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 4 janvier 2023

- **Prurit associé à une maladie rénale chronique**
- **Adultes**
- **Secteur : Hôpital**

Synthèse

Avis favorable au remboursement de KAPRUVIA (difélikéfaline) dans le « traitement du prurit modéré à sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse. »

Service médical rendu (SMR)	**MODÉRÉ**
Intérêt de santé publique (ISP)	**KAPRUVIA (difélikéfaline) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique**
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte-tenu : – du besoin médical de disposer d'une option thérapeutique efficace avec une tolérance acceptable ; – d'une démonstration de supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo dans deux études de phase III réalisées en double-aveugle dans une population d'étude composée de patients adultes hémodialysés souffrant d'un prurit modéré à sévère (critère de jugement principal : l'amélioration d'au moins 3 points du score WI-NRS à S12 a été respectivement de 51,0% versus 27,6% dans l'étude KALM-1 et de 54,0% versus 42,2% dans l'étude KALM-2) ; – du profil de tolérance acceptable selon les données des études disponibles, notamment caractérisé par des effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques ; Mais au regard : – du choix d'un critère de jugement principal cliniquement pertinent et utilisé en routine, mais dont la reproductivité et la robustesse sont discutables ; – d'une quantité d'effet qui peut être qualifiée de modeste ; – d'une proportion plus importante de patients du groupe placebo ayant atteint le critère de jugement principal dans l'étude KALM-2 (42,2%) que dans l'étude KALM-1 (27,6%) mettant en évidence un effet placebo qui peut être non négligeable dans les pathologies dermatologiques ;

	– de la gestion des données manquantes par des analyses de sensibilité : confirmant les résultats obtenus dans l'étude KALM-1, mais non significative dans l'analyse de sensibilité la plus conservatrice de l'étude KALM-2, la Commission considère que KAPRUVIA (difélikéfaline) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (Cf. comparateurs cliniquement pertinents).
Population cible	**La population cible de KAPRUVIA (difélikéfaline) est estimée entre 11 000 et 17 600 patients en France.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Place du médicament** Au regard de l'usage hors-AMM des alternatives disponibles telles que les gabapentinoïdes dont les effets indésirables sont à prendre en considération, et du besoin médical à disposer de traitement efficace et bien toléré et ce, malgré une quantité d'effet démontrée qui reste modeste, **KAPRUVIA (difélikéfaline) est une option de première intention dans le traitement du prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les patients adultes hémodialysés.**

Sommaire

1. Contexte 4

2. Environnement médical 5

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée 5

2.2 Prise en charge actuelle 6

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical 8

2.3.1 Médicaments 8

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux 8

2.3.3 Couverture du besoin médical 8

3. Synthèse des données cliniques 8

3.1 Données disponibles 8

3.2 Synthèse des données d'efficacité 9

3.2.1 Méthode 9

3.2.2 Résultats d'efficacité (dont la qualité de vie) 10

3.3 Profil de tolérance 11

3.3.1 Etudes cliniques 11

3.3.2 Plan de gestion de risque 13

3.4 Données d'utilisation 13

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins 13

3.6 Programme d'études 13

3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande 13

3.6.2 Dans d'autres indications chez l'adulte et/ou en pédiatrie 13

4. Discussion 13

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 14

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 14

5.2 Service Médical Rendu 14

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu 15

5.4 Population cible 16

5.5 Autres recommandations de la Commission 16

6. Annexes 17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

1. Contexte

Nature de la demande	Inscription
Demandeur	VIFOR FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
DCI **Présentations concernées***	DIFELIKEFALINE (V03AX04) **KAPRUVIA 50 µg/ mL, solution injectable** – B/12 flacons de 1 mL (CIP : 34009 550 896 5 0)
Indication concernée par l'évaluation	« Traitement du prurit modéré à sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse »
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 25/04/2022 (procédure centralisée) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	**Conditions de prescription et de délivrance** Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Prescription réservée aux spécialistes en néphrologie ou en dermatologie **Statut particulier** Accès compassionnel puis accès précoce pré-AMM octroyée le 22/04/2022 dans le traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse
Posologie dans l'indication évaluée	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).
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs opioïdes kappa (1er de sa classe pharmacothérapeutique à avoir obtenu une AMM)
Mécanisme d'action	Il semblerait que la physiopathologie du prurit associé à une insuffisance rénale chronique est multifactorielle, y compris l'inflammation systémique et un déséquilibre dans le système opioïde endogène (par exemple, la surexpression des récepteurs opioïdes mue et régulation à la baisse concomitante des récepteurs opioïdes kappa. Les récepteurs opioïdes sont connus pour moduler les signaux de démangeaison et l'inflammation, l'activation des récepteurs opioïdes kappa réduisant la démangeaison et produisant des effets immunomodulateurs. La difélikéfaline est un agoniste spécifique des récepteurs opioïdes kappa à faible pénétration dans le système nerveux central. Les propriétés physico-chimiques de la difélikéfaline minimisent sa diffusion passive (perméabilité) et son transport actif à travers les membranes, limitant ainsi sa pénétration dans le système nerveux central. L'activation des récepteurs opioïdes kappa présents sur les neurones sensoriels périphériques et les cellules immunitaires par la difélikéfaline est considérée comme mécaniquement responsable des effets antiprurigineux et anti-inflammatoires.
Information au niveau international*	KAPRUVIA (difélikéfaline) dispose d'une AMM aux Etats-Unis (même indication). L'évaluation de la prise en charge au niveau européen est en cours.

Évaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de validation administrative** : 15 juin 2022. – Date d'examen : 9 novembre 2022. – Date d'adoption : 23 novembre 2022. – Date d'audition du laboratoire : 4 janvier 2023. Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) – France Rein Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier
** : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

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]. Selon la Société Française de Dermatologie, un prurit est considéré comme chronique à partir de 6 semaines de démangeaisons[2].

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 k 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 ne serait pas ou peu impliquée dans la physiopathologie, contrairement à la voie spécifique pruritogène du *cowhage*[3].

Épidémiologie

La prévalence du Pa-MRC modéré à sévère a été estimée au travers de plusieurs études observationnelles :

– la cohorte prospective internationale DOPPS *(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)* a mis en évidence que 37 % des patients hémodialysés interrogés entre 2009 et 2018 (n=23 264 patients originaires de 21 pays) déclaraient 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 »)[4] ;
– l'enquête en ligne menée par l'association France REIN réalisée entre septembre et octobre 2021 a retrouvé une prévalence de prurit de 33 % (n=685 patients) ;
– une étude observationnelle, prospective (PRURIPREVA) a été menée par le laboratoire commercialisant la spécialité KAPRUVIA (difélikéfaline) sur la période allant de janvier 2021 à avril 2022.

[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.
[2] Société Française de Dermatologie. Le prurit et le prurigo. Décembre 2019. Disponible en ligne : DERMATO-INFO, le prurit et le prurigo.
[3] 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).
[4] Sukul N et al. Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. Kidney Médicine. Volume3, Issue 1, Janvier/février 2021, 42-53.

Au total, 1 188 patients ont été inclus (35 centres d'hémodialyse), 23,1% des patients déclaraient souffrir d'un prurit modéré à sévère dont 16,9% des patients présentaient un score WI-NRS *(Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale*[5]*)* moyen ≥ 4 et < 7, correspondant à un prurit modéré et, 6,2% présentaient un score WI-NRS moyen ≥ 7, correspondant à un prurit sévère.

Au total, d'importantes variations de prévalence sont retrouvées selon les sources, allant de 18 % à 98 %, sans précision sur la sévérité du prurit[6].

Le Pa-MRC est également souvent sous-évalué par les soignants :

- dans une enquête menée par la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation entre novembre 2021 et mars 2022, les 100 néphrologues interrogés ont déclaré une prévalence de 14 % ;
- dans la 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 ne l'ont jamais signalé à un professionnel de santé[7].

Retentissement clinique, évolution de la maladie et impact sur la qualité de vie

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 excoriations, des nodules de prurigo, des possibles complications infectieuses dans les formes sévères.

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 al[4], 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.

Dans l'étude observationnelle française PRURIPREVA menée par le laboratoire commercialisant KAPRUVIA (difélikéfaline), près des trois quarts des patients ont rapporté un impact négatif du prurit sur leur sommeil, et pour la moitié d'entre eux, les démangeaisons impactent leurs loisirs et leurs activités sociales.

2.2 Prise en charge actuelle

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 insuffisant[8].

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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 2019[9] 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[1,10]. 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, à la suite d'un avis négatif du CHMP[11]. 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 Cochrane[12] 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 mis en évidence au travers de 5 études ayant concerné 297 patients. Cette classe thérapeutique est citée dans les recommandations européennes[9] et dans les différentes sources bibliographiques[1,8,10].

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

[9] Weisshaar E. et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus.Acta Dermato-Venereologica. Volume 99, N°5. Avril 2019
[10] 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).
[11] EMA. Winfuran: Withdrawal of the marketing authorisation application. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/winfuran
[12] Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease (Review). Cochrane Library. 2020.

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 pas suffisantes pour leur trouver une place précise dans la prise en charge.

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de KAPRUVIA (difélikéfaline) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des formes modérées à sévères de prurit associée à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés.

2.3.1 Médicaments

Les spécialités à base de gabapentine et prégabaline (gabapentinoïdes) sont utilisées en hors AMM dans le traitement du Pa-MRC et recommandées[1,4,9,10] ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Les thérapeutiques suivantes sont utilisées dans le traitement du Pa-MRC, mais ne sont pas considérés comme des CCP dans les formes modérées à sévères de la maladie :

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

2.3.3 Couverture du besoin médical

Il existe un besoin médical à disposer de traitement efficace et bien toléré pour la prise en charge du prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés.

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les traitements disponibles.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de KAPRUVIA (difélikéfaline) repose sur les données de deux études de phase III, randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle : KALM-1 (CR845-CLIN3102) réalisée aux Etats-Unis uniquement, et KALM-2 (CR845-CLIN3103) conduite au niveau international.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Méthode

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal des études KALM-1 et KALM-2 était de démontrer, chez des adultes atteints de prurit chronique modéré à sévère et hémodialysés trois fois par semaine, la supériorité d'efficacité de la difélikéfaline à la dose de 0,5 µg/kg en comparaison au placebo après 12 semaines de traitement, en termes de réduction de l'intensité des démangeaisons.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : utilisation ou non d'un traitement concomitant de la démangeaison au cours de la semaine pré-randomisation, présence ou absence des conditions médicales suivantes (antécédent de chute ou de fracture (liée à une chute), état confusionnel ou changement du statut mental ou altération du statut mental ou désorientation, troubles de la démarche ou troubles moteurs).

La période en double-aveugle a duré 12 semaines. Après une période d'arrêt de traitement de 2 semaines, les patients avaient la possibilité de rentrer dans la phase de suivi à long terme afin de recevoir la difélikéfaline, en ouvert pendant 52 semaines supplémentaires.

Il est à noter que les hypothèses statistiques utilisées pour le calcul du nombre de sujets nécessaires dans les deux études (350 patients au total) prévoyaient une proportion de patients répondeurs (amélioration du score hebdomadaire moyen sur l'échelle WI-NRS ≥ 3 points entre l'inclusion et la Semaine 12 de traitement) de 30% dans le groupe placebo et de 50% dans le groupe difélikéfaline sur la base des résultats de l'étude de phase II, CR845-CLIN2101.

Les deux essais KALM-1 et KALM-2 étaient adaptatifs : une réestimation du nombre de sujets nécessaires était planifiée lorsque 50 % de l'effectif avait terminé la période de traitement de 12 semaines. Cette analyse intermédiaire – conduite par une comité indépendant (avec maintien de l'aveugle) – a conduit à augmenter le nombre de sujet de l'étude KALM-2 de 20 % soit un total de 430 patients à inclure.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1;1) :

- **Group difélikéfaline :** 0,5µg/kg par voie IV, 3 fois par semaine après la séance de dialyse (posologie de l'AMM)
- **Groupe placebo :** par voie IV, 3 fois par semaine après la séance de dialyse

Critères de jugement

Le critère de jugement principal – évalué dans la population ITT – était le pourcentage de patients avec une réduction ≥ 3 points sur l'échelle WI-NRS[12] entre la semaine précédant la randomisation et la semaine 12.

Les critères de jugements secondaires, hiérarchisés, avec contrôle du risque alpha ont été :

- **KALM-1** : évolution à S12 du 5-D Itch Score[13] et de l'échelle Skindex-10[14], amélioration ≥ 4 points à S12 du score moyen hebdomadaire de l'échelle WI-NRS ;

[13] Echelle 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.

– **KALM-2** : amélioration ≥ 3-4 points du score WI-NRS à S4, S8 et S12, évolution à S12 de l'échelle Skindex-10.

3.2.2 Résultats d'efficacité (dont la qualité de vie)

Population de l'étude

Tous les patients adultes inclus étaient hémodialysés trois fois par semaine.

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

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.

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. Une analyse post-hoc en sous-groupes selon la gravité du prurit à l'inclusion a été réalisée, en regroupant les données des études KALM-1 et KALM-2.

Résultats

La supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo a été démontrée dans la population en intention de traiter (ITT).

Les résultats des études KALM-1 et KALM-2 sont présentés dans le Tableau 2 et mettent en évidence une quantité de données manquantes importantes – entre 12,3% et 19,4% selon le groupe considéré. Cette quantité de données manquantes pourrait être expliquée par le non-remplissage quotidien du questionnaire WI-NRS sur les 12 semaines et par l'arrêt du suivi des patients ayant arrêté prématurément le traitement avant 12 semaines.

Tableau 2 : résultats sur le critère de jugement principal - Etudes KALM-1 et KALM-2

	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 – sans remplacement des données manquantes.				
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)
Amélioration ≥ 3 points sur l'échelle WI-NRS (0-10) à S12 – avec remplacement des données manquantes.				

	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
% (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%) p-value	2,72 (1,72 ; 4,30) < 0,001		1,61 (1,08 ; 2,41) 0,020	

Dans l'étude KALM-1 : après remplacement des données manquantes par imputation multiple, l'amélioration d'au moins 3 points du score WI-NRS à S12 a été respectivement de 51,0% versus 27,6% (p<0,001) ;

Dans l'étude KALM-2 : après remplacement des données manquantes par imputation multiple, 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).

Autres résultats (cf. annexes)

- **KALM-1** : sur l'ensemble des critères de jugement secondaires principaux hiérarchisés, la supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo a été démontrée ;
- **KALM-2** : la séquence hiérarchisée s'est arrêtée au critère n°6 (échelle Skindex-10) sur les 7 prévus au protocole.

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. Ces résultats exploratoires ne seront pas présentés du fait du manque de robustesse de l'analyse et d'une quantité de données manquantes importante. Ils ne permettent donc pas de lever l'incertitude quant à une possible perte d'efficacité au cours du temps.

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 en annexe.

La qualité de vie des patients traités par difélikaline a été évaluée parmi les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés à l'aide de questionnaires spécifiques du prurit et des pathologies dermatologiques (cf. résultats et annexes).

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etudes cliniques

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).

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).

Les fréquences de déclaration des événements indésirables (EI) selon leur type sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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.

Les **EI les plus fréquemment rapportés** ont été :

- Dans l'étude KALM-1 : la diarrhée (9,5% dans le groupe difélikéfaline versus 3,7% dans le groupe placebo), les vertiges (6,9% versus 1,1%), les vomissements (5,3% versus 3,2%) et la rhinopharyngite (3,2% versus 5,3%) ;
- Dans l'étude KALM-2 : la diarrhée (8,1% dans le groupe difélikéfaline versus 5,5% dans le groupe placebo), les vomissements (6,4% versus 5,9%), les chutes (6,8% versus 5,1%), les vertiges (5,5% versus 5,1%), et les nausées (6,4% versus 4,2%).

Les **EI graves** ont été rapportés chez 49 patients (25,9%) du groupe difélikéfaline contre 41 patients (21,8%) du groupe placebo dans l'étude KALM-1, et respectivement 58 patients (24,7%) et 51 patients (21,6%) dans l'étude KALM-2.

Concernant les **EI ayant entraîné l'arrêt du traitement** :

- Dans l'étude KALM-1, cela a concerné 15 patients (7,9%) du groupe difélikéfaline et 9 patients (4,8%) du groupe placebo. Pour 4 patients du groupe difélikéfaline, ces EI ont été considérés comme liés au traitement (vertiges (n=1), céphalées et paresthésie de l'abdomen et des jambes (n=1), état confusionnel (n=1) et constipation (n=1)) ;
- Dans l'étude KALM-2, cela a concerné 13 patients (5,5%) du groupe difélikéfaline et 8 patients (3,4%) du groupe placebo. Pour 8 patients du groupe difélikéfaline, ces EI ont été considérés comme liés au traitement (anxiété et insomnie (n=2), obstruction de l'intestin grêle (n=1), céphalées (n=1), perte d'appétit/trouble de la démarche/ douleur thoracique non cardiaque/ douleur aux extrémités et de vertiges (n=1), diarrhée (n=1), nausée (n=1) et rash maculo-papuleux (n=1).

Une période d'arrêt du traitement de 2 semaines était prévu dans l'étude KALM-1 avant la poursuite de l'étude en phase d'extension en ouvert. Il est à noter qu'aucun signe de développement de dépendance n'a été mise en évidence.

Les **EI d'intérêt spécifique** suivis dans les deux études concernaient principalement la sphère neurologie avec la survenue de vertiges, chute, somnolence, trouble de la démarche et changement de l'état mental. Ces événements ont été rapportés par 28 patients (14,8%) du groupe difélikéfaline et par 17 patients (9,0%) du groupe placebo dans l'étude KALM-1, et respectivement 42 patients et 33 patients (14,0%) dans l'étude KALM-2.

3.3.2 Plan de gestion de risque

Le résumé des risques du PGR de KAPRUVIA (difélikéfaline) (version du 28/04/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Néant
Risques importants potentiels	Insuffisance cardiaque et arythmie incluant la fibrillation auriculaire chez les patients hémodialysés avec des antécédents de fibrillation auriculaire
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez les patients avec une barrière hémato-encéphalique déficiente Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

A noter que la difélikéfaline est administrée par voie IV en bolus dans la ligne veineuse du circuit de dialyse, à la fin du cycle d'hémodialyse.

3.6 Programme d'études

3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Une étude en ouverte, non comparative, chez les adolescents sous hémodialyse, est en cours. L'objectif est l'évaluation de la pharmacocinétique de la difélikéfaline après une dose dans cette population.

3.6.2 Dans d'autres indications chez l'adulte et/ou en pédiatrie

Néant.

4. Discussion

La supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo sur un critère de jugement principal d'efficacité (échelle WI-NRS), chez les patients atteints d'un Pa-MRC modéré à sévère, a été démontrée dans deux études de phase III, multicentriques, en double aveugle à 3 mois.

Limites

Le critère de jugement principal choisi d'efficacité (échelle WI-NRS) est discutable du fait du manque de reproductibilité de la mesure de ce critère.

Les études KALM-1 et KALM-2 ont inclus le même profil de patients, avec un effectif de patients plus importants dans l'étude KALM-2. Cependant, malgré un protocole similaire, la quantité d'effets observés dans KALM-2 a été plus modeste que celle de l'étude KALM-1 ; il est à noter une proportion plus importante de patients du groupe placebo ayant atteint le critère de jugement principal dans l'étude KALM-2 (42,2%) que dans l'étude KALM-1 (27,6%).

Aussi, un pourcentage de données manquantes à la semaine 12 de l'ordre de 12 à 20% selon les groupes de traitement et les études a été observé, ce qui ne permet pas d'exclure une surestimation de l'effet (biais d'attrition). 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. Les analyses de sensibilité réalisées dans ce contexte ont confirmé les résultats obtenus dans l'étude KALM-1, mais l'analyse de sensibilité la plus conservatrice de l'étude KALM-2 n'a pas été significative .

Un risque de perte d'efficacité au cours du temps (jusqu'à la semaine 52) n'est pas excluable. En effet, les résultats obtenus jusqu'à 52 semaines sont purement exploratoires avec une proportion de données manquantes importantes.

Par ailleurs, la Commission regrette de ne pas avoir des données stratifiées sur la sévérité du prurit.

Compte tenu des données d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance et des limites évoquées, il est attendu un impact de KAPRUVIA (difélikéfaline) sur la morbidité et la qualité de vie. En conséquence, KAPRUVIA (difélikéfaline) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans l'indication du « ***Traitement du prurit modéré à sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse*** » ***:***

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Au regard de l'usage hors-AMM des alternatives disponibles telles que les gabapentinoïdes dont les effets indésirables sont à prendre en considération, et du besoin médical à disposer de traitement efficace et bien toléré et ce, malgré une quantité d'effet démontrée qui reste modeste, **KAPRUVIA (difélikéfaline) est une option de première intention dans le traitement du prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les patients adultes hémodialysés.**

5.2 Service Médical Rendu

- Le prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés est une pathologie chronique invalidante, impactant la qualité de vie des patients.
- La spécialité KAPRUVIA (difélikéfaline) est un médicament symptomatique.
- Compte tenu de l'efficacité modeste démontrée, des limites méthodologiques des études et d'extrapolation des résultats sur le long terme de ce traitement, le rapport efficacité/effets indésirables de la difélikéfaline est modéré.
- Il existe des alternatives thérapeutiques utilisées en hors-AMM telles que les gabapentinoïdes mais dont l'efficacité reste faible et le profil de tolérance est non acceptable.
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

– du caractère invalidant des formes modérées à sévères du prurit associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés ;
– d'une importante prévalence de cette pathologie dans la population des patients hémodialysés allant de 23,1% à 37% selon les études ;
– du besoin médical insuffisamment couvert par des alternatives thérapeutiques hors AMM ;
– de la réponse partielle au besoin insuffisamment couvert identifié du fait d'un impact modéré voire modeste sur la morbidité et la qualité de vie ;
– de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins du patient ;

KAPRUVIA (difélikéfaline) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement du prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les patients hémodialysés.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KAPRUVIA (difélikéfaline) est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

– du besoin médical de disposer d'une option thérapeutique efficace avec une tolérance acceptable ;
– d'une démonstration de supériorité de la difélikéfaline par rapport au placebo dans deux études de phase III réalisées en double-aveugle dans une population d'étude composée de patients adultes hémodialysés souffrant d'un prurit modéré à sévère (critère de jugement principal : l'amélioration d'au moins 3 points du score WI-NRS à S12 a été respectivement de 51,0% versus 27,6% dans l'étude KALM-1 et de 54,0% versus 42,2% dans l'étude KALM-2) ;
– du profil de tolérance acceptable selon les données des études disponibles, notamment caractérisé par des effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques ;

Mais au regard :

– du choix d'un critère de jugement principal cliniquement pertinent et utilisé en routine, mais dont la reproductivité et la robustesse sont discutables ;
– d'une quantité d'effet qui peut être qualifiée de modeste ;
– d'une proportion plus importante de patients du groupe placebo ayant atteint le critère de jugement principal dans l'étude KALM-2 (42,2%) que dans l'étude KALM-1 (27,6%) mettant en évidence un effet placebo qui peut être non négligeable dans les pathologies dermatologiques ;
– de la gestion des données manquantes par des analyses de sensibilité : confirmant les résultats obtenus dans l'étude KALM-1, mais non significative dans l'analyse de sensibilité la plus conservatrice de l'étude KALM-2,

la Commission considère que KAPRUVIA (difélikéfaline) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. comparateurs cliniquement pertinents).

5.4 Population cible

La population cible de KAPRUVIA (difélikéfaline) correspond aux patients adultes hémodialysés ayant un prurit modéré à sévère associée à leur maladie rénale chronique.

Selon l'Agence de Biomédecine (rapport REIN [Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie] 2019[15]), en France, 91 875 personnes en traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique dont 50 501 (55%) en dialyse et 41 374 (45%) porteuses d'un greffon rénal fonctionnel. Parmi ces 50 501 patients en dialyse au 31 janvier 2019, 94% d'entre eux seraient hémodialysés soit 47 471 patients.

La prévalence du prurit modéré à sévère a été évaluée au travers de plusieurs études observationnelles, et les résultats divergent. Il est à noter qu'il s'agit d'une pathologie sous-évaluée.

La prévalence du Pa-MRC modéré à sévère a été estimée au travers de plusieurs études observationnelles :

- La cohorte prospective internationale DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) a mis en évidence que 37 % des patients hémodialysés interrogés entre 2009 et 2018 (n=23 264 patients originaires de 21 pays) déclaraient souffrir d'un prurit modéré à sévère[4] ;
- L'enquête en ligne menée par l'association France REIN réalisée entre septembre et octobre 2021 (n=685 patients) a retrouvé une prévalence de prurit de 33 % ;
- L'étude observationnelle PRURIPREVA, menée par le laboratoire commercialisant la spécialité KAPRUVIA (difélikéfaline) sur la période allant de janvier 2021 à avril 2022 (n=1 188 patients, 35 centres d'hémodialyse) a évalué à 23,1 % la proportion de patients souffrant d'un prurit modéré à sévère.

La population cible de KAPRUVIA (difélikéfaline) dans le traitement des patients adultes hémodialysés présentant un prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique peut-être estimée entre 11 000 et 17 600 patients en France.

5.5 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

[15] Agence de biomédecine. Synthèse du Rapport annuel 2019 du réseau REIN. Disponible sur https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2019_ra_rein_administration_sanitaire_v1.pdf

6. Annexes

Tableau 4 : résultats sur les critères secondaires hiérarchisés d'efficacité - Etude KALM-1

Critères	Résultats		
	Difélikéfaline	Placebo	p-value
Évolution à S12 du score 5-D Itch Score 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-10 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 hebdo-madaire 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

Tableau 5 : résultats sur les critères secondaires hiérarchisés d'efficacité - Etude KALM-2

Critères de jugement	Difélikéfaline N=237	Placebo N=236
Amélioration ≥ 4 points à S12 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%) Données manquantes	72 (37,7) 46 (19,4)	52 (25,1) 29 (12,3)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	41,2 [33,0 ; 50,0]	28.4 [21,3 ; 36.7]
Odds ratio [IC95] p-value	1,77 [1,14 ; 2,74] 0,010	
Amélioration ≥ 3 points à S8 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%) Données manquantes	93 (44,5) 28 (11,8)	73 (33,0) 15 (6,4)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	49,0 [38,3 ; 59,9]	36,2 [27,3 ; 46,2]
Odds ratio [IC95] p-value	1,69 [1,13 ; 2,53] 0,010	
Amélioration ≥ 3 points à S4 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%) Données manquantes	75 (35,0) 23 (9,7)	50 (22,2) 11 (4,7)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	38,3 [28,5 ; 49,1]	23,8 [16,6 ; 32,8]
Odds ratio [IC95] p-value	1,99 [1,29 ; 3,06] 0,02	
Amélioration ≥ 4 points à S8 du score WI-NRS		
Patients avec une amélioration : n (%) Données manquantes	64 (30,6) 28 (11,8)	45 (20,4) 15 (6,4)
Moyenne des moindres carrés, % [IC95]	36,1 [28,0 ; 45,1]	23,7 [17,2 ; 31,8]
Odds ratio [IC95] p-value	1,82 [1,16 ; 2,86] 0,010	
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] p-value	1,76 [1,04 ; 2,98] 0,036	
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	

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – janvier 2023