



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Difélikéfaline (Korsuva)

Indication : Dans le traitement du prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique chez l'adulte en hémodialyse.

Promoteur : Otsuka Canada Pharmaceutique

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

Remarque : La recommandation, d'abord publiée en anglais le 31 juillet 2023, a fait l'objet d'une révision le 16 août 2023; le prix indiqué dans la demande, qui se trouve uniquement dans la version complète anglaise, a été corrigé.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Korsuva?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser la difélikéfaline dans le traitement du prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique chez l'adulte en hémodialyse.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS ne peut conclure que le traitement par la difélikéfaline procure une amélioration d'importance clinique. Selon les données probantes tirées de deux essais cliniques comparatifs randomisés (essais KALM-1 et KALM-2), le traitement par la difélikéfaline est associé à un soulagement des démangeaisons statistiquement significatif; toutefois, on ignore si cette amélioration est d'importance clinique pour les patients en raison d'une réponse élevée au placebo et du mode de mesure des démangeaisons dans les essais, non conforme à la pratique clinique. Il est donc difficile de déterminer l'effet réel du traitement par la difélikéfaline.
- Les patients en hémodialyse atteints de prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique souhaitent avoir accès à des traitements qui améliorent la qualité de vie. À la lumière des données probantes existantes, on ne peut dire si la difélikéfaline est associée à une amélioration de la qualité de vie.
- Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour montrer que le traitement par la difélikéfaline viendrait combler les besoins exprimés par les patients, comme la réduction des visites à l'hôpital, de la quantité de médicaments nécessaires, des effets secondaires et des troubles du sommeil, de même que l'amélioration de la qualité du sommeil.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le prurit associé à la néphropathie chronique?

Le prurit associé à la néphropathie chronique, aussi appelé prurit urémique, se manifeste couramment par des démangeaisons généralisées touchant plus de 60 % des patients en hémodialyse atteints de néphropathie chronique. De 20 % à 40 % environ des patients signalent un prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique. Les démangeaisons intenses et généralisées, souvent pénibles, sont associées à un sommeil de piètre qualité, à la dépression, à une diminution de la qualité de vie, à un risque accru d'infection et à une augmentation du risque de décès. Au



Résumé

Canada, l'étude observationnelle internationale DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) estime que 70 % des adultes en hémodialyse ont des démangeaisons associées à la néphropathie chronique.

Besoins non comblés dans le traitement du prurit associé à la néphropathie chronique

Les patients en hémodialyse atteints de prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique expriment le besoin de traitements qui soulagent les démangeaisons, réduisent le nombre de visites à l'hôpital, diminuent la quantité de médicaments nécessaires, améliorent la qualité de vie liée à la santé (QVLS, qui comprend notamment la qualité du sommeil et la réduction des troubles du sommeil) et atténuent les effets secondaires.

Combien coûte Korsuva?

On s'attend à ce que le traitement par Korsuva coûte annuellement environ 4 212 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser la difélikéfaline dans le traitement du prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique chez l'adulte en hémodialyse.

Justification

Le CCEM conclut qu'en général pour le Canada, les données probantes examinées ne permettent pas de démontrer de bénéfice d'importance clinique du traitement par la difélikéfaline comparativement à un placebo dans le traitement du prurit associé à la néphropathie chronique, car le soulagement des démangeaisons et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) observés dans les essais sont empreints d'incertitude. Deux essais cliniques randomisés menés chez des patients en hémodialyse atteints de prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique (essais KALM-1, N = 378 et KALM-2, N = 471) se sont penchés sur l'effet de la difélikéfaline sur le prurit, mesuré par une amélioration du score à l'échelle WI-NRS (Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale ou échelle numérique d'intensité de la pire démangeaison) entre le début de l'essai et la 12^e semaine, comparativement à l'effet d'un placebo. Bien que le traitement par la difélikéfaline est associé à un soulagement du prurit statistiquement significatif, en fonction d'une amélioration d'au moins 3 points ou 4 points à l'échelle WI-NRS, seulement la moitié environ des patients du groupe de la difélikéfaline (50 % à 52 %) rapportent une amélioration de 3 points ou plus à l'échelle WI-NRS, et moins de la moitié (38 % à 41 %) rapportent une amélioration de 4 points ou plus. La plupart des cliniciens n'utilisent pas d'échelle du prurit en pratique clinique, ce qui soulève une incertitude quant à la mesure de l'effet du traitement. En outre, les résultats des évaluations reposant sur des améliorations de 3 points et de 4 points révèlent aussi une réponse élevée au placebo, ce qui entraîne une incertitude quant à l'ampleur du bénéfice attribuable à la difélikéfaline. Le prurit est un problème fréquent chez les patients en hémodialyse atteints de néphropathie chronique, qui a une incidence importante sur la QVLS, comme en font foi les observations des patients. De plus, les patients souhaitent avoir accès à de nouveaux traitements efficaces qui améliorent la qualité de vie. Toutefois, des résultats contradictoires des essais entraînent des incertitudes quant à l'amélioration de la QVLS associée au traitement par la difélikéfaline. Les patients expriment aussi le besoin de traitements qui réduiraient les visites à l'hôpital, de la quantité de médicaments nécessaires, des effets secondaires et des troubles du sommeil, et amélioreraient la qualité du sommeil; toutefois, on n'a pas trouvé de données probantes appuyant un bénéfice de la difélikéfaline pour combler ces besoins.

Points de discussion

- Le prurit est un problème fréquent chez les patients en hémodialyse atteints de néphropathie chronique, qui a une incidence importante sur la QVLS, comme en font foi les observations des patients. Le CCEM se penche sur les données disponibles au sujet des scores aux échelles Skindex-10 et 5-D Itch, deux critères d'évaluation secondaires faisant partie de l'analyse statistique hiérarchique des essais KALM. Un bénéfice en matière de QVLS, fondé sur le score à

l'échelle Skindex-10 (différence entre les groupes de 5,1 points [intervalle de confiance (IC) à 95 % de -8,0 points à -2,3 points, $P < 0.001$]) et à l'échelle 5-D Itch (différence entre les groupes de -1,3 point [IC à 95 % CI de -2,0 points à -0,5 point, $P < 0.001$]) est révélé par l'essai KALM-1, mais ce n'est pas le cas, pour les mêmes critères, dans l'essai KALM-2. Les résultats contradictoires des essais entraînent des incertitudes quant à l'amélioration de la QVLS associée au traitement par la difélikéfaline. De plus, le CCEM discute de la différence moyenne des moindres carrés entre les groupes (IC à 95 %) observée dans l'essai KALM-1 (c.-à-d. une différence de 5 points à l'échelle Skindex-10, de 60 points, et une différence de 1 point à l'échelle 5-D Itch, de 25 points). Comme nous n'avons pas trouvé dans la documentation de différence minimale importante entre les groupes pour ce qui est de ces critères, l'utilité clinique de la différence entre les groupes est jugée incertaine.

- Les résultats relatifs à l'efficacité des essais KALM reposent sur une amélioration de 3 points à l'échelle WI-NRS. Bien que cette mesure puisse être jugée acceptable dans le cadre d'essais cliniques, les cliniciens experts indiquent qu'une amélioration de 4 points serait plus appropriée et considérée comme étant une amélioration significative en pratique clinique, ce qui est conforme aux recommandations de la Food and Drug Administration. Le CCEM discute à nouveau, après la demande de reconsidération, de l'utilisation comme principal critère d'évaluation de l'amélioration de 3 points à l'échelle WI-NRS, plutôt que l'amélioration de 4 points. Après avoir réexaminé les données probantes, le CCEM convient qu'elles appuient l'utilisation de l'un ou l'autre des seuils, de 3 points ou de 4 points, à l'échelle WI-NRS, bien que celui de 4 points soit le plus robuste. En outre, les résultats de l'analyse fondée sur les améliorations de 3 points et de 4 points étaient tous deux statistiquement significatifs, à l'avantage de la difélikéfaline. Cependant, une différence absolue de 22 % (IC à 95 % de 12 % à 32 %) pour l'essai KALM-1, et de 11 % (IC à 95 % de 1 % à 20 %) pour l'essai KALM-2, en fonction de la proportion de patients obtenant une différence de 3 points à l'échelle WI-NRS, et une différence absolue de 16 % (IC à 95 % de 6 % à 25 %) pour l'essai KALM-1 et de 11 % (IC à 95 % de 2 % à 20 %) pour l'essai KALM-2, en fonction de la proportion de patients obtenant une différence de 4 points à l'échelle WI-NRS, demeurent une source d'incertitude pour le comité quant à l'ampleur du bénéfice attribuable à la difélikéfaline.
- Les médicaments concomitants étaient permis par les essais cliniques, mais aucune comparaison directe systématique à des médicaments qui font partie des traitements de référence n'est offerte, d'où une lacune dans les données probantes. Le CCEM se penche sur la définition de traitement de référence du prurit associé à la néphropathie chronique. Selon les rétroactions des parties prenantes et les avis des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la prise en charge actuelle du prurit associé à la néphropathie chronique passe par une variété d'options hors des indications autorisées, comme les antihistaminiques, les corticostéroïdes, les opioïdes, la gabapentine et la prégabaline, tous des médicaments concomitants permis par les essais. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que l'usage de ces médicaments varie selon les pratiques et soulignent que la gabapentine est un médicament couramment utilisé en pratique clinique au Canada. Toutefois, l'incertitude persiste à savoir si la difélikéfaline présente un bénéfice par rapport aux traitements de référence, à la lumière des données probantes existantes. Cette question fait l'objet de nouvelles discussions dans le cadre de la demande de reconsidération du promoteur. Des évaluations rigoureuses de

l'efficacité et de l'innocuité de la difélikéfaline comparativement aux traitements de référence pris séparément pourraient comporter des limites, mais elles sont tout de même une option raisonnable. En outre, mener ces évaluations pourrait fournir des données probantes au sujet de l'innocuité et de la tolérabilité comparatives de la difélikéfaline et des traitements de référence, un enjeu selon le promoteur, malgré l'absence de préoccupations en matière d'innocuité dans les essais KALM, même chez les patients recevant des médicaments concomitants. Ainsi, l'absence de données comparatives constitue une limite de cet examen. Enfin, l'innocuité et l'efficacité à long terme du traitement par la difélikéfaline sont inconnues, car les données s'arrêtent à 52 semaines de suivi, et les données probantes au-delà de 12 semaines sont limitées à une étude non comparative, en mode ouvert.

- L'ampleur du bénéfice observée pour le traitement par la difélikéfaline comparativement à un placebo serait-elle importante pour les patients et généralisable à la pratique clinique? Les cliniciens experts font remarquer que les patients atteints de prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique tendent à obtenir des scores à l'échelle WI-NRS au départ de 8 ou plus; toutefois, les patients inscrits aux essais ont un score moyen au départ de 7 à l'échelle WI-NRS, ce qui pourrait laisser deviner une population atteinte de la maladie à un stade moins grave que ce qui est attendu en pratique clinique. Voilà donc un possible enjeu de généralisabilité, car les patients inscrits aux essais pourraient représenter une population plus susceptible de répondre au traitement. Le CCEM se penche à nouveau sur cette question dans le cadre de la demande de reconsidération, et maintient que le score médian à l'échelle WI-NRS au départ constitue une autre zone d'incertitude du plan de l'essai. Cependant, même si cette question a été prise en compte dans les discussions au sujet des données probantes sur la difélikéfaline, elle ne constitue pas un motif de recommandation.
- Le CCEM se penche sur chacune des questions soulevées par le promoteur dans sa demande de reconsidération. Ces questions indiquent que le promoteur croit que la recommandation initiale n'est pas appuyée par les données probantes, en raison de l'interprétation du Comité voulant que les essais KALM-1 et KALM-2 n'aient pas permis de démontrer un effet du traitement d'importance clinique. Le CCEM discute de l'amélioration de 3 points à l'échelle WI-NRS, principal critère d'évaluation, de l'absence de données comparatives qui limitent l'ensemble des données probantes et de la généralisabilité des données probantes aux patients atteints de prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique, en fonction du score médian à l'échelle WI-NRS au départ. En raison des limites des données probantes disponibles provenant des essais KALM-1 et KALM-2, le CCEM demeure donc incertain quant à savoir si la difélikéfaline vient combler des besoins thérapeutiques importants chez les patients atteints de prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Demande de reconsidération

Le promoteur a présenté une demande de reconsidération de la recommandation provisoire sur la difélikéfaline dans le traitement du prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique chez l'adulte en hémodialyse. Dans sa demande, le promoteur a relevé 4 éléments :

- les essais KALM ont permis d'établir que le traitement avait un effet d'importance clinique, malgré les préoccupations de l'ACMTS relatives à la réponse élevée au placebo, à l'optimisation de l'hémodialyse et à l'usage permis de médicaments concomitants;
- l'échelle WI-NRS est appropriée pour évaluer l'efficacité d'importance clinique des traitements du prurit associé à la néphropathie chronique, au moyen d'un seuil validé d'amélioration de 3 points (différence minimale d'importance clinique), et il n'y a pas de données probantes appuyant l'avis des experts consultés par l'ACMTS voulant qu'une amélioration de 4 points soit plus appropriée.
- Il n'y a actuellement pas de traitement approuvé, fondé sur les données probantes, définissant le traitement de référence du prurit associé à la néphropathie chronique, ce qui fait que divers antiprurigineux sont utilisés dans le monde. Une étude comparative directe et systématique de la difélikéfaline et d'autres traitements pris séparément, dans le but d'évaluer son bénéfice, ne pourrait pas fournir les données probantes nécessaires pour déterminer si un traitement est sûr et efficace.
- Bien que l'avis d'experts ait mené à des conclusions de l'ACMTS, la population de patients inscrits aux deux essais cliniques KALM est généralisable à la population de patients en hémodialyse dans un des centres d'hémodialyse au Canada atteints de prurit, modéré ou grave, associé à la néphropathie chronique, traités principalement par des néphrologues.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le CCEM se penche sur les renseignements issus de la demande initiale au sujet des éléments relevés par le promoteur, de même que sur la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire de la part des parties suivantes :

- le promoteur;
- deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du prurit associé à la néphropathie chronique;
- six groupes de cliniciens : des néphrologues du Réseau de santé de Scarborough, des dermatologues du Réseau de santé de Scarborough, des néphrologues de la Division de néphrologie, au Département de médecine à Halifax en Nouvelle-Écosse, et un spécialiste en néphrologie de pharmacie clinique qui travaille pour la Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse; le Groupe de médecins spécialisés en hémodialyse de la Division de néphrologie à L'Hôpital d'Ottawa, et un groupe de néphrologues canadiens; Régie de la santé du Fraser, Division de néphrologie;
- un groupe de défense des intérêts des patients, La Fondation canadienne du rein.

L'ensemble des rétroactions fournies par les groupes de cliniciens, le groupe de défense des intérêts des patients et les régimes d'assurance médicaments publics en réponse à la recommandation provisoire est affiché sur le site Web de l'ACMTS.



Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion (premier examen) : Le 22 février 2023

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun

Date de la réunion (reconsidération) : Le 28 juin 2023

Absences : Aucune

Conflits d'intérêts : Aucun

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.