

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Difelikefalin (Pruritus im Zusammenhang mit chronischer  
Nierenerkrankung bei Hämodialysepatienten)

Vom 6. April 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Difelikefalin (Kapruvia) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung .....	8
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>9</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Difelikefalin eingesetzt werden können .....</b>	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>12</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Difelikefalin am 1. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Difelikefalin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Difelikefalin (Kapruvia) gemäß Fachinformation**

Kapruvia ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.04.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Difelikefalin:**

- Best Supportive Care

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung des Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP) sind – neben Difelikefalin – derzeit keine Arzneimittel zugelassen. Grundsätzlich kommt der Einsatz einer topischen Basistherapie zur Hautpflege für alle Patientinnen und Patienten infrage.
- zu 2. In der vorliegenden Indikation ist die UVB-Therapie eine im Rahmen der GKV erbringbare nicht-medikamentöse Behandlung, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Die vorliegende Indikation umfasst die Behandlung erwachsener Hämodialysepatienten. Bedingt durch eine chronische Nierenerkrankung leiden die Betroffenen unter einem nephrogenen Pruritus mäßiger bis schwerer Ausprägung. Eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – wird vorausgesetzt.

Explizit zur Behandlung des Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP) sind keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung der vorliegenden Indikation nicht explizit zugelassen. Insgesamt ist die Evidenz zur

Behandlung des CKD-aP limitiert. Zudem sind die Empfehlungen zum Teil nicht einheitlich.

Übereinstimmend wird jedoch ein patientenindividueller Therapieansatz empfohlen, welcher sich u.a. an der Schwere der Erkrankung und bereits eingesetzter Vortherapien orientieren soll. Grundsätzlich wird bei allen Patientinnen und Patienten zunächst der Einsatz einer topischen Basistherapie insbesondere mit Emollienzen zur Verbesserung der Haut-Barrierefunktion empfohlen.

Bei Fortbestehen des Pruritus stehen keine zugelassenen medikamentösen therapeutischen Optionen zur Verfügung. Insgesamt ist die Evidenz der in den Leitlinien genannten medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung des Pruritus im Zusammenhang mit einer Nierenerkrankung beschränkt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird vorliegend Best Supportive Care (BSC) bestimmt. BSC wird als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gemäß Leitlinienempfehlungen beinhaltet die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität vor allem die Hautpflege mit rückfettenden und hydratisierenden Topika.

Als nicht-medikamentöse Therapie empfehlen die Leitlinien die Anwendung einer UVB-Therapie, die eine im Rahmen der GKV erbringbare Behandlung darstellt und als von BSC umfasst angesehen wird. Die Anwendung der UVB-Therapie ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab abgebildet. Somit ist auch ein Einsatz der UVB-Therapie als nicht-medikamentöse zweckmäßige Therapiealternative im zu bewertenden Anwendungsgebiet im Rahmen von BSC möglich.

Gemäß Leitlinien können zwar weitere medikamentöse Behandlungen wie Gabapentin, Pregabalin und nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika im Rahmen einer systemischen Therapie angewendet werden, die Leitlinien weisen aber darauf hin, dass der Evidenzgrad dieser medikamentösen Optionen und damit auch die Empfehlungen insgesamt limitiert und nicht einheitlich sind. Obwohl eine Behandlung mit Gabapentin, Pregabalin und nicht-sedierenden systemischen H1-Antihistaminika in der Versorgungspraxis bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit CKD-aP durchgeführt wird, kommen sie aufgrund der eingeschränkten Evidenz sowie der möglichen Nebenwirkungen bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP) wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik bestimmt. Die patientenindividuelle Therapie beinhaltete unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung als infrage kommende Therapieoptionen rückfettende und hydratisierende Topika, UVB-Therapie, Gabapentin, Pregabalin und nicht-sedierende systemische H1 Antihistaminika.

Unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und auf Basis der Ausführungen der klinischen Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens, die den Einsatz von Gabapentin, Pregabalin und nicht-sedierenden systemischen H1 Antihistaminika im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere aufgrund der limitierten Wirksamkeit bzw. nicht einheitlichen Evidenz sowie der möglichen Nebenwirkungen infrage stellten, sieht der G-BA es als geboten an, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. In der vorliegenden Indikation wird Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC beinhaltet im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem die Hautpflege mit rückfettenden und hydratisierenden Topika und als nicht-medikamentöse Therapie die Anwendung einer UVB-Therapie.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Difelikefalin wie folgt bewertet:

Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

#### Vorgelegte Studien KALM 1 und KALM 2

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Difelikefalin zur Behandlung von erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP) wurden die Studien KALM-1 und KALM-2 vorgelegt. Die Studien KALM-1 und KALM-2 haben ein ähnliches Studiendesign. In beiden Studien betrug die doppelblinde, randomisierte, direkt vergleichende Behandlungsphase insgesamt 12 Wochen. Im Anschluss erfolgte eine offene, einarmige Verlängerungsphase, die 52 Wochen betrug. Eingeschlossen wurden Erwachsene, die bei terminaler Niereninsuffizienz drei bis maximal viermal wöchentlich eine Hämodialyse erhielten und vor Studienbeginn einen moderaten bis schweren Pruritus aufwiesen.

In den KALM-1 und KALM-2 Studien wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht. Primärer Endpunkt beider Studien war der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Verbesserung um  $\geq 3$  Punkte des wöchentlichen Durchschnittswerts des Fragebogens WI-NRS (*Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale*) erreichten.

#### Zur doppelblinden, randomisierten kontrollierten Behandlungsphase der vorgelegten Studien

Zu Studienbeginn wurde die Studienmedikation, entweder Difelikefalin oder Placebo, randomisiert im Verhältnis 1:1 für eine Dauer von 12 Wochen als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse verabreicht. Die Stratifizierung erfolgte u.a. nach dem Kriterium „*Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der Woche vor der Randomisierung (ja/nein)*“. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war das Vorhandensein eines mäßigen bis schweren Pruritus (CKD-aP), der als wöchentlicher WI-NRS

Durchschnittswert von > 4 (KALM-1) bzw.  $\geq 5$  (KALM 2) definiert wurde. Zudem waren Begleittherapien gegen Pruritus – Antihistaminika, Gabapentin, Pregabalin, Kortikosteroide, Opioide – nur sofern erlaubt, falls diese bereits seit mindestens 14 Tagen vor dem Screening in stabiler Dosis verabreicht worden waren. Während der Studie sollten die Begleittherapien nicht geändert werden und keine neuen Therapien gegen Pruritus neu begonnen werden. Eine UVB-Lichttherapie war während der Studien nicht erlaubt.

In der Studie KALM-1 erhielten etwa 50 % der Teilnehmer bzw. ca. 39 % der Studie KALM-2 jeweils im Vergleichsarm eine Therapie gegen Juckreiz. Mindestens eine Vortherapie gegen Juckreiz erhielten 51 % im Vergleichsarm der Studie KALM-1 bzw. 39 % respektive in der Studie KALM-2. Vortherapien gegen Juckreiz waren definiert als alle Therapien, die die Patienten in den letzten 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation angewendet hatten (*Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt*). Es liegen keine Informationen darüber vor, welche Vortherapien in einem früheren Zeitraum als 3 Monate vor Studienbeginn verabreicht wurden.

#### Zur Studiendauer der vorgelegten Studien

Die Behandlungsdauer im Rahmen der randomisierten direkt vergleichenden Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 betrug 12 Wochen. Eine Studiendauer von lediglich 12 Wochen ist für die Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet des mäßigen bis schweren Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei Hämodialysepatienten, die aufgrund des chronischen Verlaufs ihrer Erkrankung auf eine Dauertherapie angewiesen sind, nicht ausreichend. Bei chronischen Erkrankungen wird grundsätzlich eine Mindestdauer von 24 Wochen für die frühe Nutzenbewertung als notwendig erachtet. Demzufolge ist die Studiendauer der vorgelegten Studien deutlich zu kurz zur Ableitung eines Zusatznutzens.

#### Gesamtbewertung

Zusammenfassend sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Difelikefalin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) abzuleiten. Die Studiendauer von lediglich 12 Wochen wird im Rahmen der randomisierten vergleichenden Studienphase für die frühe Nutzenbewertung bei einer chronischen Erkrankung als zu kurz erachtet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung von Difelikefalin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) als

zweckmäßige Vergleichstherapie treffen zu können. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC beinhaltet im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem die Hautpflege mit rückfettenden und hydratisierenden Topika und als nicht-medikamentöse Therapie die Anwendung einer UVB-Therapie.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Oktober 2023 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Difelikefalin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Difelikefalin vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Difelikefalin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Kapruvia mit dem Wirkstoff Difelikefalin.

Kapruvia ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die folgende Patientengruppe definiert:

Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die oben genannte Patientengruppe wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC beinhaltet im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem die Hautpflege mit rückfettenden und hydratisierenden Topika und als nicht-medikamentöse Therapie die Anwendung einer UVB-Therapie.

Die vorgelegten Studien KALM-1 und KALM-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Studiendauer von lediglich 12 Wochen wird im Rahmen der randomisierten vergleichenden Studienphase für die frühe Nutzenbewertung bei einer chronischen Erkrankung als zu kurz erachtet.

Der Beschluss ist bis zum 15. Oktober 2023 befristet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kapruvia (Wirkstoff: Difelikefalin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kapruvia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kapruvia-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Difelikefalin sollte nur in einem Hämodialyse-Zentrum durch medizinisches Fachpersonal erfolgen, das Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen innerhalb des Anwendungsgebiets von Difelikefalin hat. Ursachen für Pruritus außer einer chronischer Nierenerkrankung sollten ausgeschlossen werden, bevor eine Behandlung mit Difelikefalin eingeleitet wird.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Zu bewertendes Arzneimittel: Difelikefalin

Laut Fachinformation wird Difelikefalin 3-mal wöchentlich am Ende der Hämodialysebehandlung verabreicht. Sofern eine 4. Hämodialysebehandlung in einer Woche durchgeführt wird, sollte Difelikefalin am Ende der Hämodialyse gemäß der empfohlenen Dosis als zusätzliche Behandlung verabreicht werden. Es sollten nicht mehr als 4 Dosen pro Woche verabreicht werden, auch wenn mehr als 4 Hämodialysebehandlungen in einer Woche durchgeführt werden. Für die Berechnung der Kosten von Difelikefalin wird daher eine 3-mal bis 4-mal wöchentlichen Anwendung unter Bildung einer Spanne berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis Difelikefalin beträgt 0,5 Mikrogramm/kg Trockengewicht (d. h. das Zielgewicht nach der Dialyse). Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen<sup>2</sup>. Es wird von 77 kg Trockengewicht nach der Dialyse ausgegangen.

#### Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde hier Best-Supportive-Care (BSC) benannt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC beinhaltet vor allem die Hautpflege mit rückfettenden und hydratisierenden Topika. Auch die Anwendung einer UVB-Therapie, die von den Leitlinien empfohlen wird und eine im Rahmen der GKV erbringbare nicht-medikamentöse Behandlung darstellt, stellt eine mögliche Therapieoption im Rahmen von BSC dar.

Für die UVB-Therapie kann gemäß EBM-Katalog die Gebührenordnungsposition 30430 für Selektive Phototherapie (6,09 €) bestimmt werden. Die Frequenz der UVB-Therapie wird in Abhängigkeit von der Symptomatik patientenindividuell festgelegt.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Difelikefalin	3 – 4 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	3 – 4	156,3 – 208,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018]. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Difelikefalin	38,5 µg [0,5 µg/kg Trocken- gewicht]	115,5 µg – 154 µg	1 x 38,5 µg	156,3 – 208,4	156,3 x 38,5 µg – 208,4 x 38,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive- Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Difelikefalin 50 µg/ml	12 ILO	575,97 €	2,00 €	53,60 €	520,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Difelikefalin eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

## **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Difelikefalin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Oktober 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Difelikefalin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15.02.2023; 01.03.2023 21. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023 28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken