

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

## Difelikefalin (D-854)

Vom 6. April 2023

### Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf .....	13
5.	Beschluss .....	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>23</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	23
2.	Bewertungsentscheidung.....	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2	Nutzenbewertung .....	23
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>24</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	33
5.1	Stellungnahme der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH.....	33
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	61
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Celebi, MVZ Waiblingen, Nieren- & Hochdruckerkrankungen	66

5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. Brandenburg, Klinik für Kardiologie und Nephrologie, Rhein-Maas Klinikum Würselen .....	69
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Latus, Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH .....	75
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).....	81
5.7	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	94
5.8	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) .....	110
5.9	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	116
5.10	Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e.V. (DDG) .....	120
D.	Anlagen .....	131
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	131
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	147

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 (D-854) 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 (D-854) 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 (D-854) 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 (D-854) (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.

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.

---

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

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 Emollienzien zur Verbesserung der Haut-Barrierfunktion 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 (D-854) 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 (D-854).

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 (D-854)) 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 (D-854)

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.

---

<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)

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			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Difelikefalin	38,5 µg [0,5 µg/kg Trockengewicht]	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	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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 (D-854) 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 (D-854) 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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



**5. Beschluss**

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 (D-854) (Pruritus im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung bei Hämodialysepatienten)

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. April 2023 (BAnz AT 14.06.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Difelikefalin (D-854) wie folgt ergänzt:**

## **Difelikefalin (D-854)**

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT 26.06.2023 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2022):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

- Best Supportive Care (BSC)

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Difelikefalin (D-854) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

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

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

ca. 3 500 – 22 000 Patientinnen und Patienten

## 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 (D-854)) 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 chronischen Nierenerkrankung sollten ausgeschlossen werden, bevor eine Behandlung mit Difelikefalin eingeleitet wird.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Difelikefalin <sup>3</sup>	6 777,82 € – 9 037,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Difelikefalin zur Behandlung des Pruritus im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung bei Hämodialysepatienten eingesetzt werden können:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **II. Inkrafttreten**

**Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.**

**Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2023 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>3</sup> Für die Berechnung der Kosten von Difelikefalin wird von einer 3-mal bis 4-mal wöchentlichen Anwendung und von 77 kg Trockengewicht nach der Dialyse ausgegangen.

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. April 2023 (BAnz AT 14.06.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Difelikefalin wie folgt ergänzt:

### **Difelikefalin**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Difelikefalin:

– Best Supportive Care (BSC)

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

---

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

#### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 3 500 bis 22 000 Patientinnen und Patienten

#### 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, dass Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen innerhalb des Anwendungsgebiets von Difelikefalin hat. Ursachen für Pruritus außer einer chronischen Nierenerkrankung sollten ausgeschlossen werden, bevor eine Behandlung mit Difelikefalin eingeleitet wird.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Difelikefalin*	6 777,82 € – 9 037,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Difelikefalin zur Behandlung des Pruritus im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung bei Hämodialysepatienten eingesetzt werden können:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken

\* Für die Berechnung der Kosten von Difelikefalin wird von einer 3-mal bis 4-mal wöchentlichen Anwendung und von 77 kg Trockengewicht nach der Dialyse ausgegangen.



weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2023 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Difelikefalin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Difelikefalin (Pruritus bei chronischer Nierenerkrankung, Hämodialysepatienten)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Difelikefalin
- **Handelsname:** Kapruvia
- **Therapeutisches Gebiet:** Pruritus (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-854)

### Modul 1

(PDF 510,77 kB)

### Modul 2

(PDF 340,48 kB)

### Modul 3

(PDF 1,25 MB)

### Modul 4

(PDF 8,96 MB)

### Modul 4 Anhang H

(PDF 9,90 MB)

### Modul 4 Anhang I

(PDF 4,83 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 532,91 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/887/>

02.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Difelikefalin (Pruritus bei chronischer Nierenerkrankung, Hämodialysepatienten)  
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Difelikefalin (Kapruvia):

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie:

Erwachsene Hämodialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD)-assoziiertem Pruritus mäßiger bis schwerer Ausprägung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Difelikefalin:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik

**Hinweis:**

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und/oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin.

Stand der Information: April 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 571,15 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
  - Mündliche Anhörung: 06.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Difelikefalin - 2022-10-01-D-854*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Difelikefalin (Pruritus bei chronischer Nierenerkrankung, Hämodialysepatienten)  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed [\(Tipps zur Nutzung\)](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2023 um 16:45 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Difelikefalin (D-854)**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	23.01.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.01.2023
Prof. Dr. Celebi, Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie/ Diabetologie und Nephrologie MVZ Waiblingen, Nieren- & Hochdruckerkrankungen	19.01.2023
Prof. Dr. Brandenburg, Sektionsleiter Nephrologie, Klinik für Kardiologie und Nephrologie, Rhein-Maas Klinikum Würselen	20.01.2023
Prof. Dr. med. Latus, Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH	20.01.2023
Univ.-Prof. Dr. Fliser, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg/Saar Im Auftrag des Vorstandes der <b>Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</b>	23.01.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.01.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.01.2023
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	23.01.2023
Prof. Dr. Augustin, Prof. Dr. Ständer und Dr. von Kiedrowski im Auftrag der <b>Deutschen Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG) - verfristet</b>	26.01.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH (Vifor Pharma Deutschland GmbH)						
Frau Barck	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Hardt	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Tschiesner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Zavlin	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dykukha	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Nill	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Celebi, MVZ Waiblingen, Nieren- & Hochdruckerkrankungen						
-						

Prof. Dr. Brandenburg, Klinik für Kardiologie und Nephrologie, Rhein-Maas Klinikum Würselen						
Herr Prof. Dr. Brandenburg	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Dr. med. Latus, Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH						
Herr Prof. Dr. Latus	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
-						
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Dr. Klinge	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Zieschang	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Dr. Atenhan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Kurucz	ja	nein	nein	nein	ja	nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)						
Herr Prof. Dr. Augustin	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Dr. Ständer	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. von Kiedrowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin / Kapruvia® IQWiG-Bericht – Nr. 1474 Auftrag: A22-105 Version: 1.0 Stand: 20.12.2022 Veröffentlichung: 02.01.2023
Stellungnahme von	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorwort zur Stellungnahme</b></p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Difelikefalin, die am 02.01.2023 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde.</p> <p>Die Zulassung für Difelikefalin zur Behandlung des mäßigen bis schweren Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>, CKD) bei erwachsenen Hämodialysepatienten wurde am 25.04.2022 durch die Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>, EMA) erteilt. Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Difelikefalin auf Grundlage einer für Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France erteilten Zulassung.</p> <p>Grundlage der Zulassung von Difelikefalin bildeten die Daten der randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Schwesterstudien KALM-1 und KALM-2, die im Dossier als bestverfügbare Evidenz dargestellt und deren Ergebnisse, aufgrund des identischen Studiendesigns, metaanalytisch zusammengefasst wurden.</p> <p>Um die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin zu beurteilen, wurden außerdem Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus den Open Label Extensionsphasen der KALM-1 und KALM-2 Studien sowie der Open Label Studie CLIN3101 im Dossier dargestellt.</p> <p>Auf Basis der KALM-1 und KALM-2 Studien konnte das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Difelikefalin keinen Zusatznutzen gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik“ ableiten (1).</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenrelevanter Nutzen von Difelikefalin <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere der Erkrankung und therapeutischer Bedarf</li> <li>○ Einordnung der vorgelegten Evidenz zu Difelikefalin unter Berücksichtigung der aktuellen Versorgungssituation</li> <li>○ Therapeutischer Mehrwert von Difelikefalin im Anwendungsgebiet des mäßigen bis schweren Pruritus</li> </ul> </li> <li>• Kosten der Therapie für die GKV</li> </ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.6, Z. 13 ff.	<p><b>Schwere der Erkrankung und therapeutischer Bedarf</b>  <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u>  <i>„Laut pU stehen für einen Großteil der Patientinnen und Patienten Therapieoptionen zur Verfügung, die mehrmals täglich angewendet werden müssen oder starke Nebenwirkungen verursachen können. Dem pU zufolge entsteht dadurch eine eingeschränkte Lebensqualität, einhergehend mit einer Non-Compliance gegenüber der antipruritischen Behandlung oder der Hämodialyse. Der therapeutische Bedarf besteht laut pU darin, dass Difelikefalin das erste zugelassene Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets CKD-aP in Deutschland ist.“</i></p> <p><b>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</b></p> <p>Der CKD-assoziierte Pruritus (CKD-aP) ist eine schwerwiegende Begleiterkrankung bei CKD-Patienten unter Hämodialyse. Die bestehende Pruritus-Symptomatik ist hierbei diagnostisch eindeutig auf die zugrundeliegende CKD-Erkrankung zurückzuführen und äußert sich in einem chronischen, quälenden Juckreiz, der mit einem unstillbaren Verlangen sich zu kratzen einhergeht, um eine kurzfristige Linderung zu erzielen (2, 3). Um In fortgeschrittenen Fällen kann ein anhaltendes</p>	Die allgemeinen Ausführungen zur Schwere der Erkrankung und zum therapeutischen Bedarf werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kratzverhalten zu sekundären Hautläsionen mit Blutungen und Kratzspuren führen, die das Risiko für Infektionen erhöhen (3, 4). Die Pruritus-Symptomatik ist vielfältig, d. h. sie kann lokalisiert (häufig am Shunt-Arm, Rücken, Gesicht) oder generalisiert auftreten (3, 5).</p> <p>Bei Hämodialysepatienten handelt es sich um ein multimorbides Patientenkollektiv, das bereits durch die CKD als Grunderkrankung sowie die notwendige Dialysebehandlung erhebliche physische und psychische Einschränkungen im Leben erfahren hat und bereits eine reduzierte Lebensqualität aufweist (6-8).</p> <p>Der CKD-aP stellt für diese Patienten zusätzlich eine sehr starke Belastung dar, die durch den als quälend empfundenen Juckreiz als Leitsymptom und damit sehr oft einhergehenden Schlafstörungen zu einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität führt (4, 9, 10). Zu den damit assoziierten häufigsten Beeinträchtigungen zählen Tagesmüdigkeit, Depressionen, Stimmungsschwankungen und zusätzlich Schamgefühle aufgrund von sichtbaren Kratzläsionen (9, 11-13).</p> <p>Zusätzlich kann es durch den erhöhten Leidensdruck der Patienten zu einer verminderten Einhaltung der Dialysebehandlung und zum Verkürzen oder gar Verpassen von Dialyseterminen kommen (4, 14). Dies kann zu einer</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verlängerung der Intervalle zwischen den Dialysen und folglich zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, erhöhten Morbiditätsrisiken sowie Hospitalisierungen führen (15, 16).</p> <p><i>Schweregrade des CKD-aP</i></p> <p>Für die Bestimmung des Schweregrades eines diagnostizierten CKD-aP können verschiedene patientenberichtete Skalen oder Fragebögen (z. B. visuelle Analogskalen (VAS), numerische Ratingskalen (NRS) oder verbale Ratingskalen (VRS)) eingesetzt werden. Durch die Festlegung von geeigneten Schwellenwerten kann der Juckreiz so in die Kategorien mild, mäßig und schwer unterteilt werden. Patienten mit CKD-aP leiden unter einem Juckreiz, der häufig mehrmals täglich auftritt oder gar fortlaufend besteht und der sich mit Schwere der Erkrankung intensiviert. Insgesamt ist der CKD-aP mit einer hohen Krankheitslast für die betroffenen Patienten verbunden.</p>	

<p><i>Therapieempfehlungen</i></p> <p>Bei den Therapieempfehlungen gemäß der aktuell gültigen Sk2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus wird zwischen dem CKD-aP und dem chronischen Pruritus anderer Genese unterschieden (17).</p> <p>Für den chronischen allgemeinen Pruritus gibt es aufgrund der Diversität der zugrundeliegenden Erkrankungen und der Patientenkollektive keinen allgemeingültigen und einheitlichen Therapiealgorithmus. Vielmehr berücksichtigt ein individueller Therapieplan das Alter, die bestehenden Erkrankungen und Medikationen, die Schwere der Symptomatik im Hinblick auf die Dauer, Qualität oder Intensität des Pruritus sowie Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Als symptomatische Therapie, unabhängig von der Genese des chronischen Pruritus, werden zunächst Verhaltensanpassungen zur Vermeidung juckreizfördernder Trigger, psychosomatische Interventionen oder auch rückrückfettende und hydratisierende Topika empfohlen. Initial werden auch nicht-sedierende Antihistaminika empfohlen, sofern die Ursache des Pruritus nicht bekannt oder geklärt ist.</p> <p>Dies ist hier jedoch nicht der Fall: Bei Patienten im Anwendungsgebiet von Difelikefalin, der Behandlung des <b>mäßigen bis schweren CKD-aP</b>, wurde differentialdiagnostisch eine nephrogene Ursache des Pruritus identifiziert, sodass entsprechend eine ursächlich angepasste Therapie zur Behandlung des CKD-aP indiziert ist.</p> <p>Bis zur Aktualisierung der Sk2-Leitlinie der AWMF im Juli 2022 gab es lediglich nicht zugelassene Therapieempfehlungen zur symptomatischen Behandlung des CKD-aP, ohne Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung. Es existierte</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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)</p>
--	---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bislang keine zugelassene medikamentöse Therapieoption für die Behandlung des CKD-aP. Darüber hinaus mangelt es an allgemeingültigen bzw. standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit CKD-aP mit mäßiger bis schwerer Ausprägung. Daher kommen in der Versorgung des (mäßigen bis schweren) CKD-aP Therapien ohne die entsprechenden Empfehlungen aus Leitlinien, ohne indikationsspezifische Zulassung zum Einsatz bzw. solche, die sogar kontraindiziert sind. Obwohl die Lebensqualität der Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP massiv eingeschränkt ist und der Leidensdruck der Patienten mit zunehmender Schwere der Erkrankung ansteigt, kann die Erkrankung häufig nicht adäquat behandelt werden.</p> <p>Aus den verfügbaren, nicht zugelassenen Therapieoptionen wird versucht, die bestmögliche Behandlung für den einzelnen Patienten auszuwählen, sodass die Symptome und Beschwerden des CKD-aP gelindert werden können. Die alltägliche Versorgungspraxis des Patientenkollektives mit mäßigen bis schweren CKD-aP stellt sich dabei als hochgradig patientenindividuell dar.</p> <p>Aufgrund des multifaktoriellen Pathomechanismus des CKD-aP (vgl. Modul 3; Abschnitt 3.2.1) sind die bisherigen Therapieoptionen, die nur bedingt die Ursachen adressieren, bei vielen Patienten nicht oder nur begrenzt wirksam. Ein Großteil</p>	<p>schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>der CKD-aP-Patienten muss sich mit unzureichend wirksamen Therapieoptionen zufriedengeben, die zudem mehrmals täglich angewendet werden müssen (z. B. Topika (17, 18)) oder starke Nebenwirkungen (z. B. Gabapentin, Pregabalin) verursachen können (19, 20). Entsprechend besteht in der Indikation des CKD-aP eine erhebliche Versorgungslücke.</p> <p>Mit Difelikefalin ist das erste Medikament spezifisch für die Behandlung des <b>mäßigen bis schweren CKD-aP</b> in Deutschland zugelassen worden. Tabelle 1 zeigt die therapeutischen Optionen für die Behandlung des (mäßigen bis schweren) CKD-aP gemäß der aktuell gültigen Sk2-Leitlinie der AWMF (17), die aufgrund der Zulassung und Markeinführung von Difelikefalin in Deutschland aktualisiert wurde.</p> <p><b><i>Tabelle 1 Therapeutische Optionen bei CKD-aP (nephrogenen Pruritus)</i></b></p> <table border="1" data-bbox="324 1082 1169 1129"> <thead> <tr> <th data-bbox="324 1082 577 1129">Therapieempfehlung</th> <th data-bbox="577 1082 1169 1129">medikamentöse/nichtmedikamentöse Optionen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="324 1129 577 1364"></td> <td data-bbox="577 1129 1169 1364"></td> </tr> </tbody> </table>	Therapieempfehlung	medikamentöse/nichtmedikamentöse Optionen			<p>Basistherapie insbesondere mit Emollienzen zur Verbesserung der Haut-Barrierenfunktion empfohlen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
Therapieempfehlung	medikamentöse/nichtmedikamentöse Optionen					

<p>Starker Konsens (100 %)</p>	<p>1. Wahl a) Erwachsene mit <u>mäßigem bis schwerem nephrogenem Pruritus</u> bei Hämodialyse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difelikefalin im Anschluss an die Hämodialyse</li> </ul> <p>b) Nicht unter a) fallende Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabapentin*/Pregabalin*</li> </ul> <p>2. Wahl</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UVB-Phototherapie* (ggf. in Kombination mit anderen Therapieoptionen)</li> </ul> <p>3. Wahl</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Naltrexon*/Naloxon*</li> </ul>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>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 beinhaltet unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung als infrage kommende Therapieoptionen rückfettende und hydratisierende Topika, UVB-Therapie, Gabapentin, Pregabalin und nicht-sedierende systemische H1 Antihistaminika.</p>
<p>* Off-Label Use Quelle: (17)</p>		
<p>Weder Gabapentin, Pregabalin noch Naltrexon/Naloxon besitzen eine indikationsspezifische Zulassung. Für Naltrexon besteht zudem eine Kontraindikation bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (21).</p> <p>Zusätzlich setzt die Juckreizlinderung z. B. bei Gabapentin erst verzögert ein (mehrere Wochen) und ist zusätzlich mit z. T. erheblichen Nebenwirkungen verknüpft. Off-Label-Therapien sind grundsätzlich mit Unsicherheiten in Bezug auf eine angemessene Dosierung und das Verträglichkeitsprofil verbunden. Insbesondere bei Dialysepatienten mit stark reduzierter GFR sind Nebenwirkungsprofile sowie Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Medikamenten für den behandelnden Nephrologen von essenzieller Bedeutung. Diese Informationen sind bei Off-Label-Therapien jedoch nicht verfügbar. Zudem basieren die Empfehlungen für diese Wirkstoffe größtenteils auf Studien mit niedriger bzw. widersprüchlicher Evidenz. Diese Wirkstoffe werden in der aktualisierten Sk2-Leitlinie weiterhin</p>		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genannt und stehen fortan als Mittel der zweiten bzw. dritten Wahl für Patienten, die nicht in die Indikation mäßiger bis schwerer CKD-aP bei Hämodialyse fallen, zur Verfügung.</p> <p>Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP bei Hämodialyse wird primär die Therapie mit Difelikefalin empfohlen. Diese Empfehlung stellt einen eindeutigen Hinweis der Fachgesellschaft dar, dass mit Difelikefalin eine klinisch relevante Therapieoption in der Indikation des mäßigen bis schweren CKD-aP zur Verfügung steht, deren Wirksamkeit und Sicherheit durch das vorgelegte Studienprogramm (RCT über 12 Wochen sowie zusätzliche Verträglichkeitsdaten über 52 Wochen) begründet ist.</p> <p>Neben der Sk2-Leitlinie gibt es eine weitere deutsche und zwei internationale Leitlinien zur Therapie des chronischen Pruritus, die auch Empfehlungen zur Behandlung des CKD-aP beinhalten (17, 22-24). Die Empfehlungen der genannten Leitlinien weisen klare Abweichungen untereinander auf und sind im Gegensatz zur Sk2-Leitlinie schon einige Jahren nicht mehr aktualisiert worden. Beispielsweise empfiehlt die britische Leitlinie im Gegensatz zu der deutschen bzw. europäischen S2k-Leitlinie nur die UVB-Lichttherapie, topisches Capsaicin, topisches Calcipotriol sowie Gabapentin. Zusätzlich zum Fehlen eines nationalen und internationalen Konsens über den Therapiealgorithmus, besteht</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zudem eine Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und dem Versorgungsalltag.</p> <p>Obwohl nicht-sedierende H1-Antihistaminika in den relevanten Leitlinien, auch in der aktualisierten deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung des CKD-aP, nicht genannt bzw. empfohlen werden, kommen sie in der Versorgung von CKD-aP-Patienten zum Einsatz. Bei Behandlung des CKD-aP konnte eine generelle Wirksamkeit von nicht-sedierenden H1-Antihistaminika nicht einheitlich in klinischen Studien bestätigt werden. Darüber hinaus sind Antihistaminika bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zum Teil sogar kontraindiziert bzw. deren Einsatz sollte bei diesem Patientenkollektiv mit Vorsicht erfolgen (25-27).</p> <p>Mit Difelikefalin ist das erste Medikament innerhalb des Anwendungsgebiets des <b>mäßigen bis schweren CKD-aP</b> in Deutschland zugelassen worden. Difelikefalin adressiert zielgerichtet den therapeutischen Bedarf in der Indikation und stellt aufgrund des Mangels an zugelassenen und wirksamen Therapeutika eine <b>relevante Therapieoption</b> für diese vulnerable Patientenpopulation mit mäßigem bis schwerem CKD-aP dar. Die Aktualisierung der S2k-Leitlinie hebt den Stellenwert von Difelikefalin als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des mäßigen bis schweren CKD-aP zudem hervor.</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.8 Z. 14 ff	<p><b>Einordnung der vorgelegten Evidenz zu Difelikefalin unter Berücksichtigung der aktuellen Versorgungssituation</b></p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>„Auch wenn die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [1] keine allgemeingültige, einheitliche Therapieempfehlung bei Pruritus gibt, so werden doch diverse Therapieoptionen angegeben, die sich an den zugrundeliegenden Ursachen und den Patientencharakteristika orientieren und somit patientenindividuelle Therapien darstellen. Die Abweichung des pU von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend begründet und daher nicht sachgerecht. Aus dem Vorgehen des pU folgen jedoch keine inhaltlichen Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung, da für Difelikefalin weder geeignete Studien gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.“</i></p>	<p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>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 beinhaltet unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung als infrage kommende Therapieoptionen rückfettende und hydratisierende Topika, UVB-Therapie, Gabapentin, Pregabalin und nicht-sedierende systemische H1 Antihistaminika.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</b></p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung von Difelikefalin zum Schluss, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, um einen Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber der zVT abzuleiten. Dies ist u. a. in der fehlenden Umsetzung der zVT begründet.</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH sieht es als notwendig an, die vorgelegte Evidenz unter Berücksichtigung der aktuellen Versorgungssituation und Besonderheiten des Therapiegebiets richtig einzuordnen und ist davon überzeugt, dass die vorgelegten Daten der KALM-1 und KALM-2 Studien aussagekräftig sind, um Therapieeffekte zum medizinischen Nutzen von Difelikefalin nachzuweisen. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die Daten der randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Schwesterstudien KALM-1 und KALM-2 als bestverfügbare Evidenz dargestellt und deren Ergebnisse, aufgrund des identischen Studiendesigns, metaanalytisch zusammengefasst.</p>	<p>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.</p> <p><u>Vorgelegte Studien KALM 1 und KALM 2</u></p> <p>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.</p> <p>In den KALM-1 und KALM-2 Studien wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht. Primärer</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studienteilnehmer erhielten in den doppelt-verblindeten Studienphasen für 12 Wochen zum Ende jeder Dialysebehandlung (in der Regel drei Mal pro Woche, jedoch nicht häufiger als vier Mal pro Woche) eine intravenöse Bolusinjektionen von Difelikefalin in einer Dosis von 0,5 µg/kg Trockengewicht. Placebo-Bolusinjektionen bei Patienten im Kontrollarm wurden analog verabreicht.</p> <p>Eine Anwendung begleitender antipruritischer Maßnahmen in Form von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Opioiden (ausgenommen Naloxon, Naltrexon oder kombinierter Opioidrezeptor-Agonisten-Antagonisten), Gabapentin und Pregabalin war im Rahmen der Studien gestattet, sofern diese bereits seit mindestens 14 Tagen vor dem Screening stabil angewendet wurden. Änderungen der bestehenden Verschreibung oder eine Initiierung einer antipruritischen Therapie während der Studie sollten zwar vermieden werden, führten jedoch nicht zum Studienausschluss und waren somit möglich.</p>	<p>Endpunkt beider Studien war der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Verbesserung um <math>\geq 3</math> Punkte des wöchentlichen Durchschnittswerts des Fragebogens WI-NRS (<i>Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale</i>) erreichten.</p> <p><u>Zur doppelblinden, randomisierten kontrollierten Behandlungsphase der vorgelegten Studien</u></p> <p>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 „<i>Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der Woche vor der Randomisierung (ja/nein)</i>“. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war das Vorhandensein eines mäßigen bis schweren Pruritus (CKD-aP), der als wöchentlicher WI-NRS Durchschnittswert von <math>&gt; 4</math> (KALM-1) bzw. <math>\geq 5</math> (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</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie im vorangegangenen Abschnitt („Schwere der Erkrankung und therapeutischer Bedarf“) geschildert, wird in der Versorgungsrealität versucht aus den verfügbaren, jedoch nicht zugelassenen und unzureichend wirksamen Therapieoptionen, die bestmögliche Behandlung für den einzelnen Patienten auszuwählen, sodass die Symptome und Beschwerden des CKD-aP patientenindividuell gelindert werden können. Diese reale Versorgungssituation bilden die vorgelegten KALM-1 und KALM-2 Studien durch die erlaubten patientenindividuellen Therapiemaßnahmen ab. Hierbei ist auch die Nicht-Behandlung von etwa 50 % der Patienten im Vergleichsarm als eine patientenindividuelle Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte zu werten.</p> <p>Unabhängig von der Einschätzung der zVT und ihrer Umsetzung können mit Hilfe der vorgelegten Daten der KALM-1 und KALM-2 Studien Therapieeffekte von Difelikefalin zum medizinischen Nutzen nachgewiesen und gleichzeitig ein aussagekräftiger Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit dargelegt werden.</p>	<p>begonnen werden. Eine UVB-Lichttherapie war während der Studien nicht erlaubt.</p> <p>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 (<i>Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt</i>). Es liegen keine Informationen darüber vor, welche Vortherapien in einem früheren Zeitraum als 3 Monate vor Studienbeginn verabreicht wurden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7. Z. 4 ff..	<p><b>Therapeutischer Mehrwert von Difelikefalin im Anwendungsgebiet des mäßigen bis schweren Pruritus</b>  <u>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u>  <i>„Die Behandlungsdauer in den doppelblinden randomisierten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 betrug lediglich 12 Wochen. Da Difelikefalin zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten indiziert ist und die Fachinformation keine Angaben zum Absetzen der Therapie nach einer bestimmten Zeit enthält, ist in Übereinstimmung mit den Hinweisen des G-BA aus dem Beratungsgespräch, von einer Dauertherapie auszugehen. Folglich sind die Studien KALM-1 und KALM-2 aufgrund der zu kurzen Studiendauer von nur 12 Wochen als für die Nutzenbewertung ungeeignet anzusehen. Für die Nutzenbewertung von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig.“</i></p>	<p><u>Zur Studiendauer der vorgelegten Studien</u>  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.</p>

**Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH**

Die Daten der randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Schwesterstudien KALM-1 und KALM-2 wurden im Dossier als bestverfügbare Evidenz dargestellt. Um die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin zu beurteilen, wurden außerdem Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten aus den Open Label Extensionsphasen der KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 im Dossier dargestellt. Die ebenfalls für die Zulassung von Difelikefalin herangezogen wurden.

In den KALM-1 und KALM-2 Studien wurde bereits nach einer Woche (zum ersten Messzeitpunkt) eine statistisch signifikante sowie klinisch relevante Verbesserung der quälenden Juckreizsymptomatik nachgewiesen, die über den gesamten 12-wöchigen Studienverlauf bei anhaltender Behandlung mit Difelikefalin bestehen blieb. Ebenso konnte innerhalb der Studien Vorteile von Difelikefalin in Bezug auf die Lebensqualität der CKD-aP Patienten gezeigt werden.

Es zeigten sich auch im Rahmen der Extensionsphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 Anhaltspunkte für eine nachhaltige Wirkung von Difelikefalin über die 12 Wochen hinaus.

Daher kann lediglich aus formalen bzw. methodischen Gründen kein Zusatznutzen für Difelikefalin abgeleitet werden, da die verblindeten Studienphasen der KALM-Studien die geforderte Studiendauer von mindestens 24 Wochen nicht erfüllt.

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.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Fazit</b> Aus Sicht der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, der aktuellen Versorgungssituation sowie der vorgelegten Evidenz in Form der KALM-1 und KALM-2 Studien zum medizinischen Nutzen stellt Difelikefalin für erwachsene Hämodialysepatienten mit <b>mäßigem bis schweren CKD-aP</b> eine <b>relevante Therapieoption</b> dar.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.13 ff.	<p><b>Kosten der Therapie für die GKV</b></p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung des IQWiG</u></p> <p><i>Behandlungsdauer</i></p> <p><i>„[...] Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.“</i></p> <p><i>Verbrauch</i></p> <p><i>„Der Verbrauch richtet sich nach dem Trockengewicht (Zielgewicht nach der Dialyse), wobei die empfohlene Dosis 0,5 µg/kg Trockengewicht beträgt. Die Fachinformation beinhaltet außerdem eine Tabelle mit verschiedenen Injektionsvolumina in Abhängigkeit vom Trockengewicht. Dieser zufolge liegt die Einzeldosis pro Behandlungstag mit Difelikefalin zwischen 0,4 ml bis 2 ml. Im Bereich 0,4 ml bis 1 ml entspricht dies 1 Durchstechflasche a 50 µg (bei 40 bis 104 kg Trockengewicht) und im Bereich 1,1 ml bis 2 ml 2 Durchstechflaschen a 50 µg (bei Trockengewicht ≥ 105 kg).[...]“</i></p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).</p> <p>Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.</p> <p><u>Kosten der Arzneimittel:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Zu bewertendes Arzneimittel: Difelikefalin (D-854)</u></p> <p>Laut Fachinformation wird Difelikefalin 3-mal wöchentlich am Ende der Hämodialysebehandlung verabreicht. Sofern eine 4. Hämodialysebehandlung in einer Woche durchgeführt wird, sollte</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Gemäß Fachinformation [1] besteht die Möglichkeit, Difelikefalin auch bei einer 4. zusätzlichen Behandlung pro Woche einzusetzen, sofern eine 4. Hämodialysebehandlung durchgeführt wird. Im Falle einer 4. Hämodialysebehandlung kann der Verbrauch entsprechend höher liegen.“</i></p> <p><b>Position der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</b></p> <p><i>Behandlungsdauer</i></p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH nimmt zur Kenntnis, dass die Anzahl der Behandlungstage (Zyklen) auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr bei 156,4 liegt. Die höhere Anzahl an Behandlungstagen (Zyklen) führt zu einer geringfügigen Abweichung der im Dossier dargestellten Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Difelikefalin von ca. 0,3 %.</p>	<p>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.</p> <p>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>4</sup>. Es wird von 77 kg Trockengewicht nach der Dialyse ausgegangen.</p>

<sup>4</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)

<p><i>Verbrauch</i></p> <p>Aus Sicht der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stellt der Verbrauch von einer Durchstechflasche (im Folgenden als Vials bezeichnet) sowie eine Anzahl von drei Hämodialysebehandlungen pro Woche den Regelfall dar und sollte für die Kostenkalkulation der Jahrestherapiekosten von Difelikefalin zugrunde gelegt werden.</p> <p>Bei der Konzipierung der Vials für Difelikefalin mit einem extrahierbaren Volumen von 1 ml (Konzentration 50 µg/ml) wurde sich am Durchschnittsgewicht eines Hämodialysepatienten orientiert. Basierend auf den Daten der <i>Dialyse Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)</i> liegt das Durchschnittsgewicht eines Hämodialysepatienten in Deutschland bei 79 kg (n = 3.427) (28). Dieses Durchschnittsgewicht schließt somit jegliche Patienten aller in der Fachinformation definierten Gewichtsbereiche ein. Bei einer Dosis von 0,5 µg/kg Trockengewicht (Zielgewicht nach der Dialyse) und unter Verwendung der in der Fachinformation vorgegebenen Berechnung des erforderlichen Gesamtdosisvolumens ist ein Vial somit ausreichend für die Behandlung eines durchschnittlichen Hämodialysepatienten (29).</p> <p>Gemäß Fachinformation wird Difelikefalin dreimal wöchentlich am Ende der Hämodialysebehandlung als intravenöse Bolusinjektion in den venösen Zugang des extrakorporalen Kreislaufs verabreicht.</p> <p>Eine vierte Hämodialysebehandlung wird in der Fachinformation als „zusätzliche Behandlung“ erwähnt, stellt aber in der Versorgungsrealität nicht den Regelfall dar.</p> <p>In einer retrospektiven Studie wurde festgestellt, dass bei Hämodialysepatienten, die unter Pruritus leiden, mit</p>	
---	--

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zunehmender Schwere des Juckreizes (ermittelt anhand der <i>Kidney Disease Quality of Life (KDQOL)-36</i>-Skala, mit der der Patient selbst den Juckreiz klassifiziert) die Anzahl an verpassten Dialysebehandlungen zunimmt. Patienten mit einem Juckreiz-Score von drei bis fünf (entspricht einer mäßigen bis schwerer Ausprägung des Pruritus) verpassten durchschnittlich 4,4 (± 7,1) Dialysebehandlungen innerhalb von sechs Monaten nach der KDQOL-Erhebung (4). Zudem geht aus den Daten der DOPPS hervor, dass ca. 2,8 % der Patienten in Deutschland (n = 493), die regelhaft dreimal wöchentlich eine Dialyse erhalten, mehr als einmal innerhalb von vier Monaten eine dieser Dialysebehandlungen nicht wahrnehmen. Unberücksichtigt bei dieser Analyse bleibt dabei das Vorliegen eines Pruritus (30).</p> <p>Aus Sicht der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stellen drei Dialysebehandlungen pro Woche den Regelfall in der Versorgung der Hämodialysepatienten dar und sollte daher für die Kostenkalkulation zugrunde gelegt werden.</p> <p>Die Ausnahmen einer verpassten oder zusätzlichen Behandlung werden nicht berücksichtigt. Schlussfolgernd ergeben sich im Vergleich zum Dossier (vgl. Modul 3; Abschnitt 3.3) keine Änderungen der Jahrestherapiekosten für Difelikefalin. Die</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt demnach dem IQWiG zu, dass die angegebenen Jahrestherapiekosten in einer plausiblen Größenordnung liegen.	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-320 - Difelikefalin zur Behandlung des Pruritus"*. 2020.
2. World Health Organization (WHO). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 02/2022): EC 90 Pruritus 2022 [Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f1729106757>].
3. Mettang T, Kremer AE. *"Uremic pruritus"*. *Kidney International*. 2015;87 (4):685-691.
4. Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, Sood VC, Kootsikis M, Agnese W, et al. *"Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms"*. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014;7:1-12.
5. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. *"Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch"*. *Acta Derm Venereol*. 2007;87 (4):291-294.
6. Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. *"Sleep disorders and chronic kidney disease"*. *World Journal of Nephrology*. 2016;5 (3):224-232.
7. Nguyen NTQ, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. *"Chronic kidney disease, health-related quality of life and their associated economic burden among a nationally representative sample of community dwelling adults in England"*. *PLoS One*. 2018;13 (11):e0207960.
8. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, et al. *"Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study"*. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45 (4):658-666.
9. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. *"Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)"*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21 (12):3495-3505.
10. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, Schaufler T, Wen W, Menzaghi F, et al. *"Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients"*. *Kidney Medicine*. 2021;3 (1):42-53.
11. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecder T, et al. *"International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis"*. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12 (12):2000-2007.
12. Aresi G, Rayner HC, Hassan L, Burton JO, Mitra S, Sanders C, et al. *"Reasons for Underreporting of Uremic Pruritus in People With Chronic Kidney Disease: A Qualitative Study"*. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019;58 (4):578-586 e572.
13. Rehman IU, Khan TM. *"Effect of chronic kidney diseases-associated pruritus on patients' sleep quality, well-being and its management"*. *Progress in Microbes and Molecular Biology*. 2020;3 (1).

14. Gomez J.L., Vassalotti J.A., Torres G., Singleton-Driscoll L. *"Shortened or Skipped Hemodialysis Sessions Attributed to Uremic Pruritus: A National Kidney Foundation Patient Survey [Abstract PO0796]"*. *Kidney Week 2021*. 2021;November 04-07.
15. Chan KE, Thadhani RI, Maddux FW. *"Adherence barriers to chronic dialysis in the United States"*. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25 (11):2642-2648.
16. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. *"Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis"*. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365 (12):1099-1107.
17. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. *"S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (AWMF Register-Nr. 013-048, 2021, Stand 05/07/2022)"*. 2022.
18. Gooding SM, Canter PH, Coelho HF, Boddy K, Ernst E. *"Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus"*. *International Journal of Dermatology*. 2010;49 (8):858-865.
19. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivannis P. *"The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients"*. *Journal of Renal Care*. 2010;36 (4):180-185.
20. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL. *"Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients"*. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29 (7):1970-1978.
21. neuraxpharm. *"Fachinformation. Naltrexon-HCl. neuraxpharm® 50 mg (Stand: 10/2015)"*. 2015.
22. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). *"Leitlinie der DGP Sektion Pflege: Juckreiz"*. 2014.
23. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, et al. *"British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018"*. *British Journal of Dermatology*. 2018;178 (1):34-60.
24. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Gimenez-Arnau AM, et al. *"European S2k Guideline on Chronic Pruritus"*. *Acta Dermato-Venereologica*. 2019;99 (5):469-506.
25. AbZ-Pharma GmbH. *"Fachinformation. Cetirizin AbZ 10 mg Filmtabletten (Stand: 11/2020)"*. 2020.
26. Dermapharm AG. *"Fachinformation. Desloraderm® 5 mg Filmtabletten (Stand: 06/2022)"*. 2022.
27. ratiopharm GmbH. *"Fachinformation. Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten (Stand: 11/2022)"*. 2022.
28. Dialyse Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *"DOPPS Datenabfrage, Stand 08/2021, Data on File"*. 2021.
29. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung (Stand: 05/2022)"*. 2022.

30. Al Salmi I, Larkina M, Wang M, Subramanian L, Morgenstern H, Jacobson SH, et al. *"Missed Hemodialysis Treatments: International Variation, Predictors, and Outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)"*. Am J Kidney Dis. 2018;72 (5):634-643.

## 5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	16. Januar 2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin / KAPRUVIA®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH entwickelt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Chronische Niereninsuffizienz, und nimmt im Verfahren zu Difelikefalin wie folgt Stellung.</p> <p>Am 02. Januar 2023 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Difelikefalin (Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>Difelikefalin ist zugelassen zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten [2].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II.15	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG gibt in Tabelle 2, Abschnitt II 2.6 „Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung“ an [1], dass der pU bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Angaben („k. A.“) angegeben hat. Des Weiteren führt das IQWiG aus, dass der pU BSC (Best Supportive Care) als zweckmäßige Vergleichstherapie angibt und der pU davon ausgeht, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind, und dass abweichend dazu der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik festlegt. Im Dossier gibt jedoch der pU an, dass Kosten der Therapie für die GKV „patientenindividuell unterschiedlich“ sind (Tabelle 3-18, Modul 3) [3].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von MSD, ist es Sachgerecht, in Tabelle 2, Abschnitt II 2.6 „Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung“ die Kosten der Therapie für die GKV nicht mit „keine Angabe“ („k. A.“), sondern mit „patientenindividuell unterschiedlich“ zu bezeichnen,</p>	<p><i>Es wird auf die Ausführungen aus S. 35 ff. verwiesen.</i></p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	so wie der pU im Dossier in Tabelle 3-18 des Modul 3 angegeben hat.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023). Difelikefalin (Pruritus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. IQWiG-Berichte – Nr. 1474. Stand: 20.12.2022. [Zugriff: 16.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6140/2022-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Difelikefalin-D-854.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6140/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Difelikefalin-D-854.pdf).
2. VIFOR PHARMA (2022). Fachinformation Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung. Stand: Mai 2022. [Zugriff: 16.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH (2022). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Difelikefalin (Kapruvia®). Modul 3 A "Mäßiger bis schwerer Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten". Stand: 29.09.2022, aktualisiert 10.06.2022. [Zugriff: 16.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6136/2022\\_09\\_29\\_Modul3A\\_Difelikefalin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6136/2022_09_29_Modul3A_Difelikefalin.pdf).

### 5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Celebi, MVZ Waiblingen, Nieren- & Hochdruckerkrankungen

Datum	19.01.2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin - 2022-10-01-D-854
Stellungnahme von	Prof. Dr. Celebi, Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie/ Diabetologie und Nephrologie MVZ Waiblingen, Nieren- & Hochdruckerkrankungen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Celebi, Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie/ Diabetologie und Nephrologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus klinischer Perspektive sehe ich für Difelikefalin durchaus einen Zusatznutzen. Mit der aktuell verfügbaren, leitliniengerechten (Siehe S2-Leitlinie Pruritus) Therapie hatten die Patienten bisher keine erkennbare Linderung ihres Juckreizes, zudem sind die empfohlen Substanzen off-label und nicht nebenwirkungsarm.</p> <p>Der Leidensdruck der eines substantiellen Anteils der Dialyse-Patienten durch den urämischen Pruritus ist enorm, als Klinikerin bin ich sehr froh, den Patienten endlich eine wirksame Therapieoption anbieten zu können.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Celebi, Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie/ Diabetologie und Nephrologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

**5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. Brandenburg, Klinik für Kardiologie und Nephrologie, Rhein-Maas Klinikum Würselen**

Datum	20.01.2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin (Kapruvia®)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Vincent Brandenburg</i> Sektionsleiter Nephrologie Klinik für Kardiologie und Nephrologie Rhein-Maas Klinikum Würselen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Vincent Brandenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>ich möchte mich im Voraus bei Ihnen bedanken, dass ich eine persönliche Stellungnahme zum AMNOG-Verfahren des Wirkstoffes Difelikefalin der Firma CSL Vifor verfassen und Ihnen übermitteln darf.</p> <p>Aus meiner langjährigen Erfahrung als Facharzt für Innere Medizin und Facharzt für Nephrologie kann ich Ihnen aus der klinischen Praxis berichten, dass das Thema Pruritus in der (Hämo)Dialyse seit Jahrzehnten bekannt ist und ein drängendes klinisches Problem darstellt. Patientinnen und Patienten, die sich - unabhängig von der Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) - in einem fortgeschrittenen CKD-Stadium präsentieren und auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind, sind eine extrem multimorbide Patientenpopulation. Viele von Ihnen werden es auch nicht schaffen, ein Spenderorgan bzw. eine Nierentransplantation zu erhalten. Für sie ist die Dialyse daher lebensnotwendig und lebensbegleitend, mit eben</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Vincent Brandenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>all den Komorbiditäten und Symptomen, die eine terminale CKD mit sich bringt. Chronischer CKD - assoziierter Pruritus (CKD-aP) ist eines dieser schwerwiegenden Symptome, was die betroffenen Patientinnen und Patienten oft erheblich zu schaffen macht und von uns Ärztinnen und Ärzten in der Vergangenheit nicht zufriedenstellend therapierbar war. Antihistaminika sind nahezu wirkungslos, da dieser Juckreiz nicht über histaminerge Signalwege verursacht wird. Eine Phototherapie ist bei diesen Patientinnen und Patienten in der Praxis kaum realisierbar, da die regelmäßige Dialyse bereits eine zeitliche und organisatorische Belastung darstellt. Die Wirkstoffe Gabapentin oder Pregabalin sind nur bedingt einzusetzen wegen limitierter Wirksamkeit und einem breiten Nebenwirkungsprofil. CKD-aP ist hochprävalent in dieser Population: Die neuesten Daten der „Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study“ (DOPPS) zeigen auf, dass ca. 27% der Hämodialyse-Patienten einen behandlungsbedürftigen CKD-aP angeben. Geschätzt ergeben das also ca. 20.000 Menschen in Deutschland, die bisher nicht adäquat, effektiv und sicher therapiert waren. Ich bin nun auf dem Boden der</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Kapruvia mit dem Wirkstoff Difelikefalin (D-854).</p> <p>Kapruvia ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die folgende Patientengruppe definiert:</p> <p>Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Vincent Brandenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zugänglichen Daten zuversichtlich, dass uns dies mit dem neuen Präparat Difelikefalin gelingen wird und befürworte stark seine Platzierung in der Nephrologie des deutschen Gesundheitswesens. Nach vielen Jahrzehnten der nicht evidenzbasierten Therapieversuche haben wir nun ein zugelassenes, wirksames und sicheres Therapeutikum in den Händen, was den schwerkranken Patienten mit CKD-aP in den Dialysezentren viel Leid nehmen wird.</p> <p>Die Zulassungsstudien KALM-1 und KALM-2 werden hinsichtlich der Therapiedauer diskutiert. Die Zulassungsstudien und die Fachinformation der EMA und der FDA sind mir bekannt und ich bin mir auch bewusst, dass das IQWiG die Studienlänge von 12 Wochen der randomisierten KALM-Studien kritisiert. Der Vorteil von Difekilefalin gegenüber Placebo setzt gleichwohl früh in der Behandlung ein und zeigt kein Signal der Abschwächung. Die eingeforderte Studiendauer von 24 Wochen ist für mich persönlich aufgrund der Pharmakokinetik und -dynamik und des Wirkeintritts von Difelikefalin für eine klinische Nutzenbewertung weniger ausschlaggebend, da sich Difelikefalin von</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Vincent Brandenburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Placebo bereits nach der ersten Woche signifikant (besser) absetzt und über die 12 Wochen durchgehend überlegen bleibt. Eine Verlängerung der RCT würde für die Behandelnden keine zusätzlichen Erkenntnisse bringen. Zusammenfassend möchte ich Stellung beziehen, dass für mich als Nephrologe und für meine Patientinnen und Patienten Difelikefalin einen großen Zusatznutzen hat und eine beachtliche Versorgungslücke in der Dialyse füllt.</p> <p>Ich bedanke mich für Ihre Zeit und verbleibe</p> <p>Mit freundlichen Grüßen,</p> <p>Vincent Brandenburg</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Vincent Brandenburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

**5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Latus, Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH**

Datum	20.01.2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin/Kapruvia
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörg Latus Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Latus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pruritus in Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (Chronic kidney disease assoziierter Pruritus CKD-aP) ist ein belastendes Symptom und 40% der Patienten geben einen moderaten bis schweren Juckreiz an<sup>1</sup>. Trotzdem wird die Verbindung zwischen Pruritus und chronischer Nierenerkrankung sowohl durch die behandelnden Ärzte, als auch die betroffenen Patienten unterschätzt, was zu einer Unterrepräsentation des CKD-aP führt<sup>2</sup>.</p> <p>Der aktuelle Therapiestandard besteht aus einer Optimierung des Dialyseregimes oder Gabe von off label Medikation. Hier ist beispielsweise Medikation aus der neuropathischen Schmerzmedizin (Pregabalin/Gabapentin), Antihistaminika oder verschiedene Topika zu nennen. Alle bisherigen Therapien sind jedoch für die Behandlung eines CKD-aP nicht zugelassen und haben zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen.</p> <p>Seit Oktober 2021 war Difelikefalin (DFK) im Early Access Programm vor der Zulassung in Europa für mehreren Zentren zugänglich, sodass bei 15 Patienten mit schwerem Pruritus <i>real world data</i> erfasst werden konnte. Bei 13 von 15 Patienten ergab sich eine signifikante Verbesserung des Juckreizes und der damit assoziierten Lebensqualität (<i>Kraft et al., unpublished data, manuscript in preparation</i>).</p> <p>DFK ist einfach im klinischen Alltag zu verwenden und das Nebenwirkungsprofil ist klar definiert und dokumentiert<sup>3</sup>. Die Empfehlung zum Einsatz von DFK bei CKD-aP findet man in der neusten S2k Leitlinie der AWMF.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>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.</p> <p>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 stellen, 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Latus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	allein die Hautpflege mit rückfettenden und hydratisierenden Topika und als nicht-medikamentöse Therapie die Anwendung einer UVB-Therapie.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Latus

<p>Seite I.11</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung . Zitat: "Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielt im Studienverlauf somit keine Therapie gegen Juckreiz. Die Behandlung in den Vergleichsarmen der Studien KALM-1 und KALM-2 entspricht damit nicht [...] der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie." <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Zu erwähnen ist, dass bei allen Patienten (<i>Kraft et al., unpublished data, manuscript in preparation</i>) eine vorherige Therapie mit mindestens einem der zuvor erwähnten off label Therapien bestand, ohne dass sich hierunter eine Verbesserung des Juckreizes gezeigt hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><u>Zur doppelblinden, randomisierten kontrollierten Behandlungsphase der vorgelegten Studien</u> [...]</p> <p>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 (<i>Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt</i>). Es liegen keine Informationen darüber vor, welche Vortherapien in einem früheren Zeitraum als 3 Monate vor Studienbeginn verabreicht wurden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jörg Latus

Seite I.11	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung . Zitat: "Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielt im Studienverlauf somit keine Therapie gegen Juckreiz. Die Behandlung in den Vergleichsarmen der Studien KALM-1 und KALM-2 entspricht damit nicht [...] der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie." <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Kim D, Pollock C. Epidemiology and burden of chronic kidney disease-associated pruritus. Clin Kidney J 2021;14(Suppl 3):i1-i7. (In eng). DOI: 10.1093/ckj/sfab142.
2. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, et al. Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. Kidney Med 2021;3(1):42-53.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.xkme.2020.08.011.
3. Fishbane S, Wen W, Munera C, et al. Safety and Tolerability of Difelikefalin for the Treatment of Moderate to Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis From the Phase 3 Clinical Trial Program. Kidney Med 2022;4(8):100513. (In eng). DOI: 10.1016/j.xkme.2022.100513.

## 5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Datum	22.01.2023
Stellungnahme zu	<b>Difelikefalin / Kapruvia®</b> IQWiG-Bericht – Nr. <b>1474</b> Veröffentlichung: 02.01.2023
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser  Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg/Saar  Im Auftrag des Vorstandes der <i>Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch V möchte ich, Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser, im Auftrag der <i>Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</i> nachfolgend Stellung nehmen zur Nutzenbewertung von Difelikefalin, die am 02.01.2023 vom <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i> veröffentlicht wurde. Die DGfN ist die Fachgesellschaft für klinische und wissenschaftliche Nephrologie und bündelt als Dachverband die Interessen aller Interessierten an der Nephrologie. Das Fach Nephrologie umfasst die Diagnose und Therapie aller Nierenerkrankungen und Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung, sowie die Behandlung von Begleiterkrankungen einer chronischen Niereninsuffizienz wie z.B. den urämischen Pruritus (Urämie-assoziiertes Juckreiz).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Chronische Nierenerkrankungen - Chronic Kidney Disease (CKD)</b></p> <p>Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease [CKD]</i>), die eine Nierenersatztherapie (z.B. eine <i>Hämodialyse [HD]</i>) benötigen, sind häufig multimorbid und haben eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität [1,2]. Die Minderung der Symptomlast ist deshalb insbesondere aus Sicht der Patienten ein wichtiges Therapieziel, d.h. <i>Lebensqualität</i> und <i>Symptomfreiheit</i> stehen für viele Patienten im Vordergrund ihrer Behandlung [2]. Dieses Konzept wurde bereits Ende der 1960er mittels <i>Quality Adjusted Life Years (QALYs)</i> bei Patienten mit CKD etabliert.</p> <p><b>CKD-assoziiertes Pruritus (CKD-aP)</b></p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter dem Fachbegriff urämischer Pruritus bzw. CKD–assoziierter Pruritus (<b>CKD-aP</b>) versteht man einen chronischen Juckreiz, der mindestens 6 Wochen anhält und kausal mit der bestehenden Niereninsuffizienz (=Urämie) zusammenhängt [3]. Der Pruritus tritt zunehmend mit dem Fortschreiten einer CKD auf, so dass bei Eintreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bis zu 70% der betroffenen Patienten teils schwere, die Lebensqualität stark einschränkende Beschwerden haben. Vor allem Schlaflosigkeit und Depression sind häufige Begleitumstände eines quälenden CKD-aP. Daten der internationalen <i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)</i> zeigen, dass bis zu 40% der HD-Patienten unter einen moderaten bis schwerwiegenden Juckreiz leiden [4]. Neuere Studien aus den Niederlanden und aus Deutschland zum CKD-aP berichten über Prävalenzen von 50% [5] und 61% [6]. Um den Leidensdruck der Patienten zu quantifizieren, wird der CKD-aP Schweregrad mittels verschiedener Fragebögen ermittelt, die von den betroffenen Patienten selbst ausgefüllt werden.</p> <p><b>Therapie des CKD-aP</b></p> <p>Aufgrund der geringen Zahl an größeren, qualitativ hochwertigen kontrollierten klinischen Studien, fehlten in der Behandlung des CKD-aP bisher Empfehlungen bzw. Leitlinien mit starker Evidenz. Zudem hat keines der gebräuchlichen Therapeutika für den chronischen Juckreiz in Deutschland eine spezifische Zulassung für den CKD-aP und stellen somit allesamt eine „off-label“ Therapie dar.</p> <p>Bei den Therapieempfehlungen gemäß der <i>aktuellen Sk2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus</i> wird zwischen dem CKD-aP und dem chronischen Pruritus anderer Genese unterschieden</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>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 beinhaltet unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung als infrage kommende Therapieoptionen rückfettende und hydratisierende Topika, UVB-Therapie, Gabapentin, Pregabalin und nicht-sedierende systemische H1 Antihistaminika.</p>

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[7]. Unabhängig von der Genese des chronischen Pruritus werden zunächst Allgemeinmaßnahmen ergriffen wie z.B. Vermeidung juckreizfördernder Trigger, psychosomatische Behandlung und auch fettende/feuchtende Cremes. Bei Patienten mit gesichertem mäßigen bis schweren CKD-aP kann darüber hinaus eine der Nierenfunktion angepasste Pharmakotherapie initiiert werden. Bis zur Aktualisierung der Sk2-Leitlinie im Juli 2022 standen hierfür ausschließlich für diese Indikation nicht zugelassene Therapeutika zur Verfügung, ohne Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und sogar entgegen den Empfehlungen aus Fachinformationen (z.B. Naltrexon).</p> <p><b>Praktisches Vorgehen bei CKD-aP</b></p> <p>Aus den verfügbaren Therapieoptionen wird versucht die bestmögliche Behandlung für den einzelnen Patienten auszuwählen, um die Beschwerden patientenindividuell zu lindern, da die Wirksamkeit der Einzelsubstanzen aufgrund der multifaktoriellen Pathophysiologie des CKD-aP beschränkt ist. Daraus resultiert nicht selten eine <i>Pharmakotherapie auf dem Prinzip von „trial-and-error“</i>. Nacheinander oder auch gleichzeitig werden verschiedenste Substanzen erprobt und bei Nichtwirksamkeit sehr oft auch wieder abgesetzt, da bei einem Großteil der Patienten diese Therapieoptionen nur unzureichend wirksam und zudem mit teils ernststen Nebenwirkungen behaftet sind (z.B. Gabapentin, Pregabalin) [3, 8].</p>	<p>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.</p>
<p><b>Difelikefalin / Kapruvia®</b></p> <p>Difelikefalin ist das erste spezifisch für die Behandlung des CKD-aP zugelassene Medikament. Die Zulassung zur Behandlung des mäßigen bis schweren CKD-aP bei erwachsenen HD-Patienten wurde am 2022 durch die Europäische Arzneimittelagentur - <i>European Medicines</i></p>	<p><u>Vorgelegte Studien KALM 1 und KALM 2</u></p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Agency (<b>EMA</b>) erteilt. Grundlage der Zulassung von Difelikefalin waren Daten aus zwei randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studien <b>KALM-1</b> (NCT03422653) [9] und <b>KALM-2</b> (NCT03636269) [10], deren Ergebnisse aufgrund des identischen Studiendesigns zusammen interpretiert wurden. Beide Studien hatten eine Behandlungsdauer von 12 Wochen. Darüber hinaus wurde die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin in den offenen Verlängerungen (<i>Open Label Extension</i>) der KALM-1 und KALM-2 Studien sowie der <i>Open Label Studie CLIN3101</i> (NCT03281538) überprüft. Hier betrug die Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer bis zu 52 Wochen. Difelikefalin wird unter den Namen Kapruvia® von der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH in Deutschland vertrieben.</p> <p><b>Sk2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus</b></p> <p>Die therapeutischen Optionen für die Behandlung des mäßigen bis schweren CKD-aP gemäß der aktuell gültigen Sk2-Leitlinie sind (<i>starker Konsens [100 %]</i>) [7]:</p> <p><b>1. Wahl:</b> a) Erwachsene mit mäßigem bis schwerem nephrogenem Pruritus bei Hämodialyse: Difelikefalin im Anschluss an die Hämodialyse; b) Nicht unter a) fallende Indikationen: Gabapentin/Pregabalin</p> <p><b>2. Wahl:</b> UVB-Phototherapie (ggf. in Kombination mit anderen Therapieoptionen)</p> <p><b>3. Wahl:</b> Naltrexon</p> <p>Weder Gabapentin, Pregabalin noch Naltrexon/Naloxon besitzen eine indikationsspezifische Zulassung. Für Naltrexon besteht darüber hinaus eine Kontraindikation bei Patienten mit schwerer</p>	<p>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.</p> <p>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 <math>\geq 3</math> Punkte des wöchentlichen Durchschnittswerts des Fragebogens WI-NRS (<i>Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale</i>) erreichten.</p> <p><u>Zur doppelblinden, randomisierten kontrollierten Behandlungsphase der vorgelegten Studien</u></p> <p>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 <math>&gt; 4</math> (KALM-1) bzw. <math>\geq 5</math> (KALM 2) definiert wurde. Zudem waren Begleittherapien gegen Pruritus – Antihistaminika,</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nierenfunktionsstörung (praktisch alle HD-Patienten). Zudem ist die Therapie z.T. mit erheblichen Nebenwirkungen verknüpft. Nicht zuletzt basieren die Empfehlungen für diese Wirkstoffe größtenteils auf Studien mit teils widersprüchlichen Ergebnissen. Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP bei HD wird deshalb primär die Therapie mit Difelikefalin empfohlen. Diese Empfehlung stellt einen eindeutigen Hinweis der Fachgesellschaften dar, dass bei schwerem CKD-aP eine Substanz zur Verfügung steht, deren Wirksamkeit und Sicherheit durch das vorgelegte Studienprogramm begründet ist. Dabei muss hervorgehoben werden, dass eine signifikante Linderung der Beschwerden und eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten bereits innerhalb der ersten Behandlungswochen im Vergleich zum Placebo-arm in den doppelblinden, randomisierten Studie auftrat. Der Effekt war auch anhaltend, wie die Ergebnisse der offenen Langzeitstudien über 52 Wochen bestätigten. Somit ist mit Difelikefalin eine <b><i>klinisch relevante Therapieoption</i></b> in der Indikation des mäßigen bis schweren CKD-assoziiertem Pruritus verfügbar.</p>	<p>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.</p> <p>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 (<i>Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt</i>). Es liegen keine Informationen darüber vor, welche Vortherapien in einem früheren Zeitraum als 3 Monate vor Studienbeginn verabreicht wurden.</p> <p><u>Zur Studiendauer der vorgelegten Studien</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6	<p><b>Vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet</b></p> <p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG:</p> <p><i>„In den Studien KALM-1 und KALM-2 waren Therapien gegen Juckreiz nur erlaubt, wenn sie seit mindestens 14 Tagen vor Studienbeginn stabil angewendet wurden. Während der doppelblinden RCT-Phase sollten keine neuen Therapien gegen Juckreiz begonnen und Anpassungen der bestehenden Therapien vermieden werden. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielt im Studienverlauf keine Therapie gegen Juckreiz. Die Behandlung in den Vergleichsarmen der Studien KALM-1 und KALM-2 entspricht damit nicht einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik und somit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie“.</i></p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7	<p><b>Stellungnahme Prof. Fliser</b></p> <p>Bei der Therapie des CKD-aP wird im Alltag versucht aus den verfügbaren Therapieoptionen die bestmögliche Behandlung für den einzelnen Patienten auszuwählen. Da deren Wirksamkeit aufgrund der multifaktoriellen Pathophysiologie des CKD-aP beschränkt ist, werden nacheinander oder auch gleichzeitig verschiedenste Therapieoptionen erprobt und bei Nichtwirksamkeit und/oder Nebenwirkungen sehr oft auch wieder abgesetzt. Ein nicht unerheblicher Teil der Patienten bleibt deshalb trotz anhaltend starker Beschwerden aufgrund der vielen frustrierten Therapieversuche langfristig ohne jegliche Behandlung. Die Behandlung in den Vergleichsarmen der Studien KALM-1 und KALM-2 entspricht somit durchaus der klinischen Realität.</p> <p><i>Studiendauer</i></p>	<p><b>Kurzfassung der Bewertung</b></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Kapruvia mit dem Wirkstoff Difelikefalin (D-854).</p> <p>Kapruvia ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die folgende Patientengruppe definiert:</p> <p>Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG:  <i>„Die Behandlungsdauer in den doppelblinden randomisierten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 betrug lediglich 12 Wochen. Da Difelikefalin zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten indiziert ist und die Fachinformation keine Angaben zum Absetzen der Therapie nach einer bestimmten Zeit enthält, ist in Übereinstimmung mit den Hinweisen des G-BA aus dem Beratungsgespräch, von einer Dauertherapie auszugehen. Folglich sind die Studien KALM-1 und KALM-2 aufgrund der zu kurzen Studiendauer von nur 12 Wochen als für die Nutzenbewertung ungeeignet anzusehen. Für die Nutzenbewertung von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig“.</i></p> <p><b>Stellungnahme Prof. Fliser</b></p> <p>Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP bei HD wird aufgrund der aktuellen Sk-2Leitlinie als erste Wahl die Therapie mit Difelikefalin empfohlen. Diese Empfehlung stellt einen eindeutigen</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinweis der Fachgesellschaften dar, dass bei schwerem CKD-aP eine Substanz zur Verfügung steht, deren Wirksamkeit und Sicherheit durch das vorgelegte Studienprogramm begründet ist. Dabei muss hervorgehoben werden, dass eine signifikante Linderung der Beschwerden und eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten bereits <b>innerhalb der ersten Behandlungswochen</b> im Vergleich zum Placebo-arm in den doppel-blinden, randomisierten Studie auftrat. Der Effekt war auch anhaltend, wie die Ergebnisse der offenen Langzeitstudien über 52 Wochen zeigten. Insgesamt zeigte Difelikefalin innerhalb dieses Zeitraums ein akzeptables Nebenwirkungsprofil.</p> <p>Somit ist Difelikefalin eine <b>klinisch relevante Therapieoption</b> in der Indikation des mäßigen bis schweren CKD-assoziiertem Pruritus.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, et al. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2487-2494 [doi:10.1681/ASN.2005020157]
2. Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18: 185-198 [doi:10.1038/s41581-021-00518-z]
3. Verduzco HA, Shirazian S. CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 1387-1402 [doi:10.1016/j.ekir.2020.04.027]
4. Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2000-2007 [doi:10.2215/CJN.03280317]
5. van der Willik EM, Lengton R, Hemmelder MH, et al. Itching in dialysis patients: impact on health-related quality of life and interactions with sleep problems and psychological symptoms - results from the RENINE/PROMs registry. *Nephrol Dial Transplant* 2022 [doi:10.1093/ndt/gfac022]
6. Sommer R, Stander S, Augustin M. Skin Lesions, Skin Care, and Characteristics of Pruritus in Patients Undergoing Haemodialysis. *Skin Pharmacol Physiol* 2022; 35: 87-93 [doi:10.1159/000519367]
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. Berlin. Accessed 13.06.2022, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-048l\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus\\_2022-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-048l_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-03.pdf)

8. Eusebio-Alpapara KMV, Castillo RL, Dofitas BL. Gabapentin for uremic pruritus: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol* 2020; 59: 412-422 [doi:10.1111/ijd.14708]
9. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F, Investigators K-T. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med* 2020; 382: 222-232 [doi:10.1056/NEJMoa1912770]
10. Fishbane S, Wen W, Munera C et al. Safety and Tolerability of Difelikefalin for the Treatment of Moderate to Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis From the Phase 3 Clinical Trial Program. *Kidney Med* 2022; 4: 100513 [doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100513]

## 5.7 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin (Pruritus), Nr. 1474, A22-105, Version 1.0, Stand: 20.12.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Difelikefalin wird bewertet bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten mit Pruritus. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Difelikefalin</p> <table border="1" data-bbox="331 746 1205 1198"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 746 792 794">Indikation</th> <th data-bbox="792 746 1205 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 792 927">erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)</td> <td data-bbox="792 794 1205 927">patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – wird vorausgesetzt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und/oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin. CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiertes Pruritus; UVB: Ultraviolettstrahlung-B</p> <p>Die deutsche dermatologische Gesellschaft (DDG) hat eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus publiziert (1). Die Leitlinie empfiehlt bei allen Formen des chronischen Pruritus eine Basistherapie mit Emollientsen. Bei CKD-aP wird speziell auf Glycerin-Paraffin-haltige Externa hingewiesen.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik <sup>b</sup>	<p>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.</p> <p>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“).</p> <p>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.</p> <p>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</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik <sup>b</sup>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem wird bei chronischem Pruritus eine starke Empfehlung für den Einsatz von topischen Lokalanästhetika (Menthol/Polidocanol) gegeben. Diese sind bei CKD-aP allerdings von untergeordneter Bedeutung, da der Pruritus bei CKD-aP zumeist generalisiert auftritt.</p> <p>Bei Notwendigkeit einer systemischen Therapie empfiehlt die Leitlinie für Patienten mit CKD-aP Gabapentin und Pregabalin als erste Wahl. Alternative Therapieoptionen sind die UVB-Phototherapie (zweite Wahl) oder Naltrexon bzw. Naloxon (dritte Wahl). Antihistaminika können laut Leitlinie bei verschiedenen Formen des chronischen Pruritus erwogen werden, erhalten jedoch keine spezielle Empfehlung bei CKD-aP. Aufgrund des Sicherheitsprofils sollen sedierende Antihistaminika vermieden werden.</p> <p>Der Einsatz von Gabapentin, Pregabalin, Naltrexon und Naloxon bei CKD-aP ist off-label. Der vorzugsweise Einsatz von Gabapentin und Pregabalin – auch gegenüber Antihistaminika – erscheint jedoch durch die Datenlage begründet: Das Cochrane-Review von 2020 sieht die Wirksamkeit von Gabapentin und Pregabalin bei CKD-aP als mit hoher Sicherheit erwiesen an (fünf placebokontrollierte, randomisierte, kontrollierte Studien [RCT], n = 297) (2). Für die UVB-Phototherapie liegen ebenfalls Daten aus RCTs zu CKD-aP vor, allerdings in deutlich geringerem Umfang als zu Gabapentin und Pregabalin (vier Studien, Vergleich mit UVA, n = 86). Zudem ist in der gepoolten Analyse des Cochrane-Reviews der Effekt der UVB-Therapie zwar statistisch signifikant, das Ausmaß des Effekts ist jedoch gering und es besteht eine hohe Heterogenität der</p>	<p>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.</p> <p>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 Emollients zur Verbesserung der Haut-Barrierefunktion empfohlen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienergebnisse. Die Effektivität von Naltrexon und Naloxon bei CKD-aP ist nicht belegt. Laut Cochrane-Review ist die Evidenzbasis klein (zwei Cross-over Studien, n = 62) und der Effekt in der gepoolten Analyse nicht signifikant. Antihistaminika wurden bei CKD-aP nur in einem sehr kleinen RCT gegen Placebo untersucht (n = 13). Daten aus fünf RCT (n = 220) zeigen eine geringere Wirksamkeit von Antihistaminika im Vergleich zu Pregabalin und Gabapentin.</p> <p>Insgesamt stimmt die AkdÄ der durch den G-BA festgelegten ZVT zu. Allerdings sind aus Sicht der AkdÄ die genannten therapeutischen Optionen nicht gleichrangig: Studiendaten und Sicherheitsprofil sprechen für die Anwendung von Emollienzien bei allen Patienten mit CKD-aP als Basistherapie. Bei unzureichender Besserung unter Emollienzien sollten vorzugsweise Gabapentin oder Pregabalin eingesetzt werden. Dies entspricht sowohl der aktuellen S2k-Leitlinie der DGG als auch der Einschätzung des Cochrane-Reviews. Bei Kontraindikationen oder unzureichendem Ansprechen liegen am ehesten für die UVB-Therapie ausreichende Studiendaten vor. Nach Einschätzung der AkdÄ sollte aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises bei CKD-aP nur im Einzelfall eine Therapieversuch mit Antihistaminika, Naltrexon und Naloxon bei CKD-aP erwogen werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Für erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.10–I.11</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 100–123</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Die beiden zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien KALM-1 und KALM-2 weisen als Schwesterstudien ein überwiegend identisches Studiendesign auf. Sie werden deshalb im Folgenden gemeinsam beschrieben.</p> <p><b>Studiendesign und Endpunkte</b></p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Difelikefalin mit Placebo im Verhältnis 1:1</li> </ul> <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Run-in-Phase sieben Tage, randomisierte Behandlungsphase zwölf Wochen, Open-label-Phase 52 Wochen, Nachbeobachtung maximal 30 Tage</li> </ul> <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KALM-1: n = 378</li> <li>• KALM-2: n = 473</li> </ul> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terminale Niereninsuffizienz mit mindestens dreimal wöchentlicher Hämodialyse seit mindestens drei Monaten</li> <li>• mäßiger bis schwerer CKD-aP, operationalisiert als wöchentlicher WI-NRS-Durchschnittscore von <math>\geq 5</math></li> </ul>	<p><u>Vorgelegte Studien KALM 1 und KALM 2</u></p> <p>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.</p> <p>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 <math>\geq 3</math> Punkte des wöchentlichen Durchschnittswerts des Fragebogens WI-NRS (<i>Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale</i>) erreichten.</p> <p><u>Zur doppelblinden, randomisierten kontrollierten Behandlungsphase der vorgelegten Studien</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eine adäquate Dialysequalität, operationalisiert als Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mindestens zwei Single-Pool Kt/V-Messungen <math>\geq 1,2</math></li> <li>○ mindestens zwei Harnstoffreduktionsraten <math>\geq 65 \%</math></li> <li>○ eine Single-Pool Kt/V-Messung <math>\geq 1,2</math> und eine Harnstoffreduktionsrate <math>\geq 65 \%</math></li> </ul> </li> </ul> <p><u>Studienmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 µg/kg Difelikefalin oder Placebo als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse (in der Regel 3 x wöchentlich, maximal 4 x wöchentlich bei zusätzlicher Dialyse)</li> </ul> <p>A.</p> <p><u>Begleittherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortführung, aber nicht Neu-Initiierung der Therapie erlaubt mit Antihistaminika (p.o., i.v., topisch), Kortikosteroiden (p.o., i.v., topisch), anderen Opioiden als den unten genannten sowie Gabapentin und Pregabalin, wobei Dosisänderungen vermieden werden sollten</li> <li>• nicht erlaubte Begleittherapie: UVB-Lichttherapie, Naloxon, Naltrexon oder kombinierte Opioidrezeptor-Agonisten-Antagonisten</li> </ul> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p>	<p>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 „<i>Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der Woche vor der Randomisierung (ja/nein)</i>“. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war das Vorhandensein eines mäßigen bis schweren Pruritus (CKD-aP), der als wöchentlicher WI-NRS Durchschnittswert von <math>&gt; 4</math> (KALM-1) bzw. <math>\geq 5</math> (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.</p> <p>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 (<i>Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 3</math> Punkte des wöchentlichen WI-NRS-Durchschnittscores für Woche 12</li> </ul> <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Die Studie KALM-1 wurde ausschließlich in den USA durchgeführt, die Studie KALM-2 dagegen multinational mit etwa 60 % Studienteilnehmern aus den USA und 35 % aus Europa. Die Ethnizität der eingeschlossenen Patienten unterscheidet sich deshalb: Die Studie KALM-1 schloss mehr als doppelt so viele schwarze oder afroamerikanische Patienten ein als die Studie KALM-2 (42 % vs. 19 %). Außerdem lag das durchschnittliche Trockengewicht in der Studie KALM-1 höher als in der Studie KALM-2 (85 kg vs. 80 kg). Die übrigen Patientencharakteristika sind zwischen den Studien KALM-1 und KALM-2 vergleichbar (siehe Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in den Studien KALM-1 und KALM-2</p> <table border="1" data-bbox="327 1141 1205 1375"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">KALM-1</th> <th colspan="2">KALM-2</th> </tr> <tr> <th>Difelikefalin (n = 189)</th> <th>Placebo (n = 189)</th> <th>Difelikefalin (n = 237)</th> <th>Placebo (n = 236)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter, MW</td> <td>58 Jahre</td> <td>57 Jahre</td> <td>60 Jahre</td> <td>60 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Alter &gt; 75 Jahre</td> <td>5 %</td> <td>11 %</td> <td>15 %</td> <td>14 %</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>59 %</td> <td>63 %</td> <td>58 %</td> <td>59 %</td> </tr> <tr> <td>Dauer des Pruritus, MW</td> <td>3 Jahre</td> <td>3 Jahre</td> <td>3 Jahre</td> <td>3 Jahre</td> </tr> </tbody> </table>		KALM-1		KALM-2		Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)	Alter, MW	58 Jahre	57 Jahre	60 Jahre	60 Jahre	Alter > 75 Jahre	5 %	11 %	15 %	14 %	Männer	59 %	63 %	58 %	59 %	Dauer des Pruritus, MW	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre	<p><i>Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt</i>). Es liegen keine Informationen darüber vor, welche Vortherapien in einem früheren Zeitraum als 3 Monate vor Studienbeginn verabreicht wurden.</p> <p><u>Zur Studiendauer der vorgelegten Studien</u></p> <p>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.</p>
	KALM-1		KALM-2																												
	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)																											
Alter, MW	58 Jahre	57 Jahre	60 Jahre	60 Jahre																											
Alter > 75 Jahre	5 %	11 %	15 %	14 %																											
Männer	59 %	63 %	58 %	59 %																											
Dauer des Pruritus, MW	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre																											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																															
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">Dauer der chronischen Hämodialyse, MW</td> <td style="width: 15%;">4 Jahre</td> <td style="width: 15%;">5 Jahre</td> <td style="width: 15%;">5 Jahre</td> <td style="width: 15%;">5 Jahre</td> </tr> <tr> <td>wöchentlicher WI-NRS-Durchschnittscore, MW</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td colspan="5">MW: Mittelwert; WI-NRS: Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale</td> </tr> </table> <p>Zu Studienbeginn erhielten weniger als die Hälfte der Patienten eine juckreizstillende Therapie (siehe Tabelle 3). Dabei wurden überwiegend sedierende Antihistaminika angewendet. Nur sehr selten erfolgte eine leitliniengerechte Basistherapie mit Emollients (&lt; 1 %) oder eine Behandlung mit Pregabalin bzw. Gabapentin (1,3 %).</p> <p>Tabelle 3: Juckreizstillende Therapie zu Studienbeginn in KALM-1 und KALM-2 (Angabe der drei am häufigsten verwendeten Arzneimittel)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">KALM-1</th> <th colspan="2">KALM-2</th> </tr> <tr> <th>Difelikefalin (n = 189)</th> <th>Placebo (n = 189)</th> <th>Difelikefalin (n = 189)</th> <th>Placebo (n = 189)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 1 juckreizstillende Medikation</td> <td>45 %</td> <td>50 %</td> <td>40 %</td> <td>39 %</td> </tr> <tr> <td>Diphenhydramin</td> <td>33 %</td> <td>38 %</td> <td>19 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>Hydroxyzin</td> <td>10 %</td> <td>10 %</td> <td>9 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>Hydrocortison</td> <td>3 %</td> <td>4 %</td> <td>2 %</td> <td>3 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Vortherapie beziehen sich nur auf den Zeitraum von drei Monaten vor Studieneinschluss. Es ist unklar, wie viele Patienten vor diesem Zeitraum eine Therapie des CKD-aP begonnen und aufgrund von Unverträglichkeiten oder Unwirksamkeit wieder abgebrochen haben.</p>	Dauer der chronischen Hämodialyse, MW	4 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	wöchentlicher WI-NRS-Durchschnittscore, MW	7	7	7	7	MW: Mittelwert; WI-NRS: Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale						KALM-1		KALM-2		Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	≥ 1 juckreizstillende Medikation	45 %	50 %	40 %	39 %	Diphenhydramin	33 %	38 %	19 %	11 %	Hydroxyzin	10 %	10 %	9 %	11 %	Hydrocortison	3 %	4 %	2 %	3 %				
Dauer der chronischen Hämodialyse, MW	4 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre																																													
wöchentlicher WI-NRS-Durchschnittscore, MW	7	7	7	7																																													
MW: Mittelwert; WI-NRS: Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale																																																	
	KALM-1		KALM-2																																														
	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)																																													
≥ 1 juckreizstillende Medikation	45 %	50 %	40 %	39 %																																													
Diphenhydramin	33 %	38 %	19 %	11 %																																													
Hydroxyzin	10 %	10 %	9 %	11 %																																													
Hydrocortison	3 %	4 %	2 %	3 %																																													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.11–I.12</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 124</p>	<p><b><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass keine geeigneten Studiendaten für die Nutzenbewertung vorliegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Studiendauer von zwölf Wochen ist für die Therapie einer chronischen Erkrankung zu kurz. Aus Sicht der AkdÄ wäre bei CKD-aP eine Studiendauer über mindestens 52 Wochen sinnvoll.</li> <li>2. Die ZVT wurde nicht umgesetzt. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten erhielten zu Studienbeginn keinerlei juckreizstillende Medikation. Sofern überhaupt eine Therapie des CKD-aP erfolgte, so wurden mehrheitlich (80 %) sedierende Antihistaminika eingesetzt, obgleich diese in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen werden. Gabapentin und Pregabalin – die erste Wahl bei CKD-aP – wurden kaum genutzt (1,3 % der Patienten). Auch eine Basistherapie mit Emollienzien ist laut den Angaben des pU nur in Einzelfällen erfolgt (&lt; 1 % der Patienten).</li> </ol> <p>B. Im Studienverlauf durften keine neuen Therapien gegen CKD-aP begonnen werden und Dosisanpassungen sollten vermieden werden, obgleich die Behandlung des CKD-aP zu Studienbeginn offensichtlich unzureichend war (durchschnittlicher WI-NRS-Score 7). Zudem waren Therapieoptionen, die von der DGD-Leitlinie als zweite (UVB-Therapie) oder dritte Wahl (Naloxon, Naltrexon) eingestuft werden, generell nicht erlaubt. Diese Begleittherapie erfüllt nicht die Kriterien der Best Supportive</p>	<p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	Care (BSC). Auch die vom pU gewählte Vergleichstherapie wurde somit in den Studien KALM-1 und KALM-2 nicht umgesetzt.																					
Dossier pU Modul 4A S. 123 – 309	<p><b>Endpunkte</b></p> <p><b>Effektivität</b></p> <p>Der primäre Endpunkt, eine Verbesserung des WI-NRS-Durchschnittscores um <math>\geq 3</math> in Woche 12, wird in der Studie KALM-1 von signifikant mehr Patienten unter Difelikefalin erreicht. In der Studie KALM-2 ist der Behandlungsunterschied nicht signifikant. Auffällig ist in beiden Studien eine hohe Placebo-Responderrate von etwa 30 %. In der gepoolten Analyse beträgt die absolute Risikoreduktion (ARR) 12 %, d. h. jeder neunte Patient profitierte von Difelikefalin hinsichtlich des primären Endpunktes (siehe Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Effektivität von Difelikefalin in den Studien KALM-1 und KALM-2 (primärer Endpunkt)</p> <table border="1" data-bbox="327 1043 1207 1340"> <thead> <tr> <th>Patienten mit Verbesserung des WI-NRS-Durchschnittscores um <math>\geq 3</math> in Woche 12</th> <th>KALM-1 (n = 378)</th> <th>KALM-2 (n = 473)</th> <th>Metaanalyse (n = 851)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Difelikefalin</b></td> <td>43 %</td> <td>40 %</td> <td>42 %</td> </tr> <tr> <td><b>Placebo</b></td> <td>27 %</td> <td>33 %</td> <td>30 %</td> </tr> <tr> <td><b>RR (95 % CI)</b></td> <td>0,62 (0,47–0,83)</td> <td>0,81 (0,64–1,04)</td> <td>0,73 (0,60–0,87)</td> </tr> <tr> <td><b>p-Wert</b></td> <td>&lt; 0,001</td> <td>0,092</td> <td>&lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; WI-NRS: Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale</p>	Patienten mit Verbesserung des WI-NRS-Durchschnittscores um $\geq 3$ in Woche 12	KALM-1 (n = 378)	KALM-2 (n = 473)	Metaanalyse (n = 851)	<b>Difelikefalin</b>	43 %	40 %	42 %	<b>Placebo</b>	27 %	33 %	30 %	<b>RR (95 % CI)</b>	0,62 (0,47–0,83)	0,81 (0,64–1,04)	0,73 (0,60–0,87)	<b>p-Wert</b>	< 0,001	0,092	< 0,001	<p><b>1.1 Kurzfassung der Bewertung</b></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Kapruvia mit dem Wirkstoff Difelikefalin (D-854).</p> <p>Kapruvia ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die folgende Patientengruppe definiert:</p> <p>Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP).</p> <p>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.</p>
Patienten mit Verbesserung des WI-NRS-Durchschnittscores um $\geq 3$ in Woche 12	KALM-1 (n = 378)	KALM-2 (n = 473)	Metaanalyse (n = 851)																			
<b>Difelikefalin</b>	43 %	40 %	42 %																			
<b>Placebo</b>	27 %	33 %	30 %																			
<b>RR (95 % CI)</b>	0,62 (0,47–0,83)	0,81 (0,64–1,04)	0,73 (0,60–0,87)																			
<b>p-Wert</b>	< 0,001	0,092	< 0,001																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt besteht in der Studie KALM-2 eine geringere Effektivität von Difelikefalin als in der Studie KALM-1 bezüglich aller Endpunkte, die sich auf den WI-NRS-Durchschnittscore beziehen: Der sekundäre Endpunkt „vollständiges Ansprechen“ (WI-NRS-Durchschnittscore <math>\leq 1</math>) wird nur in KALM-1, nicht in KALM-2 signifikant beeinflusst, und der Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte fällt in KALM-1 deutlicher als in KALM-2 (ARR 15 % vs. 8 %, Hazard Ratio [HR] 0,55 vs. 0,73).</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde operationalisiert mittels SKINDEX-10 und 5-D Pruritus. In beiden Studien gaben etwa 40 % der Patienten eine Verbesserung des 5-D-Pruritus-Gesamtscores um <math>\geq 5</math> Punkte an. Die Studienarme unterschieden sich dabei nicht signifikant (Metaanalyse, Difelikefalin vs. Placebo: 43 % vs. 39 %; relatives Risiko [RR] 0,90; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,76–1,06). Der SKINDEX-10-Gesamtscore verbesserte sich in der gepoolten Analyse bei signifikant mehr Patienten unter Difelikefalin als unter Placebo um <math>\geq 15</math> Punkte. Die Placebo-Responderrate war auch hier mit 36 % sehr hoch. Die Hedges' g weisen auf eine klinisch nicht sicher relevante Verbesserung hin (Hedges' g <math>-0,20</math>; 95 % CI <math>-0,35</math>; <math>-0,05</math>).</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>In der gepoolten Analyse von KALM-1 und KALM-2 traten unerwünschte Ereignisse (UE) signifikant häufiger unter Difelikefalin auf als unter Placebo (68 % vs. 62 %). Schwerwiegende UE waren numerisch unter Difelikefalin gehäuft (25 % vs. 22 %). Konsistent hierzu bestand eine höhere Abbruchrate unter Difelikefalin insgesamt (13 % vs. 7 %) sowie aufgrund von UE (6 % vs. 4 %), am häufigsten</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund von Erkrankungen des Nervensystems (1,7 % vs. 0,2 %) sowie aufgrund von gastrointestinalen und psychiatrischen Erkrankungen (jeweils 1,4 % vs. 0,5 %). Todesfälle waren selten und unter Difelikefalin nicht gehäuft.</p> <p>Unter den UE von besonderem Interesse fällt eine signifikant höhere Rate an Schwindelgefühlen unter Difelikefalin in KALM-1 auf (7,4 % vs. 1,1 %), nicht aber in KALM-2 (5,5 % in beiden Armen). In beiden Studien bestand eine numerische Häufung von Somnolenz (4,2 % vs. 2,1 %) und von einer Veränderung des Gemüts- und kognitiven Zustandes (4,0 % vs. 2,8 %). Nach Einschätzung der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sind diese UE möglicherweise auf eine zentrale Wirkung von Difelikefalin zurückzuführen (3).</p> <p><b><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></b></p> <p>Die gepoolten Studiendaten von KALM-1 und KALM-2 zeigen einen signifikanten Effekt auf den Juckreiz von Patienten mit CKD-aP. Das Ausmaß des Effektes ist aus Sicht der AkdÄ gering und beeinflusst nicht signifikant (5-D Pruritus) bzw. nicht klinisch relevant (SKINDEX-10) die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es ist unklar, ob bei einer adäquaten Umsetzung der Vergleichstherapie (insbesondere Emollienzen und Gabapentin/Pregabalin) ein signifikanter Behandlungsunterschied bestehen würde.</p> <p>Aufgrund des Studiendesigns ist es nicht möglich, Difelikefalin in die vorhandenen therapeutischen Optionen einzuordnen. Aus Sicht der AkdÄ könnte geprüft werden, ob ein indirekter Vergleich mit Pregabalin/Gabapentin über den Brückenkompator Placebo</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglich ist. Unter Pregabalin und Gabapentin wurde der VAS-Score durchschnittlich um 4,95 cm stärker reduziert als unter Placebo (2).</p> <p>Die insgesamt geringere Effektivität von Difelikefalin in der Studie KALM-2 lässt sich nicht durch die ethnischen Unterschiede der untersuchten Patientenpopulationen erklären. Eine Subgruppenanalyse zeigte eine sehr ähnliche Effektivität von Difelikefalin bei weißen und bei schwarzen bzw. afroamerikanischen Patienten (primärer Endpunkt, Metaanalyse: RR 1,50 vs. 1,49). Die geringere Effektivität von Difelikefalin in der kleinen Gruppe (n = 82) von Patienten nicht schwarzer und nicht weißer Ethnizität ist am ehesten zufallsbedingt.</p> <p>In der gepoolten Analyse von KALM-1 und KALM-2 traten unerwünschte Ereignisse unter Difelikefalin signifikant gehäuft auf. Die numerische Häufung von neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen kann am ehesten auf eine zentrale Wirkung von Difelikefalin zurückgeführt werden. Es ist auf Basis der vorliegenden Studiendaten nicht möglich, seltene oder spät auftretende UE zu beurteilen.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Studiendaten vorlegen kann. Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung, da die Dauer der vorgelegten Studien für eine chronische Erkrankung zu kurz ist und die ZVT nicht adäquat umgesetzt wurde.</p>	<p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die frühe Nutzenbewertung bei einer chronischen Erkrankung als zu kurz erachtet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten mit CKD-aP nicht belegt ist.</p>	

### Literaturverzeichnis

1. Stander S, Zeidler C, Augustin M et al.: S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. J Dtsch Dermatol Ges 2022; 20: 1386-1402.
2. Hercz D, Jiang SH, Webster AC: Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2020; Issue 12: CD011393.
3. European Medicines Agency (EMA): Kapruvia® – Difelikefalin: EPAR (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kapruvia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kapruvia-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 12. Januar 2023). EMA/152430/2022, Procedure No. EMEA/H/C/005612/0000. Amsterdam, 24. Februar 2022.

## 5.8 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin (Kapruvia)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Difelikefalin (Kapruvia) von Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Difelikefalin ist zugelassen für erwachsene Hämodialysepatient:innen mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik fest. Der Hersteller folgt dieser Festlegung nicht, da in Deutschland keine Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen und Best supportiver Care die zweckmäßige Vergleichstherapie sei. In seiner Nutzenbewertung erachtet das IQWiG die Abweichung des Herstellers von der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht sachgerecht, da es diverse Therapieoptionen gäbe, die sich an den zugrundeliegenden Ursachen und den Patient:innencharakteristika orientieren und somit patient:innenindividuell seien. Für die Bewertung wäre dies jedoch nicht weiter relevant, da für keine der beiden Vergleichstherapien geeignete Studien vorliegen, unter anderem wegen der zu kurzen Behandlungsdauer von 12 Wochen in den eingereichten Studien. Ergo erachtet das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und verweist unter anderem auf Vorteile in der Symptomlast und in der Lebensqualität.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen</p>	Es können keine Angaben zur allgemeinen Arbeitsweise des IQWiG gemacht werden.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

## 5.9 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin/Kapruvia
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Hersteller von Wirkstoffen für dermatologische Indikationen, wie z.B. für die Prurigo nodularis/chronischer Pruritus, nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Difelikefalin (Kapruvia®) im Anwendungsgebiet des mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten zu folgenden Punkten Stellung:</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Festlegung der zVT in Anwendungsgebieten, für die bisher keine Therapien zugelassen/verfügbar sind, nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt Kriterien zur formalen Herleitung gemäß 5. Kapitel §6 Absatz 3 der VerfO des G-BA.</p> <p>Dieses Vorgehen ist jedoch ungeeignet, wenn es sich um ein Therapiegebiet einer seltenen (jedoch nicht Orphan) Erkrankung handelt, in dem keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Erschwerend kommt hinzu, dass die verfügbare Evidenz (sofern überhaupt vorhanden) zudem von geringer Qualität gemäß den Anforderungen des IQWiG Methodenpapiers [1] ist und keine allgemeinen Ableitungen zur Anwendbarkeit erlaubt.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiter sollte berücksichtigt werden, dass klinische Empfehlungen für den Einsatz von Off-label Therapien vom Versorgungsalltag abweichen und unter Berücksichtigung der Patientenrealität im Einzelfall zwar anwendbar sein mögen, dies aber nicht auf die gesamte betroffene Population übertragbar ist. Somit kann nicht von einer Zweckmäßigkeit dieser Off-label Therapien ausgegangen werden, was jedoch bei der Festlegung der zVT zu berücksichtigen wäre.</p> <p>Sanofi-Aventis weist darauf hin, dass ein einheitliches Vorgehen für die Bestimmung der zVT für oben genannte Anwendungsgebiete, in denen die methodischen Vorgaben nach 5. Kapitel §6 Absatz 3 der Verfo des G-BA nicht greifen, fehlt.</p>	<p>systemischen H1 Antihistaminika im vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere aufgrund der limitierten Wirksamkeit bzw. nicht einheitlichen Evidenz sowie der möglichen Nebenwirkungen infrage stellen, 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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1. [Zugriff: 20.01.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>

## 5.10 Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e.V. (DDG)

Datum	18.01.2023
Stellungnahme zu	Difelikefalin IQWiG Bericht A22-105, #1474
Stellungnahme von	<b>Prof. Dr. Matthias Augustin</b> <b>Prof. Dr. Sonja Ständer</b> <b>Dr. Ralph von Kiedrowski</b> für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  Sektion Pruritusmedizin, Klinik für Hautkrankheiten und Kompetenzzentrum Chronischer Pruritus (KCP), Universitätsklinikum Münster  Dermatologische Spezial- und Schwerpunkt-Praxis Selters

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof Dr. Ständer, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Delikefalin betrifft die Versorgung des mäßigen bis schweren Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Personen unter Hämodialyse in Deutschland.</p> <p>Chronischer Pruritus ist in Deutschland auch in der Normalbevölkerung eine häufige Erkrankung<sup>56</sup>, die oftmals als sehr quälend und belastend erlebt wird<sup>78</sup>. Aus dieser Krankheitslast resultiert ein hoher Versorgungsbedarf<sup>9</sup>. Chronischer Pruritus kann in Verbindung mit Grunderkrankungen der Haut wie atopischer Dermatitis sowie der inneren Organe wie Nieren – und Lebererkrankungen auftreten, Ausdruck von Medikamentennebenwirkungen sein sowie alleinstehend</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

<sup>5</sup> Staender S, Schaefer I, Phan NQ, Blome C, Herberger K, Heigel H, Augustin M: Prevalence of Chronic Pruritus in Germany: Results of a Cross-Sectional Study in a Sample Working Population of 11,730. *Dermatology* 2010; 221 (3): 229-235.

<sup>6</sup> Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S: Prevalence, Incidence, and Presence of Comorbidities in Patients with Prurigo and Pruritus in Germany: A Population-Based Claims Data Analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (11): 2270-2276.

<sup>7</sup> Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, Augustin M, Bobko S, Garcovich S, Legat FJ, Lvov A, Misery L, Osada N, Reich A, Şavk E, Serra-Baldrich E, Streit M, Szepietowski JC, Weger W, Dugas M, Ständer S: Humanistic Burden of Chronic Pruritus in Patients with Inflammatory Dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) Cross-Sectional Trial. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (3): 457-463.e5.

<sup>8</sup> Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S: Prevalence, Incidence, and Presence of Comorbidities in Patients with Prurigo and Pruritus in Germany: A Population-Based Claims Data Analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (11): 2270-2276.

<sup>9</sup> Steinke S, Bruland P, Blome C, Osada N, Dugas M, Fritz F, Augustin M, Ständer S: Chronic Pruritus: Evaluation of Patient Needs and Treatment Goals with a Special Regard to Differences According to Pruritus Classification and Sex. *Br J Dermatol* 2017; 176 (2): 363-370.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof Dr. Ständer, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ohne erkennbare somatische Ursache auftreten<sup>10</sup>. Etwa 17 % der Erwachsenen Bevölkerung leiden unter chronischem Pruritus, etwa 4 % haben einen quälenden Pruritus, der die Lebensqualität zum Teil sehr stark einschränkt. Neben dem Leid für die Betroffenen hat chronischer Pruritus auch eine hohe sozio-ökonomische Bedeutung<sup>11</sup>.</p> <p>Der Anteil von Personen mit starkem chronischem Pruritus ist bei Betroffenen mit chronischen Nierenerkrankungen deutlich höher. Dies gilt insbesondere für Patientinnen und Patienten unter Hämodialyse<sup>12</sup>. Bei dieser leiden nach einer bundesweiten Studie über 60% unter relevantem Pruritus, ein Teil davon bezeichnet diesen als stärkstes Problem. Hautveränderungen traten seit Beginn der Dialyse bei 60,0 % der Patienten auf, wobei Xerose (94,7 %) und Desquamation (25,8 %) die häufigsten und am störendsten Befunde waren. Pruritus wurde von 60,9 % der Dialysepatienten mit einem aktuellen Mittelwert auf der numerischen Bewertungsskala von <math>5,1 \pm 2,4</math> angegeben und trat am häufigsten an Rücken, Beinen und Armen auf. Etwa 89,0 % der Patienten mit Xerose und 69,0 % mit Desquamation berichteten über Selbstmedikation. Allerdings suchten nur 40,0 % bzw. 28,0 % ärztliche Hilfe auf, was auf eine relevante Lücke in der Versorgung hindeutet.</p>	

<sup>10</sup> Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, Koschmieder S, Kupfer J, Mettang T, Metz M, Nast A, Raap U, Schneider G, Ständer H, Streit M, Schut C, Weisshaar E: S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [S2k Guideline: Diagnosis and Treatment of Chronic Pruritus]. J Dtsch Dermatol Ges 2022; 20 (10): 1386-1402.

<sup>11</sup> Ständer S, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Zeidler C, Augustin M: Healthcare Utilization and Treatment Patterns in Patients with Chronic Prurigo and Chronic Pruritus in Germany. Dermatology 2022; 238 (4): 753-761

<sup>12</sup> Sommer R, Ständer S, Augustin M: Skin Lesions, Skin Care and Characteristics of Pruritus in Patients Undergoing Haemodialysis. Skin Pharmacol Physiol 2022; 35 (2): 87-93.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof Dr. Ständer, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine weitere deutsche Studie fand vergleichbare Resultate<sup>13</sup>. Der Pruritus kann auch bei diesen Personen mit Hauterscheinungen wie Ekzemen und Xerosis cutis einhergehen, die wiederum aggravierend wirken. Nur ein kleiner Teil davon wird trotz des hohen Leidensdrucks dermatologisch optimal versorgt<sup>1214</sup>.</p> <p>Die Messung des Pruritus erfolgt bei allen Formen im klinischen Kontext mittels patientenberichteter Endpunkte<sup>151617</sup>. Weitere Indizien ergeben sich aus dem Ausmaß von Exkoriationen, dem Kratzmuster und der allgemeinen Lebensqualitätsbeeinträchtigung und Unruhe<sup>18</sup>. Als Meßverfahren wird international der Einsatz einer numerischen Ratingskala (0-10) mit Abfrage des „Worst Itch / Peak Pruritus“ der</p>	

<sup>13</sup> Weiss M, Mettang T, Tschulena U, Passlick-Deetjen J, Weisshaar E. Prevalence of chronic itch and associated factors in haemodialysis patients: a representative cross-sectional study. Acta Derm Venereol. 2015 Sep;95(7):816-21

<sup>14</sup> Weisshaar E, Matteredne U, Mettang T. How do nephrologists in haemodialysis units consider the symptom of itch? Results of a survey in Germany. Nephrol Dial Transplant. 2009 Apr;24(4):1328-30.

<sup>15</sup> Schoch D, Sommer R, Augustin M, Ständer S, Blome C: Patient-Reported Outcome Measures in Pruritus: A Systematic Review of Measurement Properties. J Invest Dermatol 2017; 137 (10): 2069-207.

<sup>16</sup> Topp J, Apfelbacher C, Ständer S, Augustin M, Blome C: Measurement Properties of Patient-reported Outcome Measures for Pruritus. An Updated Systematic Review. J Invest Dermatol 2022; 142 (2): 343-354.

<sup>17</sup> Verweyen E, Ständer S, Kreitz K, Höben I, Osada N, Gernart M, Riepe C, Pereira M, Blome C, Augustin M, Zeidler C: Validation of a Comprehensive Set of Pruritus Assessment Instruments. The Chronic Pruritus Tools Questionnaire PRURITOOLS. Acta Derm Venereol 2019; 99 (7): 657-663.

<sup>18</sup> Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, Szepletowski JC: Pruritus Assessment in Clinical Trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. Acta Derm Venereol 2013; 93 (5): 509-514..

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof Dr. Ständer, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>letzten 24 Stunden empfohlen<sup>19</sup>. Auch eine VAS (0-10) kann eingesetzt werden<sup>20</sup>. Die MCID wurden für diese Tools ermittelt<sup>21</sup>. Für weitere Fragestellungen kommen ein dynamischer Pruritus-Score in Frage<sup>22</sup>. Die Lebensqualität wird zum einen mit indikationsspezifischen Instrumenten (zum Beispiel DLQI bei atopischer Dermatitis), zum anderen spezifisch mit dem ItchyQoL erhoben<sup>23</sup>.</p> <p>Notwendige Maßnahmen neben einer Ursachenklärung sind auch bei Pruritus unter Hämodialyse nach S2-Leitlinie die topische Rückfettung der Haut zur Verbesserung der Haut-Barrierefunktion und zur Minderung der Irritation<sup>10</sup>. Topische Wirkstoffe wie Polidocanol und Harnstoff werden ebenfalls eingesetzt, wenngleich begrenzt in ihrer Wirksamkeit. Bei topisch therapierefraktären Verläufen oder sehr ausgedehntem Pruritus werden nach Leitlinie Systemtherapeutika empfohlen, insbesondere Gabapentin und Pregabalin im Off-label Modus. Die Gabe von Antihistaminika hat sich dem gegenüber selbst</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>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 beinhaltet unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung als infrage kommende Therapieoptionen rückfettende</p>

<sup>19</sup> Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, Augustin M, Szepietowski JC, Staender S: Assessment of Pruritus Intensity: Prospective Study on Validity and Reliability of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 Patients with Chronic Pruritus. Acta Derm Venereol 2012; 92 (5): 502-507.

<sup>20</sup> Storck M, Sandmann S, Bruland P, Pereira MP, Steinke S, Riepe C, Soto-Rey I, Garcovich S, Augustin M, Blome C, Bobko S, Legat FJ, Potekaev N, Lvov A, Misery L, Weger W, Reich A, Şavk E, Streit M, Serra-Baldrich E, Szepietowski JC, Dugas M, Ständer S, Zeidler C: Pruritus Intensity Scales across Europe. A Prospective Validation Study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35 (5): 1176-1185..

<sup>21</sup> Riepe C, Osada N, Reich A, Augustin M, Zeidler C, Ständer S: Minimal Clinically Important Difference in Chronic Pruritus Appears to be Dependent on Baseline Itch Severity. Acta Derm Venereol 2019; 99 (13): 1288-1290.

<sup>22</sup> Ständer S, Blome C, Anastasiadou Z, Zeidler C, Jung KA, Tsianakas A, Neufang G, Augustin M: Dynamic Pruritus Score: Evaluation of the Validity and Reliability of a New Instrument to Assess the Course of Pruritus. Acta Derm Venereol 2017; 97 (2): 230-234.

<sup>23</sup> Gabes M, Zeidler C, Ständer S, Chen SC, Apfelbacher CJ. Refinement and validation of the ItchyQoL using classical test theory and item response theory resulted in a reduction of the response categories from a 5-point to a 3-point scale. Br J Dermatol. 2021 Sep;185(3):548-554

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof Dr. Ständer, Dr. von Kiedrowski,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei höchster Dosierung als nicht erfolgreich erwiesen und wird deswegen nicht primär empfohlen. Bei schweren chronischen Verläufen des Pruritus werden stationäre Behandlungen zur Abklärung und Therapieintensivierung nötig. Auch rehabilitative Maßnahmen können angezeigt sein<sup>24</sup>.</p> <p>Trotz aller bisher zur Verfügung stehenden Medikamente kann viel an Patienten mit schwerem Pruritus unter Dialyse bisher nicht hinreichend geholfen werden. Deswegen ist es zu begrüßen, dass mit Difekefalin erstmals ein Arzneimittel gegen den mittelschweren bis schweren Pruritus bei Hämodialyse zugelassen wurde.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nehmen Prof. Dr. Augustin, Prof. Dr. Ständer und Dr. von Kiedrowski für die DDG gemeinsam zur Difekefalin-Dossierbewertung des IQWiG Stellung.</p>	<p>und hydratisierende Topika, UVB-Therapie, Gabapentin, Pregabalin und nicht-sedierende systemische H1 Antihistaminika.</p> <p>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.</p>

<sup>24</sup> Martial Sv, Kok L, Gründel S, Augustin M, Blome C, Zeidler C, Steinbrink K, Ständer S, Tsianakas A: Introduction of a Specific Dermatological Rehabilitation Programme for Patients with Chronic Pruritus: A Pilot Study. Acta Derm Venereol 2022; [Epub]. DOI: 10.2340/actadv.v102.2930.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
5	<p>Zitat: <i>„Indikation: erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP) Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik“</i></p> <p>Wir stimmen der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu, da bisher keine für die Zielindikation zugelassene Arzneimitteltherapie verfügbar ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
5	<p>Zitat: <i>„Daher betrachtet der pU Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie.“</i></p> <p>Wir stimmen der Wahl einer „best supportive care“ als zweckmäßige Vergleichstherapie zu.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

6	<p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.“</p> <p>Wir widersprechen der Auffassung, dass die zur Nutzenbewertung zu Grunde zu legenden Studien stets eine Mindestdauer von 24 Wochen unter Kontrolle gegen eine möglicherweise geringer wirksame Vergleichstherapie haben müssen. Viel wichtiger ist die Qualität der Studie sowie der kontrollierte Nachweis einer anhaltenden Symptomkontrolle innerhalb der ersten 12-16 Wochen. Bei schweren Erkrankungen wie dem Pruritus zählt hier jeder kontrollierte Tag (disease controlled day) und sind Beobachtungszeiten unter Ausschluss der optimierten Therapie aus Gründen der Ethik und der Patientenorientierung möglichst kurz zu halten. Dies gilt insbesondere bei Studien an vulnerablen Gruppen wie Kindern, aber auch bei hohem Leidensdruck. Selbstverständlich sind längere Beobachtungszeiten zur weiteren Beobachtung der Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen wünschenswert, hier reichen jedoch ggf. long-term, open-label extensions.</p>	<p><u>Zur Studiendauer der vorgelegten Studien</u></p> <p>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.</p>
6	<p>Zitat: „Primärer Endpunkt beider Studien war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Verbesserung um <math>\geq 3</math> Punkte des wöchentlichen Durchschnittswerts des WI NRS- Fragebogens für Woche 12 erreichten.“</p> <p>Wir stimmen der Wahl dieses Endpunktes zu.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>6-7</p>	<p>Zitat: „In den Studien KALM-1 und KALM-2 waren Therapien gegen Juckreiz nur erlaubt, wenn sie seit mindestens 14 Tagen vor Studienbeginn stabil angewendet wurden. Während der doppelblinden RCT-Phase sollten keine neuen Therapien gegen Juckreiz begonnen und Anpassungen der bestehenden Therapien vermieden werden. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielt im Studienverlauf keine Therapie gegen Juckreiz. Die Behandlung in den Vergleichsarmen der Studien KALM-1 und KALM-2 entspricht damit nicht einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik und somit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</p> <p>Wir sehen in der gewählten Methodik durchaus eine patientenindividuelle Therapie, da zusätzlich zur Gabe der Studienmedikation eine individualisierte Einstellung der Patienten auf eine Basistherapie erfolgte. Anpassungen der gewählten topischen oder systemischen Begleittherapien waren nach den vorliegenden Daten durchaus möglich. Es ist dabei nicht schädlich, diese im wesentlichen kontinuierlich beizubehalten.</p>	<p>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 (<i>Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt</i>). Es liegen keine Informationen darüber vor, welche Vortherapien in einem früheren Zeitraum als 3 Monate vor Studienbeginn verabreicht wurden.</p>
<p>7</p>	<p>Zitat: „Zusatznutzen nicht belegt“</p> <p>Diese Schlussfolgerung ergibt sich zwar lediglich der Logik einer nicht akzeptierten 12-wöchigen kontrollierten Studie. Wie vorausgehend erwähnt, halten wir den Studienzeitraum aber für verwertbar und erkennen aus den Daten durchaus einen therapeutischen Zusatznutzen für Difelikefalin.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p>

11	<p>Zitat: „Primärer Endpunkt beider Studien war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Verbesserung um <math>\geq 3</math> Punkte des wöchentlichen Durchschnittswerts des WI-NRS-Fragebogens für Woche 12 erreichten. Darüber hinaus wurden Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.“</p> <p>Auch die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen sind aus unserer Sicht in die Nutzenbewertung aufzunehmen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
II.6	<p>Zitat: „Die Erkrankung Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.“</p> <p>Wir stimmen dem zu.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
II.6	<p>Zitat: „Laut pU stehen für einen Großteil der Patientinnen und Patienten Therapieoptionen zur Verfügung, die mehrmals täglich angewendet werden müssen oder starke Nebenwirkungen verursachen können. Dem pU zufolge entsteht dadurch eine eingeschränkte Lebensqualität, einhergehend mit einer Non-Compliance gegenüber der antipruritischen Behandlung oder der Hämodialyse. Der therapeutische Bedarf besteht laut pU darin, dass Difelikefalin das erste zugelassene Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets CKD-aP in Deutschland ist.“</p> <p>Wir stimmen der Auffassung zu, dass mit Difelikefalin eine neue Wirkstoffklasse in die Versorgung gelangt, mit der erstmals für die Indikation des Hämodialyse-assoziierten Pruritus eine spezifische Zulassung vorliegt und mit der aufgrund der klinischen Studiendaten eine erhebliche Verbesserung der Versorgung bei der Zielindikation zu erwarten ist. Wir verweisen hier auch auf unsere einleitenden Darstellungen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

II.9	<p>Zitat: „Dazu wurden zunächst Versicherte, die im Betrachtungsjahr 2020 mindestens 1 Diagnose mit einem der folgenden ICD-10-GM Codes erhielten, eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☒ L28.0: Lichen simplex chronicus [Vidal]</li> <li>☒ L28.1: Prurigo nodularis</li> <li>☒ L28.2: Sonstige Prurigo</li> <li>☒ L29.8: Sonstiger Pruritus</li> <li>☒ L29.9: Pruritus, nicht näher bezeichnet</li> <li>☒ L98.1: Dermatitis factitia</li> <li>☒ F45.8: Sonstige somatoforme Störungen“</li> </ul> <p>Diese Aufgreifkriterien sind zur Charakterisierung der Zielindikation zu weit gefasst.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
II.10	<p>Zitat: „Basierend auf der hochgerechneten Anzahl vom Hämodialysepatientinnen und -patienten bestimmt er einen Anteil für Patientinnen und Patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus mithilfe einer Publikation aus der DOPPS-Studie.“</p> <p>Es wäre hilfreich gewesen, die Patientensegmentierung mit einer Modellierung aller publizierten deutschen epidemiologischen Daten durchzuführen, vgl. dazu unsere Darstellung in der Einleitung. Die DOPPS-Studie ist methodisch einwandfrei, jedoch nur sehr eingeschränkt für die Charakterisierung der deutschen Versorgungssituation geeignet.</p>	<p>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.</p>

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Difelikefalin (D-854)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Februar 2023

von 16:45 Uhr bis 17:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Tschiesner

Frau Barck

Herr Dr. Hardt

Herr Dr. Zavlin

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dykukha

Frau Nill

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Kurucz

Frau Dr. Atenhan

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Klinge

Herr Dr. Zieschang

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Fliser

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG):**

Frau Prof. Dr. Ständer

Herr Dr. von Kiedrowski

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldete Teilnehmende für das **MVZ Waiblingen (Endokrinologie/Diabetologie und Nephrologie):**

Frau Prof. Dr. Celebi

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinik für Kardiologie und Nephrologie, Rhein-Maas Klinikum Würselen (RMK):**

Herr Prof. Dr. Dr. Brandenburg

Angemeldeter Teilnehmender für die **Fachabteilung Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Robert-Bosch-Krankenhaus (RBK):**

Herr Prof. Dr. Latus

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:45 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer achten Anhörung am heutigen Tag, § 35a, Markteinführung Difelikefalin zur Behandlung von Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember des vergangenen Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer – das ist Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH – eine Stellungnahme abgegeben hat. Zum anderen haben die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, vertreten durch Herrn Professor Dr. Fliser, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, vertreten durch die Professores Dr. Augustin und Dr. Ständer und Herrn Dr. von Kiedrowski, Stellungnahmen abgegeben. Weitere Stellungnahmen haben wir von klinischen Experten erhalten, so Herrn Professor Dr. Brandenburg, Klinik für Kardiologie und Nephrologie Würselen, Herrn Professor Dr. Latus, Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, und Frau Professor Dr. Celebi, MVZ für Nieren- und Hochdruckerkrankungen in Waiblingen. Andere Hersteller, die eine Stellungnahme abgegeben haben, sind MSD Sharp & Dohme und Sanofi Aventis sowie von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir heute auch wieder Wortprotokoll führen, muss ich zunächst, der ständigen Übung folgend, die Anwesenheit kontrollieren: Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Fresenius Medical Care, sind Frau Dr. Tschiesner, Frau Barck, Herr Dr. Hardt und Herr Dr. Zavlin zugeschaltet. Frau Professor Celebi, MVZ Waiblingen, ist nicht zugeschaltet; Fragezeichen. Zugeschaltet sind außerdem Herr Professor Dr. Brandenburg, Würselen, und Herr Professor Dr. Latus. – Ist Herr Professor Dr. Fliser zugeschaltet?

(Herr Prof. Dr. Latus: Herr Fliser ist nicht anwesend, den vertrete ich!)

– Wunderbar. – Weiter sind zugeschaltet Frau Professor Dr. Ständer, Herr Dr. von Kiedrowski, Herr Professor Dr. Augustin, Herr Dr. Klinge, Herr Dr. Zieschang, Herr Dykukha und Frau Nill von MSD, Frau Dr. Kurucz und Frau Dr. Atenhan von Sanofi und Herr Dr. Rasch vom vfa. – ist Jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf den Wirkstoff und auf die bemerkenswerten oder weniger bemerkenswerten Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und danach werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Bitte schön, Frau Dr. Tschiesner.

**Frau Dr. Tschiesner (Fresenius):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung zu vorgerückter Stunde am heutigen Tag und für Ihre einleitenden Worte. Wir freuen uns auf die Diskussion zum Arzneimittel Kapruvia mit dem Wirkstoff Difelikefalin.

Zu Beginn möchte ich mein heute mit mir anwesendes Team vorstellen: Herr Dr. Thomas Hardt leitet bei uns den Bereich Market Access. Frau Isabella Barck ist ebenfalls aus dem Bereich Market Access und hat federführend die Erstellung des Nutzendossiers betreut, und Herr Dr. Dmitry Zavlin ist verantwortlich für die medizinischen Fragestellungen. Mein Name ist Dr. Uta Tschiesner; ich bin die Medizinische Direktorin bei der Vifor Pharma Deutschland GmbH.

Im Folgenden möchte ich auf das Krankheitsbild und den Stellenwert von Difelikefalin im Anwendungsgebiet eingehen, dem mäßigen und schweren Pruritus bei schwer nierenkranken

Hämodialysepatienten, abgekürzt CKD-aP. Wir sind überzeugt, dass Difelikefalin in diesem seltenen, bislang mit wenigen effektiven Therapieoptionen ausgestatteten Krankheitsbild eine echte Innovation darstellt und den betroffenen Patienten einen maßgeblichen Mehrwert bietet. In diesem Kontext möchte ich auf zwei Kritikpunkte des IQWiG eingehen, erstens die Umsetzung der zVT und zweitens die Studiendauer.

Aber zunächst zum Krankheitsbild und dem Stellenwert im Anwendungsgebiet: Ein durch die chronische Nierenerkrankung bedingter Juckreiz ist eine stark belastende Begleiterkrankung bei Hämodialysepatienten. Noch zusätzlich zur zugrunde liegenden Nierenfunktionsstörung und Dialyseabhängigkeit führt gerade der mittlere und schwere Juckreiz mit dem fortlaufenden Drang, sich zu kratzen, zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Insbesondere die Nächte sind beeinträchtigt durch monatelange Ein- und Durchschlafstörungen, die mit lähmender Tagesmüdigkeit und zum Teil depressiven Episoden einhergehen und tagtäglich den Alltag der Patienten belasten. In der Dialyse sind Schlafstörungen mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet.

Aufgrund des wiederholten Kratzens bilden sich sekundäre Hautläsionen mit Blutungen am ganzen Körper, die nicht nur schmerzhaft sind und das Risiko für Infektionen erhöhen, sondern auch mit Schamgefühl und Rückzug aus sozialen Kontakten das Leben der Betroffenen zusätzlich erschweren. Gerade diese Begleiterkrankung ist vergesellschaftet mit dem Verpassen von Dialysesitzungen und korreliert mit gehäuften Krankenhauseinweisungen.

Trotz des großen Leidensdrucks aufgrund der Erkrankung existierte bislang keine zugelassene Therapie. Die Evidenz für die in der Versorgungsrealität verwendeten Produkte ist stark eingeschränkt bis zum Teil sogar nur anekdotisch. Wir sehen hier unzureichende Wirksamkeitsnachweise und zum Teil belastende Nebenwirkungsspektren. Deshalb gab es bis vor wenigen Monaten keine einheitliche Therapieempfehlung für diese Patientengruppe. Mit Difelikefalin steht nun die erste zugelassene, wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung, welche die bestehende Versorgungslücke adressiert. Dies wird durch die Aktualisierung der S2k-Leitlinie der AWMF bestätigt, indem das Leitlinien-Update Difelikefalin als einzige Therapieoption der ersten Wahl im Anwendungsgebiet benennt.

Nun zur Einordnung der vorgelegten Evidenz in die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland: Im Rahmen von zwei RCT-Studien, KALM-1 und -2, deren Metaanalyse sowie einer 52-Wochen-Open-Label-Extentionsstudie zeigt Difelikefalin eine effektive und nachhaltige Verbesserung der Juckreizsymptomatik bei Patienten mit mäßigem und schwerem CKD-aP. Infolge der Verbesserung der Morbidität kann auch die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden. Die Verträglichkeit ist in allen vorgelegten Analysen gut.

Das IQWiG hat jedoch keinen Zusatznutzen abgeleitet, und zwar aus zwei methodischen Gründen. Erstens kritisiert das IQWiG, dass die Vorbehandlung in den Vergleichsarmen nicht der vom G-BA festgelegten zVT entspricht. Dazu möchte ich auf die eben beschriebene Versorgungssituation hinweisen, mit der wir es hier zu tun haben. Bei Abwesenheit von zugelassenen Therapieoptionen und einer sehr geringen Evidenzlage für die vorhandenen Off-Label-Therapien versuchen die behandelnden Ärzte eine bestmögliche patientenindividuelle Therapie auszuwählen. Diese Versorgungssituation bilden die vorgelegten Studien ab.

Dabei ist zu betonen, dass wir es hier mit chronischen Symptomen, mit jahrelang bestehenden Leidenswegen zu tun haben und die bislang angewendeten Therapieversuche in vielen Fällen nicht effektiv sind. Man muss davon ausgehen, dass die meisten Studienteilnehmer in den im Durchschnitt drei symptomatischen Jahren vor Beginn der Studie bereits frustrane Therapieversuche durchlaufen haben. Eine Nichtbehandlung in den letzten zwei Wochen vor Studieneinschluss im Vergleichsarm ist deshalb als patientenindividuelle Therapieentscheidung zu werten. Eine Nichtbehandlung bedeutet leider nicht, dass keine Therapie benötigt wurde, sondern vielmehr, dass die vorhandenen Off-Label-Optionen mittlerweile ausgereizt waren – das heißt; entweder unzureichend wirksam und/oder nebenwirkungsbehaftet – und anschließend wieder abgesetzt wurden. Deshalb sehen wir den

Vergleichsarm der Studien als geeignet, robuste Aussagen zum therapeutischen Mehrwert von Difelikefalin zu machen.

Zweitens kritisiert das IQWiG, dass die 12-wöchige Behandlungsdauer der randomisierten Studien für eine Nutzenbewertung zu kurz ist. Obwohl die Länge der Studie nicht die geforderte Dauer aufweist, so zeigt die im Dossier dargestellte und durchaus robuste Evidenz klar den Nutzen in einem Indikationsgebiet auf, für das es bislang keine effektiven Therapieoptionen gibt. Wie bei einer dringlichen Symptomatik wie beim Juckreiz gefordert, benennen die Patienten relevante Verbesserungen der Morbidität bereits ab dem ersten Messzeitpunkt nach einer Woche; und sie bleiben über den gesamten Studienverlauf bestehen. Zusätzlich bestätigen die Ergebnisse der 52-wöchigen Open-Label-Phase die Langzeitwirksamkeit und Verträglichkeit.

Für die Diskussion heute relevant ist auch, dass es in den Extensionsdaten keinen Hinweis auf ein mögliches Nachlassen der Wirkung bei Langzeitgaben gibt. Die gemessene juckreizabhängige Morbidität in der Extensionsstudie bleibt bei kontinuierlicher Gabe nach 12, nach 24, nach 36 und 52 Wochen mindestens konstant. Diese Ergebnisse wurden im Übrigen auch von der EMA gewürdigt und anerkannt.

Zusammenfassend: In Anbetracht der Schwere der Erkrankung, der bestehenden Versorgungslücke sowie der vorgelegten Evidenz stellt Difelikefalin eine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet dar. Dies wird dadurch bestätigt, dass dieser Wirkstoff als einziger in der kürzlich aktualisierten AWMF-Leitlinie als erste Wahl empfohlen wird.

Wir sind gespannt auf die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Tschiesner, für diese Einführung. Sie haben den Bogen und die Brücke zu der Versorgungsrealität geschlagen. Meine erste Frage richte ich deshalb anknüpfend an das, was Sie zum Schluss wiederholt haben, an die Kliniker. Sie sprachen von einer Versorgungslücke und von der kürzlich aktualisierten S2k-Leitlinie, in der ausgeführt werde, dass es eben außer dem jetzt zur Rede stehenden Wirkstoff zunächst einmal keine gleichwertige Therapieoption gäbe. Deshalb die Frage an die Kliniker: Welche Behandlungsoptionen stehen, seien sie zugelassen oder OLU, für Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus zur Verfügung? Das ist der erste Teil der Frage.

Zweiter Teil der Frage. Wie wird das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Hämodialysepatienten unter dem Wirkstoff eingeschätzt, und wie sehen Sie das Nebenwirkungsprofil hinsichtlich einerseits Somnolenz und andererseits hinsichtlich gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse? Da haben wir auch in der Dossierbewertung etwas gesehen. Ich frage danach, damit wir das, was Frau Tschiesner gesagt hat, vielleicht noch einmal ein bisschen aus Ihrer Sicht beleuchtet bekommen. Wer möchte da anfangen? – Bitte schön, Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Zur ersten Frage, betreffend die Verfügbarkeit zugelassener Therapieoptionen: Es ist tatsächlich so, dass Difelikefalin das erste zugelassene Arzneimittel für diese Indikation einer schwerwiegenden Erkrankung darstellt und dass wir damit eine Lücke füllen. Deswegen haben wir in der Leitlinie, die von mir und einigen weiteren geschrieben wurde, vor allem federführend von Frau Professor Ständer, die unter uns ist, diesen Punkt auch aufgegriffen und gewürdigt: nicht nur, dass diese Innovation in der Versorgung drin ist, sondern dass die Datenlage auch den Einsatz als First-line-Medikament rechtfertigt.

Sie haben aber auch gefragt, was bisher die Alternativen dazu waren. Das war in der Tat eine personalisierte, individuelle systemische und topische Therapie, in der topisch antipruriginöse, gegen Juckreiz wirkende Substanzen eingesetzt wurden, meistens aber mit unzureichender Wirkung, und systemisch bislang mit dem Gabapentin und Pregabalin zwei Wirkstoffe eingesetzt wurden, die im Übrigen auch Teil der patientenindividuellen Behandlung in der

Studie gewesen sind. Aber über diese hinaus haben wir jetzt erstmals tatsächlich eine mit Evidenz unterlegte wirksame Therapie.

Was die Verträglichkeit angeht, war die Studienlage in der Hinsicht unauffällig, dort, wo wir die Substanz eingesetzt haben, ebenfalls; aber ich würde dies mit Blick auf theoretische Risiken durchaus gleich noch einmal an die Nephrologen weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Danke schön, Herr Professor Augustin. – Jetzt haben wir Frau Professor Ständer. Sie kann uns noch etwas zur S2k sagen. – Frau Professor Ständer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Ständer (DDG):** Ganz herzlichen Dank; deshalb hatte ich mich auch gemeldet. Professor Augustin hat das schon sehr gut zusammengefasst.

Ich kann dem nur Folgendes hinzufügen: Wir hatten bis jetzt immer die gabapentinoide First-line. Viele von uns, insbesondere die Nephrologen, die an der Leitlinie beteiligt waren, hatten da natürlich auch Bauchschmerzen, gerade wenn eben nicht dialysiert wurde, sondern noch Restharnaktivität da war, wenn man die Nieren weiter geschädigt hat. Das können die Kliniker sicherlich besser sagen als ich.

Wir hatten dann – das sieht man auch in der Leitlinie – wirklich keine guten Alternativen. UV-Therapie wurde gemacht, aber auch immer mit dem Hinweis: Macht das nicht zu viel, nicht zu lang. Falls noch mal eine Transplantation erfolgen muss, haben wir das Problem, dass wir anschließend eine systemische Immunsuppression machen müssen, und das ist dann einfach auch mit einem höheren Risiko für Hautkrebsentstehung verbunden.

Es gibt viele weitere Dinge, die in der Leitlinie gesammelt wurden, wo die Evidenz und Expertenmeinung gesammelt worden ist. Mit Opioiden, Rezeptorantagonisten beispielsweise, ist es ganz klar Off-Label-Bereich, genau wie die Gabapentinoide, topisch, wie Professor Augustin sagte, aber auch eine Crux, topische Steroide oder Capsaicin. Also, es war ein Flickwerk. Wir sind eigentlich jetzt froh – deshalb haben wir das auch gewürdigt –, dass wir hier hochqualitative Studien haben, wo wir eine sehr gute Wirksamkeit belegt haben. Sie sehen, da ist ein Ansprechen, ein Responderkriterium definiert worden, Ansprechen von drei bis vier Punkten. Das ist für Patienten deutlich spürbar, geht also weit über die Minimal Clinical Important Difference hinaus, die bei zwei liegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Professor Latus, Stuttgart.

**Herr Prof. Dr. Latus (RBK):** Ich möchte es aus nephrologischer Sicht etwas beleuchten und noch mal ganz kurz damit anfangen, dass wir die Patienten dreimal in der Woche sehen und dieser Juckreiz so quälend ist, dass man zeitweise in der Visite eigentlich am liebsten daran vorbeigehen möchte, weil man bisher einfach keine wirkliche Therapieoption hatte. Wir haben dann die Dialyseeffektivität intensiviert. Da haben Patienten noch geschimpft, schlecht dialysiert zu sein und deswegen den Juckreiz zu haben. Mittlerweile weiß man auch: Das hat zum Beispiel mit dem Phosphat gar nicht so viel zu tun.

Dann haben wir angefangen. Da fragt man zehn Nephrologen: Fünf fangen mit Gabapentin an, die anderen fünf haben mit Pregabalin angefangen. Also, wir mussten irgendetwas machen, weil dieser Juckreiz so quälend war, dass die Patienten wirklich weder die Sportschau schauen noch nachts durchschlafen können, sodass wir jetzt mit diesem neuen Medikament behandeln. Ich habe einige Patienten auch in dem Early-Access-Programm begleitet. Sie mussten wir aufklären, natürlich auch über mögliche Nebenwirkungen, und sie haben gesagt: Es ist mir völlig egal, was das für Nebenwirkungen hat. So möchte ich nicht weiterleben, so geht das nicht. – Bei diesen Patienten haben wir erfolgreich mit Difelikefalin eine Therapie eingeleitet, und es hat auch gut funktioniert.

Das heißt, bisher ist es wirklich so gewesen, dass wir keine Option hatten. Diese S2k-Leitlinie gibt uns jetzt neue Hinweise, neue Möglichkeiten. Für uns in der Nephrologie – ich kann jetzt für mich sprechen –, für mein Zentrum ist das Therapie der Wahl bei Patienten mit Juckreiz,

weil es, wie gesagt, nicht nur Juckreiz ist, sondern wirklich ein Verlust an Lebensqualität bei dem wirklich schon kranken Kollektiv. Deswegen sind wir froh, dass wir da eine neue Therapie an der Hand haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. von Kiedrowski.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG):** Im Prinzip kann ich das nur bestätigen und möchte noch mal den Blickwinkel aus dem Bereich der Dermatologie, die ja eigentlich primär in dieses Krankheitsbild chronischer Nierensuffizienz und Hämodialyse gar nicht eingebunden ist, darstellen. Aber wenn es dann ganz schlecht läuft, haben wir diese Patienten dann eben wegen des Juckreizes und wegen der daraus resultierenden Hautläsionen auch in der Praxis. Deswegen kennen wir das Krankheitsbild.

Ich kann die Hilflosigkeit der Kollegen und Kolleginnen hier nur noch einmal darstellen. Das ist aus allen Daten gerade schon dargestellt worden. Es gibt im niedergelassenen Bereich dann auch kaum eine Chance, mit Off-label-Präparaten zu agieren. Die topische Steroidtherapie ist limitiert durch die Grunderkrankung der Patienten, die eben auch dreimal die Woche an der Hämodialyse sind. Unabhängig davon also ist eine UV-Therapie eine zusätzliche Belastung und in den Alltag dieser Patienten kaum zu integrieren. Die Gabe von Steroiden auf großen Flächen – das haben wir auch in anderen Krankheitsbildern in dieser Runde hier immer wieder diskutiert – hat weitere Nebenwirkungen und ist selbst bei stärksten Steroiden nicht so anhaltend, dass damit sowohl der Juckreiz generell oder aber auch die Hautläsionen zur Abheilung kommen. Es ist also auch aus der dermatologischen Perspektive ein ganz schreckliches Krankheitsbild sowohl für den Patienten als auch für die Therapeuten. Mit diesem Medikament gibt es jetzt eine Lösung, sozusagen auf dem Weg eines wirklich eleganten und evidenzbasierten Therapieprinzips auch von den ineffektiven Lokalthérapien wegzukommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich eine Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe noch mal eine Frage zu Pregabalin und Gabapentin, wozu Sie eben erwähnten, dass das eben auch durchgeführt wurde. Gab es dann unter diesen Therapien eine Linderung, oder war das einfach nur ein verzweifelter Versuch?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe eine Meldung von Herrn Professor Brandenburg. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dr. Brandenburg (RMK):** Vielen Dank, dass Sie mir das Wort erteilen. – Ich würde den Terminus „verzweifelter Versuch“ jetzt nicht unterschreiben; ich würde es vielleicht etwas eleganter als Trial and Error formulieren wollen. Wie wir auch in den beiden randomisierten kontrollierten Studien KALM gesehen haben, gibt es bei diesem sehr subjektiv empfundenen Problem des Juckreizes natürlich einen gewissen Effekt der Zuwendung und des ärztlichen Aktionismus, oder nennen wir es Placeboeffekt.

Aus klinischer Erfahrung kann ich dazu mitteilen, dass wir hier allerdings einen stark fluktuierenden und dann im Verlauf abnehmenden Effekt erlebt haben. Natürlich ist jegliche Form der Intervention ein, zwei, drei, vier Wochen lang gut hilfreich, zumindest leicht, diese Probleme zu verbessern, aber dann – so meine Erfahrung – ist unter egal welchem Therapeutikum der Effekt eigentlich wieder rückgängig gewesen, sodass wir hier durchaus noch mal auf den mehrwöchigen und zudem anhaltenden Erfolg von DFK [*Difelikefalin*] bei der Bewertung abzielen sollten. Egal, was Sie den Patienten anbieten: Kurzfristig wird es besser, dann kommen eventuell die Nebenwirkungen von Pregabalin/Gabapentin zum Tragen, oder es war tatsächlich so, dass die Wirksamkeit im Verlauf doch nachgelassen hat. Verzweifelter Aktionismus war es also nicht; aber es waren sehr viel Trial and Error und mehrfache Therapieversuche hintereinander.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt haben sich dazu noch Frau Professor Ständer und Herr Professor Augustin gemeldet. – Frau Ständer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Ständer (DDG):** Wir haben das auch vielfach bei den Patienten eingesetzt. Was wir beobachten konnten, war sozusagen, dass die Spitze vom Eisberg gebrochen war. Die Patienten haben auch ganz logisch berichtet, dass zum Beispiel das Brennen auf der Haut besser wurde, wenn solche neuropathischen Qualitäten da waren; das ist ja auch das Indikationsgebiet für die beiden Substanzen. Wir haben etwas Linderung gehabt, aber wir konnten die Therapie nicht absetzen. Wir waren limitiert in der Dosis, wir konnten sie nicht steigern, sodass der Pruritus komplett zum Sistieren kommt. Auch das war also nur ein Kompromiss und hat ein bisschen geholfen, und die Patienten haben eben auch Hoffnung geschöpft. Insofern hatten wir da sicherlich auch Placeboeffekte im Vergleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Zustimmung zu den beiden Vorrednern und dann aber auch noch der Hinweis, dass beide Substanzen, Pregabalin und Gabapentin, eben weit weniger spezifisch wirken. Sie werden von der Leitlinie bei sehr vielen verschiedenen Formen des Pruritus empfohlen, auch bei neuropathischem bzw. paraneoplastischem. Die Ansprechrate ist nach meiner Einschätzung deutlich geringer. Ein Teil spricht ganz gut an, ein Teil nur vorübergehend, aber eine so konsistent gute Wirksamkeit, wie wir es jetzt in der Studienlage für Difelikefalin gesehen haben, haben wir mit diesen Substanzen nicht erzielt, schon gar nicht eben beim nephrogenen Pruritus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, Nachfrage oder beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, ich habe noch eine weitere Frage. Ich habe noch mal nachgeschaut. Dem Modul des pharmazeutischen Unternehmers ist zu entnehmen, dass ungefähr 55 bis 60 Prozent keine Vortherapie gegen Juckreiz hatten. Wenn ich es richtig verstanden habe, sind das schwer betroffene Patienten, und es wurde letztendlich eigentlich nicht erlaubt, dass man dann eine Antijuckreiz-Therapie ansetzt. Würde man bei den Patienten, die wirklich so schwer betroffen sind, die bislang noch keine Vortherapie hatten, nicht dann irgendwann auch mal eine Therapie ansetzen, also vor diesem Medikament, was wir jetzt gerade betrachten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Zavlin.

**Herr Dr. Zavlin (Fresenius):** Sie haben zwei Punkte gebracht. Zum einen war dies, dass die Hälfte der Patienten in Vergleichsarm, also in der Placebogruppe, während der KALM-Studien nicht aktiv behandelt worden sind. Das ist natürlich richtig, nur muss man dazu sagen, wie es meine Kollegin Frau Dr. Tschiesner in der Einführung gesagt hat: Diese Patienten sind Dialysepatienten. Sie sind schon lange dialysepflichtig, sie haben schon viele Jahre einen chronischen Pruritus. Man kann sehr stark davon ausgehen, dass diese Patienten in der Vergangenheit schon viele Therapieversuche gemacht haben, vor allem mit Off-label-Präparaten. Diese haben vielleicht eine geringe Wirkung, diese haben vielleicht starke Nebenwirkungen, und viele dieser vergangenen Versuche wurden sicherlich auch wegen dieser fehlenden Wirkung oder starker Nebenwirkungen abgebrochen. Das heißt, in der Placebogruppe, nur weil aktuell in der Studie ein Patient nicht aktiv behandelt wird, heißt das nicht, dass vorher nicht viele Versuche stattgefunden haben. Das heißt, für uns ist es dennoch eine große Versorgungslücke, und für uns ist der Vergleichsarm deshalb immer noch ein guter Spiegel der Versorgungsrealität in der Praxis.

Zu Ihrem zweiten Punkt: Sie haben erwähnt, dass während der Studie keine Anpassung der Therapie möglich war. Dazu kann ich gerne zu Protokoll geben: 14 Tage vor Beginn der KALM-Studien war es den Ärzten durchaus erlaubt, für jeden Patienten in der Studie eine individuell angepasste Therapie auszusuchen. Danach wurde stark darauf geachtet, dass diese Therapie so fortgeführt wird. Die Sicherheit der Patienten ist aber dennoch das höchste Gut. Sollte es, warum auch immer, zu Nebenwirkungen dieser Begleitmedikamente gekommen sein, dann

war es den Ärzten natürlich erlaubt, diese Nebenmedikamente zu verringern oder abzusetzen. Das wurde dann während der Studie zu Protokoll genommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Brandenburg und Herr Augustin. – Herr Professor Brandenburg.

**Herr Prof. Dr. Dr. Brandenburg (RMK):** Ich stimme Ihnen zu, dass es uns Kliniker natürlich unter den Nägeln gekitzelt hat, irgendwas zu machen, und das ist in überdurchschnittlich vielen Fällen auch geschehen. Gleichwohl war der Blumenstrauß an Möglichkeiten ja sehr variabel und reicht, wie Professor Ständer eben schon angedeutet hat, von topischen Medikamenten über UV-Bestrahlung bis hin zu systemisch wirkenden Substanzen, ohne dass auch nur für eine einzige davon eine gut gemachte, randomisierte, kontrollierte, prospektive Studie vorlag, so dass man letzten Endes doch relativ nah am Aktionismus endet.

Ich kann mir vorstellen, dass für die zukünftige Behandlung für DFK [*Difelikefalin*] auch primär tatsächlich Patienten ausgesucht werden, die eine ähnliche Historie in der Realität hatten, wie Herr Zavlin sie gerade beschrieben hat, natürlich irgendeine Form der Vortherapie hatten, die dann wie so oft enttäuscht abgebrochen wird, und man dann auf das Medikament DFK [*Difelikefalin*] switcht.

Hinzu kommt natürlich erschwerend, dass man Patienten schon erstens eine fraglich wirksame und zweitens auch nicht zugelassene Therapie schmackhaft machen muss. Das ist für die Praktiker bei der Dialyse durchaus ein Hinderungsgrund, bestimmte Substanzen einzusetzen. Also, ich kann verstehen, dass diejenigen Patienten, die dann irgendwann mal Kandidaten für DFK [*Difelikefalin*] werden, keine gut dokumentierte, systematische, jahrelang laufende Vortherapie haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Ich glaube, dass die vorausgehenden Erklärungsversuche richtig sind. Entweder wurde bereits versucht, den Pruritus zu behandeln, oder es gab Nebenwirkungen oder andere Gründe, das nicht zu tun, vielleicht eine hohe Morbidität. Das entspricht auch dem Versorgungsdatenweg, die wir haben; denn Frau Professor Ständer und ich haben eine größere Studie gemacht, 14 Zentren, über 300 Patienten unter Hämodialyse in Deutschland. Dort hatten über 60 Prozent der Patienten einen quälenden Juckreiz, aber nicht mal die Hälfte war auf diesen eingestellt. Insofern ist das keine Besonderheit, wie wir sie hier in der Studienpopulation vorgefunden haben, und sind die Gründe wahrscheinlich vielfältig, aber eben nicht der Studie anzulasten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, noch mal zurück zu Ihrer Ausgangsfrage.

**Frau Bickel:** Nach wie vor ist es für mich nicht ganz klar, dass knapp 60 Prozent überhaupt keine Vortherapie hatten und dann aber eigentlich in der Studie auch nichts erlaubt war. Also, das entnehme ich diesem Modul. Das ist für mich jetzt nach wie vor nicht ganz klar. Emollienzen würde man ja vielleicht einsetzen. Möglicherweise ist Gabapentin oder Pregabalin nicht immer geeignet – das habe ich verstanden –, aber ganz nachvollziehen kann ich es nicht, dass knapp 60 Prozent keine Vortherapie hatten und dann aber gar nichts erlaubt war in der Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Tschiesner noch mal.

**Frau Dr. Tschiesner (Fresenius):** Ganz kurze Klärung nur noch zum Einschlusskriterium, bevor wir das Thema dann wahrscheinlich auch beenden können. „Keine Therapie“ heißt, zwei Wochen vor Einschluss in die Studie. Das sind nicht Aussagen über das, wie Herr Zavlin gerade dargestellt hat, was in den drei Jahren vorher war. Es geht wirklich nur darum: Hat dieser Patient zwei Wochen vor der Therapie möglicherweise keine Off-label-Therapien mehr bekommen? Für mich passt das ganz konsistent zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Kunz vom GKV-SV.

**Frau Dr. Kunz:** Meine Frage bezog sich erst einmal auf etwas ganz anderes. Aber jetzt haben sich hier so viele Sachen ergeben, dass ich noch einmal kurz nachfragen will. Zum einen haben in der Studie nur 1,3 Prozent Gabapentin oder Pregabalin erhalten. Das ist ja nun nicht sehr viel. Ich frage danach, weil Herr Augustin meinte, dass es in der Studie eingesetzt wurde. Ist das eine falsche Information, oder haben da mehr Patienten Gabapentin erhalten?

Die zweite Frage bezieht sich ebenfalls auf das, was jetzt gesagt wurde: Difelikefalin ist doch nicht erst nach Versagen anderer Therapien zugelassen? Das Anwendungsgebiet ist doch nicht nach Versagen. Ich verstehe jetzt nicht, warum in die Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die schon lange austerapiert waren. Nach Anwendungsgebiet kann es doch eingesetzt werden bei Diurese, unabhängig von der Vortherapie. Der eine Kliniker hatte auch gesagt, dass man erst andere Sachen probiert. Da wollte ich noch mal fragen: Wie ist denn der Stellenwert? Wird das erst später eingesetzt? – Die Fragen, die ich ursprünglich hatte, stelle ich vielleicht danach, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Fangen wir mit Herrn Zavlin an.

**Herr Dr. Zavlin (Fresenius):** Ich kann die Frage gerne übernehmen. – Ihre erste Frage war, wie oft Gabapentin in den KALM-Studien verwendet wurde. Ich habe die Zahl gerade nicht auf die Kommastelle genau im Kopf; das können wir bei Bedarf nachliefern. Diese KALM-Studien waren international, und es kann sein, dass in verschiedenen Ländern auch die Medikamente verschieden verschrieben und verordnet werden. – Verzeihung, was war Ihre zweite Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie hat darauf hingewiesen, dass es nicht zugelassen ist nach Versagen von anderen Wirkstoffen, sondern eigentlich auch add on hätte gegeben werden können, und gefragt, wieso das hier nicht abgebildet ist.

**Herr Dr. Zavlin (Fresenius):** Difelikefalin ist das erste Medikament, das in diesem Anwendungsgebiet zugelassen ist. Es hat auch für uns einen sehr relevanten Stellenwert, und ich denke, die S2k-Leitlinie spiegelt auch gut wider, dass es auf Position 1a gesetzt und empfohlen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Brandenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Brandenburg (RMK):** Ich greife den Punkt auf, der gerade angesprochen worden ist, die Frage einer seriellen Therapie, und ich erlaube mir, Herrn Professor Latus in Stuttgart einmal virtuell anzugucken, ob wir da einer Meinung sind. Wir würden natürlich die topische Therapie bei unseren Dialysepatienten immer als ersten Schritt anwenden. Daraus ist vielleicht das Wording entstanden: zunächst warten, ob etwas nicht funktioniert. Also, als Basistherapie werden Lokalmaßnahmen bei all unseren Patienten mit Juckreiz angewendet.

Außerdem habe ich mich vielleicht etwas missverständlich ausgedrückt. Ich sehe momentan keine Indikation mehr, dann erst nicht zugelassene systemische Therapeutika anzuwenden, um dann bei Therapieversagen auf DFK [*Difelikefalin*] zu switchen. Gleichwohl haben die Patienten durch die Lokalthherapie quasi zu 100 Prozent Prävalenz eine Basistherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe bei Herrn Professor Latus ein virtuelles Nicken gesehen. – War das so, Herr Latus, stimmen Sie dem zu, was Herr Brandenburg gesagt hat?

**Herr Prof. Dr. Latus (RBK):** Ich stimme Herrn Brandenburg voll und ganz zu. Für uns ist es auch so, wie gesagt, diese lokale Therapie; aber dann würde ich jetzt entsprechend der Leitlinie und den Erfahrungen mit DFK [*Difelikefalin*] beginnen.

Man muss zu Pregabalin und Gabapentin noch einmal ganz klar sagen: Die Wirkung oder Nichtwirkung ist das eine, aber die Nebenwirkungen sind das andere, gerade bei älteren Patienten, die wir oft haben, was Frakturrisiko angeht, Stürze angeht, was wirklich auch zentralnervöse Nebenwirkungen angeht. Die Medikamente sind ja nicht gut verträglich. Sie

helfen nicht nur oft nicht, sondern sie sind wirklich für Patienten oft auch gefährlich; das muss man auch einmal ganz klar sagen.

Was die Nebenwirkungen bei DFK [*Difelikefalin*] angeht, gibt es diesen Schwindel und auch den Durchfall; das habe ich selber auch schon erlebt. Ein Patient mit schwerer Durchfallsymptomatik hat gesagt: Gib es mir weiter, egal, lieber habe ich Durchfall, aber keinen Juckreiz mehr. – Das heißt, da gibt es natürlich auch Nebenwirkungen. Aber verglichen mit den anderen, die völlig unkontrollierbar und auch je nachdem, wie die Patienten ansprechen, völlig unterschiedlich sind, ist dies bei DFK [*Difelikefalin*] meiner Meinung nach ganz gut zu überblicken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Ständer.

**Frau Prof. Dr. Ständer (DDG):** Ich möchte noch einmal etwas Grundsätzliches sagen. Was sich jetzt hier vielleicht ein bisschen verwirrend anhört, ist es aber gar nicht.

Aus Patientensicht ist ja nicht ab Tag eins klar, ich habe einen chronischen Pruritus, sondern gerade bei Patienten, die unter Dialyse sind, kann das zwei bis drei Monate nach Dialysebeginn ganz harmlos beginnen. An einer Stelle kann es jucken, und das bleibt, das hört nicht auf. Die Patienten fragen dann oft zum Beispiel in der Apotheke und bekommen daraufhin Lokalthherapie und Antihistaminika. Das erklärt diese ganze komische und nicht geradlinige Therapiehistorie der Patienten, dass sie etwas haben, dass sie vielleicht auch dann wieder nichts haben oder das gar nicht als Medikament ansehen, weil sie es ja selber in der Apotheke gekauft haben: harnstoffhaltige Cremes, Antihistaminika.

Erst dann, wenn das über sechs Wochen besteht und schwerwiegend und belastend ist, ist es häufig so, dass die Patienten aus der Deckung kommen und das auch mal berichten. Wir sehen das nicht; das ist ja ein Symptom. Wir sehen das erst dann, wenn die Patienten schwere Kratzläsionen haben. Aber das setzt auch wieder eine gewisse Zeit voraus.

Diese Dynamik ist auch nicht gut abgebildet; da fehlen uns auch noch Register. Ebenfalls nicht gut abgebildet ist, ob es ein Up and Down der Pruritusintensitäten gibt. Wenn die Patienten schwer betroffen sind und nicht mehr schlafen können, dann ist das nicht mehr so. Aber wie das anfängt, das ist noch so ein bisschen im Dunkeln. Aber ab dem Moment, da es über sechs Wochen ist, da es schwer belastend ist, da eine hohe Intensität da ist, müsste dann eben behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bevor ich zurück an Frau Kunz gebe, bekommt noch Herr Dr. Zieschang von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft das Wort.

**Herr Dr. Zieschang (AkdÄ):** Mit den Ups and Downs kann ich Ihnen helfen. Die Dialysepatienten haben bei dem Juckreiz immer Ups and Downs. Oft ist es so, dass sie verschiedene Sachen versuchen, und es geht nichts; dann hören sie auf, zu versuchen, und sagen: „Da müssen wir uns halt auf den jetzigen Stand einigen“, und plötzlich ist der Juckreiz weg. Also, da gibt es alle möglichen Verläufe. Deswegen finde ich es auch bedauerlich, dass es nur einen kurzen Studienzeitraum gibt.

Das andere ist: Bei der Vergleichstherapie oder Grundtherapie, die da gemacht wurde, ist der geringe Anteil von Gabapentin trotzdem unverständlich, weil Antihistaminika angesetzt wurden, die eigentlich nachweisbar kaum oder gar keinen Effekt haben. Einen Effekt von gut 10 Prozent über Placebo halte ich nicht für einen solch durchschlagenden Effekt, als dass ich das als Standardtherapie haben wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr von Kiedrowski noch, dann wieder Frau Kunz.

**Herr Dr. von Kiedrowski (DDG):** Vielleicht aus meiner Sicht auch noch einmal ein ganz klein bisschen zu den jetzt hin und her kursierenden Vorthérapien. Ich glaube, wir müssen schon unterscheiden, dass natürlich jeder dieser Patienten, vielleicht sogar schon von seinen

Vorerkrankungen her, eine Basispflege braucht. Das kann man auch als Therapie bezeichnen, aber das wäre mal das, was auf jeden Fall passieren muss. Aber eine Basispflege ist aus meiner Sicht nicht schon zwingend eine Therapie. Auch das, was dazu im OTC-Bereich im Endeffekt verkäuflich ist, was auch teilweise in den Anamnesen, wie das gerade schon dargestellt wurde, nur passager aufgeführt wird, ist meiner Meinung nach bei diesem chronischen Pruritus noch nicht zwingend als Therapie anzusehen. Das fängt dann in der Lokalthherapie im mehr oder weniger Labelbereich bei den Steroiden an, mit und ohne Zusätze von Antibiotika durch die Kratzläsionen.

In der Niederlassung – das ist mir klar – werden keine Antihistaminika empfohlen, weil sie nachweislich unwirksam sind. Aber dort sind eben auch keine Therapieversuche mit den anderen beiden Medikamenten, Gabapentin oder so, möglich, weil das off label ist. Das ist dann vielleicht im Unterschied zu den universitären Zentren, die hier vertreten sind, eine ganz andere Situation. Eine systemische Therapie in dem Bereich fällt eigentlich bei uns weg. Wenn ich alle Daten gerade richtig gehört habe, dann ist es eben so, dass die Studiendaten die letzten 14 Tage vor Einschluss einbeziehen, nicht aber den gesamten Medikationsbereich im Verlauf der Erkrankung, die schon seit einigen Jahren bestanden hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kunz.

**Frau Dr. Kunz:** Ich möchte das noch einmal ganz kurz zusammenfassen. So wie ich das jetzt verstanden habe, unternehmen die Patienten vielleicht Selbstversuche, den Juckreiz schon zu therapieren, aber aus dem, was ich jetzt aus den Ausführungen mitgenommen habe, sind in die Studie nur oder hauptsächlich Patienten eingeschlossen worden, die schon sehr lange frustrane Erfahrung mit Vortherapien hatten. Daraus verstehe ich jetzt, dass nicht alle Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind, weil auch Patienten umfasst sind, die praktisch zum ersten Mal eine Therapie starten, und nicht nur Patienten, die schon lange Zeit mit anderen Arzneimitteln vortherapiert sind. Also hätten auch Patienten eingeschlossen werden können, die praktisch erst vor kurzer Zeit – sagen wir mal sechs Monate, wie die eine Kollegin gesagt hatte – mit der Dialyse begonnen haben, sodass theoretisch diese Patienten in der Studie nicht untersucht wurden. So habe ich das jetzt mitgenommen.

Ursprünglich hatte ich eine Frage zu den Antihistaminika, die Herr Zieschang jetzt auch noch einmal aufgeworfen hat. In der Studie wurden von den Patienten, die überhaupt therapiert wurden, was ja nur circa 50 Prozent waren, 80 Prozent mit sedierenden Antihistaminika therapiert. Da ist die Frage: Werden sedierende Antihistaminika überhaupt regelhaft in diesem Anwendungsgebiet eingesetzt, und wie ist der Stellenwert von Antihistaminika generell einzuschätzen, auch derjenige der nicht sedierenden? Herr Zieschang hatte ja schon darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit da gar nicht belegt ist, und ich glaube, die AkdÄ hat in der Stellungnahme auch darauf hingewiesen, dass das eigentlich nur in Einzelfällen von Relevanz ist. Könnte dazu bitte jemand noch einmal etwas ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zum ersten Teil zunächst einmal Herr Zavlin, also zu der Frage: Können hier Patienten, die im Prinzip nicht vorbehandelt sind, rein theoretisch in die Studie eingeschlossen sein? – Bitte schön, Herr Zavlin.

**Herr Dr. Zavlin (Fresenius):** Ich kann Ihnen gerne etwas zu den Einschlusskriterien der Studien sagen. Ein Einschlusskriterium war, dass wir Hämodialysepatienten haben, die schon chronisch an der Hämodialyse sind. Die Patienten müssen über 18 Jahre alt und einwilligungsfähig sein. Es spielte aber keine Rolle, ob sie bereits vortherapiert sind oder nicht. Wir gehen stark davon aus, dass in den vergangenen vielen Jahren der Hämodialyse die Ärzte oder auch die Patienten selbst bereits einige Versuche unternommen haben, die Juckreiz zu lindern. Wir haben das aber nicht dokumentiert. Ein Einschlusskriterium war Hämodialysepatienten über 18 Jahre und mit einem Pruritus von mindestens 4 Punkten auf dem WI-NRS.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweiter Teil?

**Herr Dr. Zavlin (Fresenius):** Zu den sedierenden Antihistaminika kann ich hinzufügen, dass wir aus den InGef-Daten wissen, dass diese tatsächlich in der klinischen Praxis häufig verschrieben werden. Das sind Werte von um die 30 Prozent der Patienten. Teilweise sind sie sedierend, teilweise sind sie nicht sedierend. Wir wissen aus der Literatur, die uns bekannt ist, dass keine Wirkung nachgewiesen ist, und wir wissen auch aus den S2k-Leitlinien, dass diese nicht empfohlen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Direkt dazu. Gerade eben hatte ich als letzte Patientin in der Sprechstunde eine mit einem schweren chronischen Pruritus, die mir sagte, das einzige, was ihr nachts zum Schlafen helfe, sei ein sedierendes Antihistaminikum. – Damit ist dann natürlich alle Theorie über den Haufen geworfen, wenn es Patienten gibt, die dieses Medikament möglicherweise nicht aufgrund des Mechanismus gegen die histaminerge Wirkung nehmen, sondern allein wegen der zentralnervösen Dämpfung und der Schlafverbesserung. Das könnte man vielleicht auch anders lösen, aber in der Tat ist es so, dass in der Versorgung jenseits von einer Studienlage sehr häufig so pragmatisch behandelt wird und damit die systemischen Antihistaminika auch vermutlich die am häufigsten eingesetzte Systemtherapiegruppe sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Augustin. – Frau Kunz, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Kunz:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Reuter, KBV.

**Frau Reuter:** Ich würde gerne noch einmal auf die Studiendauer zu sprechen kommen, und zwar richtet sich die Frage an die Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass Ihrer Ansicht nach hier 24 Wochen nicht notwendig wären. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen, wie Sie das einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das, Frau Ständer, Herr Augustin oder Herr von Kiedrowski?

(Frau Prof. Dr. Ständer: Das macht Herr Augustin!)

Die DDG war angesprochen. – Bitte schön, Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Wir alle sind natürlich der Meinung, dass eine langfristige komplette Datenlage zur Festigung der Evidenz immer das Beste ist. Aber es ist eine Abwägungssache zwischen zwei Dingen. Einmal geht es um die Ethik, zu wissen, dass bei einer solchen schwerwiegenden Erkrankung jeder kontrollierte Tag ein gewonnener Tag ist. Wir legen großen Wert auf diese Disease Control Days, und das begrenzt nach hinten hin natürlich die Vertretbarkeit eines Therapiearms, der schlechter ist als der andere. Das gilt für andere Indikationen genauso; wir schreiben es fast in jede Anhörung hinein, wenn kürzere Zeiträume zu bewerten sind.

Natürlich spielt daneben auch eine Abschätzung des weiteren Kurvenverlaufes eine Rolle, und wenn eine stabile Kurve mit einer deutlich erkennbaren Differenzierung zwischen zwei Therapiearmen gegeben ist, dann ist die Situation natürlich noch klarer. Dennoch wollen wir selbstverständlich für die Verträglichkeit und die Sicherheit auch Langzeitdaten haben. Dafür reichen dann aber auch Long Term Extensions im einfachsten Falle aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Reuter, ist das zufriedenstellend?

**Frau Reuter:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Preukschat und dann Frau Kunz. – Frau Preukschat? – Ich höre sie nicht, obwohl sie sich vor einer Minute gemeldet hat. – Dann Frau Kunz dazwischen.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe auch noch eine Frage zur Studiendauer. Ich glaube, Herr Zieschang hatte eben gesagt, dass der Pruritus auch zwischenzeitlich mal weggeht und von daher aus seiner Sicht die Studiendauer doch eher als zu kurz einzuschätzen ist. Vielleicht kann Herr Zieschang dazu noch mal ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Zieschang.

**Herr Dr. Zieschang (AkdÄ):** Es sind häufig die Patienten, die verschiedene Phasen haben; das geht mal besser und mal schlechter. Es ist in der Tat so, dass dann, wenn man die Patienten zwei, drei Jahre später noch mal befragt – dazu ist in Heidelberg eine Beobachtungsstudie gelaufen –, häufig dieselben Patienten wieder über Juckreiz klagen, die zwischendurch aber durchaus mal Monate haben, in denen es nicht so schlimm ist, oder in denen es sie nicht sehr beeinträchtigt, und dies, ohne dass man irgendetwas gemacht hat.

Wir haben das früher immer sehr auf UVB-Therapie geschoben, was oft monatelang Besserung gebracht hat. Aber das Problem ist: Da UVB-Therapie nicht bezahlt wird – das ist gar nicht so sehr die Angst vor den Nebenwirkungen –, bietet es kein Dermatologe mehr an. Ich wüsste jetzt hier im Umfeld niemanden mehr, zu dem ich einen Patienten schicken könnte. Gerade wegen dieses undulierenden Verlaufs, also dieses wechselhaften Verlaufs, ist es durchaus wichtig, dass man lange Beobachtungsdauern hat.

Und das Zweite ist: Wenn man sedierende Antihistaminika bei 30 bis 40 Prozent der Patienten benutzt, verstehe ich nicht, wieso Gabapentin dann ein so großes Problem ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Brandenburg hat sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Dr. Brandenburg (RMK):** Ich würde zwei, drei Aspekte der letzten Minuten gerne aufgreifen; Stichwort fluktuierender Verlauf.

Grundsätzlich stimme ich den bisherigen Kommentaren zu. Wir hatten aufgrund des Studiendesigns natürlich eine schön homogen ausgewählte Gruppe. Ob die Fluktuation im subjektiv empfundenen Juckreiz nun innerhalb dieser Population, wo ja mittels Juckreizskala ein bestimmter Schweregrad genau definiert worden ist, genauso ausgeprägt ist wie bei der gesamten Menge aller Juckreizpatienten, wage ich aus persönlicher Erfahrung heraus etwas anzuzweifeln.

Derjenige, der nur wenig oder geringen Juckreiz hat, also keine Indikation für DFK [*Difelikefalin*], ist durchaus ein Patient, der über Wochen und Monate keinen Juckreiz mehr schildert. Wer sich aber einmal auf diese Spanne moderat bis schwer hochgearbeitet hat, so möchte ich zumindest aus meiner klinischen Erfahrung schildern, bleibt eher da, und das geht nicht von alleine wieder weg.

Die Frage nach dem Einsatz von Medikamenten: Gabapentin oder Pregabalin sind nicht ohne. Das sind Medikamente, bei deren Gabe wir bei unseren hochbetagten älteren Patienten ganz außerhalb der Juckreizindikation bei Dialyse Nebenwirkungen sehen. Wir haben natürlich Manschetten an, sage ich ganz klar, eine nicht indizierte Substanz nach Trial-and-error-Modus bei Patienten einzusetzen, wofür wir keine Zulassung haben und wir Nebenwirkungen aus dem Bereich der Octogenarian Therapy nun zuhauf kennen.

Also, ich bin so ein bisschen unglücklich mit Formulierungen, dass uns zunächst ein gewisser Aktionismus zugeschrieben wird, wir hätten, müssten, könnten; es gibt de facto nichts, was a) wirkt, b) zugelassen ist und c) nebenwirkungsarm ist. Von daher greife ich diesen Strohhalm DFK [*Difelikefalin*] oder was auch sonst immer da wäre, was eine derartig gute Datenlage hat, doppelt gerne auf. Die Studiendauer – da wiederhole ich mich – erscheint mir suffizient, die Kaplan-Meier-Kurve geht konsistent weiter, ohne Zeichen, dass sie am Ende wieder

zusammenläuft. Insofern halte ich es für einen durchaus praxisrelevanten Zeitraum, was wir da überblicken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt sehe ich, dass Frau Preukschat wieder da ist. – Frau Preukschat, wir hatten Sie eben im Off gerufen; da war die Verbindung unterbrochen. Sie hatten sich um 17:30 Uhr gemeldet. Bitte schön. – Man hört Sie nicht, Frau Preukschat.

(Tonstörung)

– Scheint kaputt zu sein. Okay. Ist wichtig, Frau Preukschat, kommen Sie noch mal rein? – Okay, alles klar. – Weitere Fragen? – Frau Kunz noch mal. Und dann würde ich auch gern mal zum Ende kommen.

**Frau Dr. Kunz:** Wir hätten noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar wollten wir wissen, wie viele Patienten in der Studie vier Dialysebehandlungen in der Woche erhielten. Sie hatten gesagt, das seien nur Ausnahmefälle, und wir wollten jetzt mal konkret für die Studie fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen, wer macht das?

**Herr Dr. Hardt (Fresenius):** Konkret im Moment zur Studie können wir es nicht sagen. Dann wäre vielleicht die Frage an die Experten, wie viele Patienten einen solchen Dialysezyklus haben. Wir glauben aber, dass das in der Behandlungsrealität kaum eine Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, ich sehe Nicken. Also vier; eben wurde schon gesagt, zweimal sei relativ extrem und intensiv. Viermal Hämodialyse? Aber, wie gesagt, wir sind auf der Ebene der Mutmaßungen. Also, alle sagen, vier ist eigentlich zu viel. Es werden also wenige sein, es wird kaum vorkommen. Aber was sagt uns das? – Frau Kunz, was sagt uns das jetzt evidenzbasiert? Gar nichts!

**Frau Dr. Kunz:** Nein. Ich dachte nur, es gibt vielleicht die Information, wie viele Patienten in der Studie das erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wissen wir nicht.

**Frau Dr. Kunz:** Okay.

(Herr Dr. Hardt: Wir können einfach noch mal in die Studiendaten schauen, ob wir da etwas finden!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, es wäre gut, wenn Sie etwas finden würden. Also, ich sage mal, intuitiv müssten es eigentlich wenige sein. Aber wenn Sie die Zahl finden sollten, wäre es gut. – Okay.

Jetzt will ich keinen abwürgen. Das Problem ist auch nicht die fortgeschrittene Zeit, sondern die Kälte hier. – Keine Fragen mehr. Ich nehme an, Frau Tschiesner, Sie fassen zusammen. – Dann haben Sie das Wort, Frau Dr. Tschiesner.

**Frau Dr. Tschiesner (Fresenius):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken; und ich bin auch schnell.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Machen Sie, machen Sie! Kein Druck, kein Druck, sonst haben wir nachher einen Anfechtungsgrund. Ich habe Zeit.

**Frau Dr. Tschiesner (Fresenius):** Wir bedanken uns bei allen Beteiligten für die heutige wichtige und spannende Diskussion. Die angeregte Diskussion um den Juckreiz in der Dialyse und die große Präsenz von Experten aus verschiedenen Fachgesellschaften zeigt, dass dieses Therapiegebiet nicht nur komplex und besonders ist, sondern vor allem auch, dass eine klare Versorgungslücke besteht. Trotz der offensichtlichen Versorgungslücke existierten bei dieser seltenen Erkrankung bis dato keine zugelassenen Therapien. Aufgrund der inhaltlich

enttäuschenden Datenlage zu verfügbaren Off-label-Therapien gab es bislang keinen Standard.

Erstmalig steht nun in der AWMF-Leitlinie mit Difelikefalin eine zugelassene, wirksame und sichere Therapieoption als einzige erste Wahl im Anwendungsgebiet, welches die Versorgungslücke adressiert. Das haben wir ausführlich diskutiert. Auf Basis des robusten Studienprogramms sehen wir patientenrelevante Vorteile in Bezug auf Morbidität und Lebensqualität bei guter Verträglichkeit. Nach der heutigen Diskussion würden wir es begrüßen, wenn der G-BA Difelikefalin als relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet würdigt.

Ich bedanke mich für die Möglichkeit, dass wir heute hier sprechen durften, und wünsche allen einen erfreulichen Abend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die klinischen Experten, an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens und selbstverständlich an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das zu diskutieren und zu gewichten haben.

Damit ist diese Anhörung, die achte für den heutigen Tag, dann auch beendet. Ich unterbreche die Sitzung bis morgen Vormittag.

Schluss der Anhörung: 17:42 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-022 Difelikefalin**

Stand: April 2022

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Difelikefalin

[mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD)-assoziierter Pruritus]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe unter II.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

UVB-Therapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<b>Difelikefalin</b>	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: <b>„Difelikefalin ist angezeigt zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz (CKD)-assoziiertem Pruritus mäßiger bis schwerer Ausprägung bei erwachsenen Hämodialysepatienten.“</b>
Zur Behandlung des mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD)-assoziiertem Pruritus sind keine spezifischen Arzneimittel zugelassen.	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-022 (Difelikefalin)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 15. März 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	12
Referenzen .....	15

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Chronische Niereninsuffizienz (CKD)-assoziierter Pruritus mäßiger bis schwerer Ausprägung bei erwachsenen Hämodialysepatienten

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Pruritus bei Hämodialyse durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.02.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 363 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Hercz D et al., 2020 [1].**

Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease

#### **Fragestellung**

We aimed to determine: 1) the benefits and harms (both absolute and relative) of all topical and systemic interventions for the treatment of uraemic itch, either alone or in combination, when compared with placebo or standard care; and, 2) the dose strength or frequency, stage of kidney disease or method of dialysis used (where applicable) in cases where the effects of these interventions vary depending on co-interventions.

#### **Methodik**

##### Population:

- adults with CKD stages 4 or 5

##### Intervention:

- treatments (pharmacological, topical, exposure, dialysis modality) for CKD associated

##### Komparator:

- placebo or other established treatments

##### Endpunkte:

- Primary Outcomes
  - Post treatment itch
    - \*Measured by visual analogue scale (VAS), Duo score or any other validated score for itch
    - \*Other recognised numerical or categorical itch measurement scores.
- Secondary Outcomes
  - QoL as measured by any validated QoL scale
  - Death
  - Length of treatment in hospital or outpatient clinic
  - Length of time to itch relief
  - Adverse events
    - \*Sleep disturbances
    - \*Dermatological reactions
    - \*Other adverse effects (e.g. neurological, gastrointestinal).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register up to 17 December 2019 through contact with the Information Specialist using search terms relevant to this review. The Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register contains studies identified from several sources.
  - 1. Monthly searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

- 2. Weekly searches of MEDLINE OVID SP
- 3. Handsearching of kidney-related journals and the proceedings of major kidney conferences
- 4. Searching of the current year of EMBASE OVID SP
- 5. Weekly current awareness alerts for selected kidney and transplant journals
- 6. Searches of the International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal and ClinicalTrials.gov.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

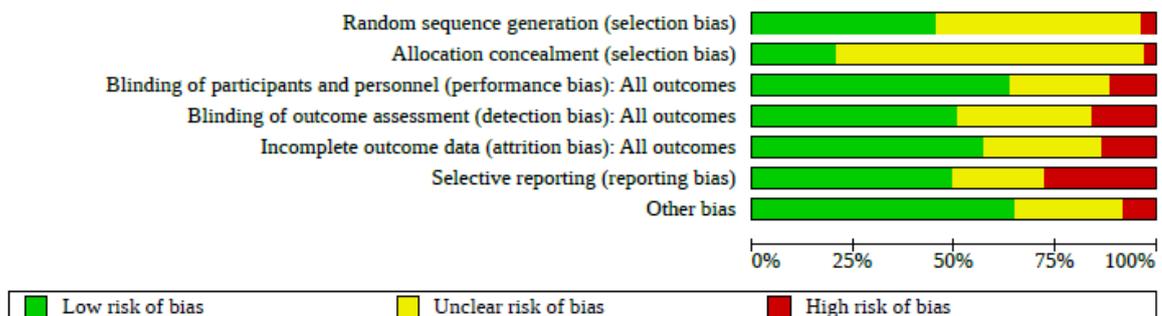
- Ninety-two studies (122 records) randomising 4466 participants
- Four studies (Blachley 1985; Gilchrest 1979; Ko 2011; Sherjeena 2017) compared UV-B radiation versus placebo (typically UV-A) exposure 3 times/week for the reduction of CKD-related uraemic pruritus. Due to the mechanism of the intervention there was often inherent difficulties in blinding the administrators and patients.

##### Charakteristika der Population:

- Keine Zusammenfassung verfügbar

##### Qualität der Studien:

**Figure 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.**



##### Studienergebnisse:

###### UV-B radiation

- UV-B radiation may make little or no difference to uraemic itch (Analysis 5.1.1 (4 studies, 86 participants): SMD -2.49, 95% CI -4.62 to -0.41; I<sup>2</sup> = 93%; low certainty evidence) compared to UV-A/placebo
- Chan 1995 reported a significant reduction in itch in the UV-B group but did not report the results of the placebo intervention.
- Common adverse effects across all studies included sunburn and tanning; these were also seen in the control UV exposures.

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Drugs that work like neurotransmitters (gabapentin and pregabalin) reduce itch in patients with CKD. Other intervention either do not work, do not work as well, or need further study to make a conclusion.

## 3.2 Systematische Reviews

Es wurde kein SR identifiziert.

## 3.3 Leitlinien

---

### Millington GWM et al., 2018 [2].

British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018.

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

...to provide up-to-date, evidence-based recommendations on the investigation and management of secondary pruritus without underlying skin disorder and generalized pruritus of unknown origin (GPUO) in adults (excluding children aged < 18 years).

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Einschluss Patienten unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (AGREE)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: geplant für 2023

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Embase databases up to November 2016

##### LoE/GoR

Levels of evidence

Level of evidence <sup>a</sup>	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a very low risk of bias

(continued)

1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytical studies (e.g. case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. <sup>3</sup>Studies with a level of evidence ‘–’ should not be used as a basis for making a recommendation.

#### Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, <i>or</i> A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, <i>or</i> Evidence drawn from a NICE technology appraisal
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+, <i>or</i> Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guidelines development group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

## Recommendations

- Uraemic pruritus

### Recommendations (investigation)

- Urea and electrolytes should form part of the investigation of GPUO (Strength of recommendation D; Level of evidence 3)

### Recommendations (treatment)

- Ensure adequate dialysis, normalize calcium–phosphate balance, control PTH to accepted levels, correct any anaemia with erythropoietin and use simple emollients (for xerosis) in patients with uraemic pruritus before using other treatment strategies (Strength of recommendation D; Level of evidence 3)
- No single topical or systemic treatment strategy is effective:
  - Consider capsaicin cream, topical calcipotriol or oral gabapentin (Strength of recommendation D; Level of evidence 3)
  - Sedative antihistamines long term may predispose to dementia and should be avoided, except in palliative care (Strength of recommendation B; Level of evidence 2++)
  - Cetirizine is not an effective antihistamine in uraemic pruritus (Strength of recommendation D; Level of evidence 3)
- Renal transplantation is the only definite treatment (Strength of recommendation D; Level of evidence 3)

### Evidenzbasis:

- (...) No single treatment has been shown overwhelmingly to be effective. Although the evidence is not compelling, it is common practice to ensure adequate dialysis, normalize calcium–phosphate balance, control PTH to accepted levels, correct any anaemia with erythropoietin and use emollients (for xerosis) before using other treatment strategies.
  - Topical capsaicin:
    - A randomized, double-blind crossover trial of 19 patients on haemodialysis with severe pruritus showed a statistically and clinically significant effect of capsaicin 0,025% cream applied four times daily for 4 weeks compared with placebo cream.
    - A double-blind crossover RCT with 34 patients on haemodialysis using capsaicin 0,03% cream four times a day for 4 weeks on itchy areas also showed a statistically significant improvement in pruritus scores (based on severity, distribution and sleep disorder).
    - A further open-label study of 22 patients on haemodialysis showed some improvement with topical capsaicin 0,025% cream for 6 weeks; however, 12 patients did not complete the trial, with eight citing unacceptable cutaneous ‘burning sensation’. A total of seven (out of nine) patients completing the trial showed improvement in symptoms.
- (...) In summary, there is evidence for a positive effect of capsaicin cream, although trial numbers have been small.

- Topical tacrolimus: (...) may be effective at controlling uraemic pruritus in individual cases. However, these observations are not confirmed in RCTs in uraemic pruritus.
  - Topical calcipotriol:
    - (...) has been shown to have antipruritic effects in renal itch, in an open-label, pilot study on 23 patients.
    - An RCT comparing topical cromolyn sodium (sodium cromoglicate) 4% with placebo showed that the former was effective at treating uraemic pruritus.
    - A double-blind crossover RCT of  $\gamma$ -linolenic acid in 14 patients on haemodialysis and three patients on peritoneal dialysis showed significant improvement of visual analogue rating in the treatment group (by approximately 50%).
  - Oral antihistamines may be effective in uraemic pruritus, but there are no RCTs.
  - Oral gabapentin:
    - A double-blind, placebo-controlled trial of 34 patients on haemodialysis with pruritus unresponsive to oral antihistamines received 400 mg gabapentin twice weekly after the haemodialysis session for 4 weeks. Note that these are low doses compared with the non-ESRD population. There was a significant improvement in the treatment group compared with placebo, with mild side-effects of drowsiness in the treatment group.
    - Gabapentin 300 mg given three times a week after dialysis sessions, with a crossover and washout period with placebo, reduced pruritus in 25 adult patients on haemodialysis.
    - Gabapentin has been shown in a small study (n = 14) to improve sleep and depression associated with pruritus in patients on dialysis.
    - A recent RCT suggested that the beneficial effect of gabapentin in treating pruritus in patients receiving haemodialysis was not significantly different from the effect of ketotifen.
  - Pregabalin: One RCT showed that another GABA analogue, pregabalin, may also be effective in uraemic pruritus at a dose of 75 mg twice daily orally.
  - Three 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists that have been tried in uraemic pruritus are ondansetron, granisetron and tropisetron. Initial case reports suggested that both ondansetron 8 mg daily orally and granisetron 1 mg daily orally were effective. However, a larger open study looking at the effects of ondansetron (8 mg daily orally) and tropisetron (5 mg daily orally) and an RCT looking at ondansetron do not support the use of these agents.
  - Naltrexone is an opioid antagonist used 50 mg daily orally, which has been used with mixed results in uraemic pruritus. ... Naltrexone is not a first-choice agent in treating uraemic pruritus.
  - Thalidomide has been trialed in 11 patients with severe uraemic pruritus with seven in a control arm. The treatment group received thalidomide 100 mg at night for 7 days followed by washout and crossover to placebo. The mean pruritus score was decreased by more than 50% in six of the 11 patients in the thalidomide group and in none of the placebo group. One limitation of this study was the fact that pruritus was scored on a scale of 1 to 3.
  - Mirtazapine 15–30 mg daily orally may have a role in managing cases of uraemic pruritus, through its antianxiety properties, as may sertraline 25–200 mg daily orally, as shown in a large case series.
- (...) In summary, urea and electrolytes should form part of the investigation of GPWOR. There is some evidence to support treatment of uraemic pruritus with a variety of topical and oral agents. Uraemic pruritus is associated with increased mortality, and renal transplantation is the only definitive treatment for this condition.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2022)  
am 10.02.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Pruritus] explode all trees
2	(prurit* OR itch*):ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.02.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	pruritus[MeSH Terms]
2	prurit*[Title/Abstract] OR itch*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	"Kidney Diseases"[Mesh:NoExp]
5	renal insufficiency[MeSH Terms]
6	renal replacement therapy[MeSH Terms]
7	uremia[MeSH Terms]
8	renal*[Title/Abstract] OR nephrol*[Title/Abstract] OR kidney*[Title/Abstract]
9	dialys*[Title/Abstract] OR hemodialys*[Title/Abstract] OR haemodialys*[Title/Abstract] OR hemofiltrat*[Title/Abstract] OR haemofiltrat*[Title/Abstract] OR hemodiafiltrat*[Title/Abstract] OR haemodiafiltrat*[Title/Abstract]
10	uremi*[Title/Abstract] OR uraemi*[Title/Abstract]
11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#3 AND #11
13	CKD-aP[Title/Abstract]
14	prurit*[Title] OR itch*[Title]
15	#12 OR #13 OR #14
16	(#15) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR

#	Suchfrage
	consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
17	(#16) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.02.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	pruritus[MeSH Terms]
2	prurit*[Title] OR itch*[Title]
3	renal dialysis[MeSH Terms]
4	(renal*[Title] OR nephrol*[Title] OR kidney*[Title]) AND replacement[Title]
5	dialys*[Title] OR hemodialys*[Title] OR haemodialys*[Title] OR hemofiltrat*[Title] OR haemofiltrat*[Title] OR hemodiafiltrat*[Title] OR haemodiafiltrat*[Title]

#	Suchfrage
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.02.2022**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Hercz D, Jiang SH, Webster AC.** Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(12):Cd011393. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011393.pub2>.
2. **Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, et al.** British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. Br J Dermatol 2018;178(1):34-60.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2022-B-022**

**Kontaktdaten**

***Deutsche Dermatologische Gesellschaft (in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie)***

Stand: 09.03.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist angezeigt zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz (CKD)-assoziiertem **Pruritus** mäßiger bis schwerer Ausprägung bei erwachsenen Hämodialysepatienten.

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Derzeit existieren keine zugelassenen Therapien zur Behandlung des CKD-assoziiertem Pruritus aller Formen inklusive des CKD-aP durch Hämodialyse. Der Behandlungsstandard der Therapie einer CKP-aP des Erwachsenen ergibt sich aus der AWMF S2k Leitlinie (013-048, update 2021). Die Empfehlungen dort basieren auf (wenigen) randomisierten kontrollierten Studien und auf interdisziplinärer Expertenerfahrung. Dementsprechend wird eine systemische Therapie mit Gabapentinoiden, UVB-Phototherapie und Opioidmodulatoren empfohlen. Erfahrungen mit Nalfurafin, ein kappa-Opioidrezeptor-Inhibitor, der in Japan zur Behandlung des CKP-aP zugelassen ist, bestehen in Deutschland nicht.

Insgesamt ca. 57% bis 90% der Patienten haben Hauterscheinungen wie Kratzläsionen, Prurigo, Ekzeme oder trockene Haut in Assoziation mit dem CKD-aP (Hayani et al. 2016, Sommer et al. 2021). Die topische Therapie hat einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung dieser Symptome. Es werden Steroide, Calcineurininhibitoren und Capsaicin-haltige Creme zur topischen Therapie empfohlen. Die Therapie der dermatologischen Veränderungen ist nicht flächendeckend (Sommer 2021); die Selbstbehandlung überwiegt hier eine medizinisch gelenkte Therapie.

Auch die systemische Therapie des CKD-aP ist nicht flächendeckend, da nur bis zu 40% der Patienten eine medizinisch gelenkte Therapie angaben (Hayani et al. 2016). Die Versorgung der Patienten erfolgt interdisziplinär in Praxen und Kliniken für innere Medizin, Nephrologie und Dermatologie sowie in Expertenzentren für Pruritus.

Am häufigsten werden topische Kortikosteroide, Urea-haltige Hautlotionen/Cremes, systemische Antihistaminika, systemische Kortikosteroide, UV-Phototherapie und eingesetzt (Hayani et al 2016).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Therapie des CKD-assoziierten Pruritus, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Die Behandlung orientiert sich regelhaft an der Schwere der Erkrankung, Pruritusintensität, dermatologische Begleitsymptome, Alter, Komorbidität und Komedikation der Patienten sowie bereits eingesetzte und nicht ausreichend effiziente Vorthérapien. Es gibt keine Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der unterschiedlichen Ursachen des CKD-aP (Pruritus mit oder ohne Dialyse). Alle Formen des CKD-aP werden nicht in der Behandlungsstrategie unterschieden. Daher wird aus dem o.g. Therapien individuell ein Plan für die Patienten erstellt. Da die o.g. Therapien nicht zugelassen sind, bleiben viele Patienten trotz moderatem bis schweren Pruritus unbehandelt.

#### Kontaktdaten

**Deutsche Dermatologische Gesellschaft (in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie)**

Stand: 09.03.2022

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist angezeigt zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz (CKD)-assoziiertem **Pruritus** mäßiger bis schwerer Ausprägung bei erwachsenen Hämodialysepatienten.

#### Referenzen

Hayani K, Weiss M, Weisshaar E. Clinical findings and provision of care in haemodialysis patients with chronic itch: new results from the German Epidemiological Haemodialysis Itch Study. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 361–366.

Mettang M, Weisshaar E. Pruritus: control of itch in patients undergoing dialysis. *Skin Therapy Lett.* 2010 Feb;15(2):1-5

Plewig N, Ofenloch R, Mettang T, Weisshaar E. The course of chronic itch in hemodialysis patients: results of a 4-year follow-up study of GEHIS (German Epidemiological Hemodialysis Itch Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jul;33(7):1429-1435

Sommer R, Ständer S, Augustin M. Skin Lesions, Skin Care, and Characteristics of Pruritus in Patients Undergoing Haemodialysis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021 Sep 14

Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Bayer G, Kremer AE, Legat FJ, Maisel P, Mettang T, Metz M, Nast A, Niemeier V, Raap U, Schneider G, Ständer HF, Staubach P, Streit M, Weisshaar E. S2k Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pruritus - update - short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Aug;15(8):860-872.

Weisshaar E, Mattered U, Mettang T. How do nephrologists in haemodialysis units consider the symptom of itch? Results of a survey in Germany. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1328–1330.