

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff 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 austherapiert 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 Durchfallssymptomatik 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 Lokaltherapie 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 Vortherapien. 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 Lokaltherapie 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