

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Difelikefalin (Kapruvia<sup>®</sup>)*

Fresenius Medical Care Nephrologica  
Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845).....	12
Tabelle 1-8: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) .....	14
Tabelle 1-9: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Verträglichkeit (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) .....	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease)
CKD-aP	CKD-assoziiertes Pruritus
CMQ	Customized MedDRA Query
CR845	Synonym für Difelikefalin
DB	Doppelt-verblindete Studienphase (Double Blind)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HD	Hämodialyse
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ID	Identifikation
IPD	Individuelle Teilnehmerdaten (Individual Participant Data)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
µg	Mikrogramm
n	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
N	Anzahl der Studienteilnehmer
OL	Open Label Studienphase
PGIC	Patient Global Impression of Change
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAF-S	Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Phase (Safety Analysis Set - Short)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UVB	Ultraviolettstrahlung-B
VerfO	Verfahrensordnung
WI-NRS	Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Else-Kröner-Straße 1 61352 Bad Homburg vor der Höhe  Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH wird vertreten durch die:  Vifor Pharma Deutschland GmbH Baierbrunner Straße 29 81379 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
<b>Anschrift:</b>	100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris la Défense Cedex Frankreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Difelikefalin
<b>Handelsname:</b>	Kapruvia®
<b>ATC-Code:</b>	V03AX04
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	50152
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18098608
<b>ICD-10-GM-Code</b>	L28.0, L28.1, L28.2, L29.8, L29.9
<b>Alpha-ID</b>	L29.8: I131199 (Urämischer Pruritus)  Weitere Alpha-IDs, die für die Kodierung des CKD-aP verwendet werden: L28.0: I70098 L28.1: I6091 L28.2: I6096, I15100, I15098 L29.8: I6113, I6114, I12338, I12339, I12341, I86601 L29.9: I21800, I21798, I21806, I21797, I21804, I21805, I21802, I21801
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Kapruvia® ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert.	25.04.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene HD-Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	BSC <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie und der Schwere der Symptomatik benannt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und/oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in Frage kommen: Rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Lichttherapie sowie Gabapentin und Pregabalin. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH folgt der vom G-BA gesetzten zVT für das Anwendungsgebiet von Difelikefalin aus den in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 genannten Gründen nicht und benennt auf Basis der uneinheitlichen Empfehlungen aus den relevanten Leitlinien eine BSC als zVT.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Für die Behandlung des mäßigen bis schweren CKD-aP sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen (Kriterium 1). Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt nur eine UVB-Therapie infrage (Kriterium 2). Es liegen keine Beschlüsse, Bewertungen oder Empfehlungen des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet vor (Kriterium 3).

Die britische Leitlinie sowie die deutsche bzw. europäische S2k-Leitlinien weisen klare Abweichungen untereinander auf (Modul 3, Tabelle 3-2). Zusätzlich zu dem Fehlen eines nationalen und internationalen Konsens über die Therapieabfolge mit den jeweilig empfohlenen Präparaten, besteht zudem eine Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und dem Versorgungsalltag.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den CKD-aP werden in der deutschen S2k-Leitlinie eine Optimierung der Dialyse sowie die Einleitung einer symptomatischen Therapie mit topischen oder systemischen Arzneimitteln/Prozeduren empfohlen. Als Behandlungsoptionen bei CKD-aP werden chronologisch Difelikefalin, Gabapentin, Pregabalin, UVB-Lichttherapie, Naltrexon/Naloxon sowie topisches Capsaicin genannt.

Nicht-sedierende H1-Antihistaminika werden von den relevanten Leitlinien zur Behandlung des CKD-assoziierten Pruritus nicht genannt bzw. empfohlen. Entgegen den Leitlinien werden CKD-aP Patienten dennoch in der täglichen Praxis mit Antihistaminika behandelt, obwohl ihre Wirksamkeit nicht belegt ist und Antihistaminika bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zum Teil sogar kontraindiziert sind bzw. deren Einsatz mit Vorsicht erfolgen sollte.

In der Gesamtschau existiert keine zugelassene medikamentöse Therapieoption im Anwendungsgebiet von Difelikefalin. Darüber hinaus fehlt es an allgemein gültigen bzw. standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit CKD-aP mit mäßiger bis schwerer Ausprägung. Vielmehr wird darauf hingewiesen, dass das Therapieansprechen aufgrund der Komplexität der Ursachen sehr individuell erfolgen muss und häufig nicht vorhergesehen werden kann. In der Versorgung kommen hierbei auch Therapien ohne die entsprechenden Empfehlungen aus Leitlinien bzw. sogar entgegen den Empfehlungen aus Fachinformationen zum Einsatz. Somit wird deutlich, dass versucht wird aus den verfügbaren, jedoch teilweise nicht ausreichend wirksamen Therapieoptionen die bestmögliche Behandlung für den einzelnen Patienten auszuwählen, sodass die Symptome und Beschwerden des CKD-aP patientenindividuell bestmöglich gelindert werden können. Daher entspricht die Therapie-situation und damit die Grundlage der zVT-Setzung (Kriterium 4) einer bestmöglichen, patientenindividuell optimierten, unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC).

Aus den genannten Gründen interpretiert die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH nach Anwendung der in § 6 Abs. 3 Verfo gelisteten Kriterien zur Herleitung der zVT die vom G-BA gesetzte zVT für die Behandlung von moderatem bis schwerem CKD-aP bei erwachsenen Hämodialysepatienten als BSC.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der **medizinische Nutzen** von Difelikefalin wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD bei erwachsenen HD-Patienten von der EMA festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des **medizinischen Zusatznutzens** der Therapie mit Difelikefalin im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo (entsprechend einer BSC) vorwiegend auf Grundlage der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie deren IPD Meta-Analyse. Es werden Ergebnisse für Woche 12 dargestellt. Zur Beurteilung von Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Difelikefalin werden die Ergebnisse der einarmigen Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 für Woche 12 und 52 ergänzend dargestellt.

#### **Mortalität**

In den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) traten in beiden Behandlungsgruppen jeweils zwei UE auf, die zum Tod führten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Morbidität**

Tabelle 1-7: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzen-dimension Morbidität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Studie Behandlung	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>WI-NRS</b>					
<b>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um <math>\geq 3</math> Punkte</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	82 (43,4)	0,622 [0,468; 0,828]	<0,001	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Placebo	189	51 (27,0)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	237	95 (40,1)	0,814 [0,640; 1,035]	0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	77 (32,6)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	426	177 (41,5)	0,725 [0,604; 0,871]	<0,001	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Placebo	425	128 (30,1)			
<b>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um <math>\geq 4</math> Punkte</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	64 (33,9)	0,547 [0,382; 0,783]	<0,001	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Placebo	189	35 (18,5)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	237	72 (30,4)	0,725 [0,533; 0,987]	<b>0,039</b>	<b>Geringer Zusatznutzen</b>
Placebo	236	52 (22,0)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	426	136 (31,9)	0,641 [0,508; 0,810]	<0,001	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Placebo	425	87 (20,5)			
<b>Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	26 (13,8)	0,500 [0,265; 0,943]	<b>0,028</b>	<b>Geringer Zusatznutzen</b>
Placebo	189	13 (6,9)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	237	29 (12,2)	0,623 [0,356; 1,091]	0,094	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	18 (7,6)			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Behandlung	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	426	55 (12,9)	0,565 [0,371; 0,859]	<b>0,007</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Placebo	425	31 (7,3)			
<b>5-D-Pruritus Score</b>					
<b>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um <math>\geq 5</math> Punkte</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	81 (42,9)	0,926 [0,728; 1,178]	0,531	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	189	75 (39,7)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	237	102 (43,0)	0,886 [0,712; 1,103]	0,278	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	90 (38,1)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	426	183 (43,0)	0,904 [0,769; 1,063]	0,220	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	425	165 (38,8)			
<b>PGIC Fragebogen</b>					
<b>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	108 (57,1)	0,620 [0,494; 0,779]	<b>&lt;0,001</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Placebo	189	67 (35,4)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	237	114 (48,1)	0,810 [0,659; 0,997]	<b>0,046</b>	<b>Geringer Zusatznutzen</b>
Placebo	236	92 (39,0)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	426	222 (52,1)	0,718 [0,616; 0,837]	<b>&lt;0,001</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Placebo	425	159 (37,4)			
Ein $1/RR < 1$ zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an.					
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.					
b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.					
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das Ansprechen anhand der **WI-NRS** konnte für alle Schwellenwerte (Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscore um  $\geq 3$  Punkte bzw.  $\geq 4$  Punkte und vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Difelikefalin gegenüber Placebo in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 gezeigt werden. Dabei repräsentiert insbesondere die Analyse zum vollständigen Ansprechen eine Symptomfreiheit der Patienten.

In der Analyse zur Verbesserung des **5-D-Pruritus Gesamtscores** um  $\geq 5$  Punkte zeigte sich ein numerischer Vorteil für Difelikefalin. In den Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 zeigte sich außerdem, dass die Wirksamkeit der Therapie mit Difelikefalin über weitere 52 Behandlungswochen erhalten bleibt bzw. sich im Behandlungsverlauf auch noch weiter verbessert. Eine Toleranzentwicklung gegenüber Difelikefalin bei Langzeitanwendung kann somit ausgeschlossen werden.

In Bezug auf die Einschätzung des Behandlungserfolgs aus Patientensicht anhand des **PGIC** konnte für den Schwellenwert „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“ für Woche 12 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Difelikefalin gegenüber Placebo in der IPD Meta-Analyse gezeigt werden.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 1-8: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzen-dimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Studie Behandlung	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Skindex-10 Fragebogen</b>					
<b>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um <math>\geq 15</math> Punkte</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	84 (44,4)	0,822 [0,642; 1,052]	0,116	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	189	69 (36,5)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	237	107 (45,1)	0,770 [0,615; 0,963]	<b>0,021</b>	<b>Geringer Zusatznutzen</b>
Placebo	236	82 (34,7)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	426	191 (44,8)	0,792 [0,671; 0,935]	<b>0,006</b>	<b>Geringer Zusatznutzen</b>
Placebo	425	151 (35,5)			
Ein $1/RR < 1$ zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an.					
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anhand der klinisch relevanten Verbesserung des *Skindex-10 Gesamtscores* um  $\geq 15$  Punkte konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Difelikefalin gegenüber Placebo in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 gezeigt werden.

**Verträglichkeit**

Für die Gesamtraten der UE werden die Ergebnisse unabhängig von der statistischen Signifikanz präsentiert. Für UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT werden diejenigen Ergebnisse dargestellt, die in einer der beiden Einzelstudien KALM-1 (DB) oder KALM-2 (DB) oder in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 statistisch signifikante Unterschiede zeigten.

Tabelle 1-9: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzen-dimension Verträglichkeit (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Studie Behandlung	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Übersicht der UE</b>					
<b>UE (Gesamt)</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	130 (68,8)	1,105 [0,954; 1,280]	0,182	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	117 (62,2)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	160 (68,1)	1,108 [0,969; 1,267]	0,132	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	145 (61,4)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	290 (68,4)	0,903 [0,818; 0,997] <sup>b</sup>	<b>0,044</b>	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	262 (61,8)			
<b>SUE</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	49 (25,9)	1,189 [0,827; 1,708]	0,349	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	41 (21,8)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	58 (24,7)	1,142 [0,821; 1,589]	0,430	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	51 (21,6)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	107 (25,2)	1,163 [0,911; 1,484]	0,224	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	92 (21,7)			



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Behandlung	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Schwere UE</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	20 (10,6)	1,170 [0,633; 2,163]	0,616	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	17 (9,0)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	39 (16,6)	1,306 [0,841; 2,028]	0,234	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	30 (12,7)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	59 (13,9)	1,255 [0,877; 1,797]	0,213	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	47 (11,1)			
<b>Nicht schwere UE</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	128 (67,7)	1,127 [0,967; 1,312]	0,124	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	113 (60,1)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	158 (67,2)	1,133 [0,987; 1,301]	0,075	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	140 (59,3)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	286 (67,5)	0,885 [0,799; 0,980] <sup>b</sup>	<b>0,019</b>	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	253 (59,7)			
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	15 (7,9)	1,658 [0,744; 3,695]	0,211	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	9 (4,8)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	13 (5,5)	1,632 [0,689; 3,864]	0,261	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	8 (3,4)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	28 (6,6)	1,647 [0,915; 2,964]	0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	17 (4,0)			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Behandlung	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>UE, die zum Tod führten</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	2 (1,1)	0,995 [0,142; 6,988]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	2 (1,1)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	2 (0,9)	1,004 [0,143; 7,070]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	2 (0,8)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	4 (0,9)	1,000 [0,252; 3,972]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	4 (0,9)			
<b>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE mit <math>\geq 10</math> % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm<sup>c</sup></b>					
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
<b>Jegliche PT</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	13 (6,9)	0,431 [0,232; 0,800]	<b>0,006</b>	<b>Geringer Zusatznutzen</b>
Placebo	188	30 (16,0)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	51 (21,7)	1,164 [0,812; 1,669]	0,409	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	44 (18,6)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	64 (15,1)	0,865 [0,637; 1,175]	0,352	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	74 (17,5)			
<b>UE von besonderem Interesse<sup>c</sup></b>					
<b>Schwindelgefühl (Gesamtrate)</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	14 (7,4)	0,145 [0,033; 0,623] <sup>b</sup>	<b>0,002</b>	<b>Beträchtlicher Schaden</b>
Placebo	188	2 (1,1)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	13 (5,5)	1,004 [0,476; 2,120]	0,991	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	13 (5,5)			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie Behandlung	N <sup>a</sup>	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	27 (6,4)	1,800 [0,972; 3,335]	0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	15 (3,5)			
<b>Schwindelgefühl (nicht schwer)</b>					
<i>KALM-1 (DB)</i>					
CR845	189	13 (6,9)	0,155 [0,035; 0,676] <sup>b</sup>	<b>0,004</b>	<b>Beträchtlicher Schaden</b>
Placebo	188	2 (1,1)			
<i>KALM-2 (DB)</i>					
CR845	235	12 (5,1)	0,927 [0,432; 1,989]	0,846	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	13 (5,5)			
<i>IPD Meta-Analyse</i>					
CR845	424	25 (5,9)	1,667 [0,891; 3,116]	0,105	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	15 (3,5)			
Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an. Ein 1/RR < 1 zeigt einen Nachteil für Difelikefalin an.					
<p>a: Anzahl Patienten im SAF-S.</p> <p>b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.</p> <p>c: Es werden nur diejenigen UE dargestellt, bei denen in mindestens einer der beiden Studien oder in der IPD Meta-Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, über den ein Zusatznutzen bzw. Schaden ableitbar ist.</p> <p>Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Für die Auswertungen zu den **Gesamtraten der UE** lagen für Woche 12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Difelikefalin und der Therapie mit Placebo in der IPD Meta-Analyse vor. In den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) traten in beiden Behandlungsarmen insgesamt nur wenige SUE, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten, auf. In beiden Studien traten in beiden Behandlungsgruppen jeweils zwei UE auf, die zum Tod führten.

In der **Detaildarstellung der UE** konnte für die SOC „Verletzung, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ innerhalb der Studie KALM-1 (DB) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Difelikefalin gezeigt werden. Dieses Ergebnis konnte jedoch nicht durch die Studie KALM-2 (DB) und die IPD Meta-Analyse bestätigt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den **UE von besonderem Interesse** zeigte sich für Ereignisse der CMQ „Schwindelgefühl“ in der Studie KALM-1 (DB) für Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Dieses Ergebnis beruht fast ausschließlich auf nicht schweren Ereignissen, die gut zu behandeln waren. In der Studie KALM-2 (DB) sowie in der IPD Meta-Analyse wurde dieses Ergebnis nicht bestätigt.

Es zeigte sich zwischen den **Langzeitdaten zur Verträglichkeit** für Woche 52 und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12 in den Studien KALM-1 und KALM-2 nur jeweils ein geringer Anstieg der Häufigkeit von UE. Diese Anstiege in den Häufigkeiten können neben der verlängerten Exposition mit Difelikefalin auch damit zusammenhängen, dass durch die verlängerten Beobachtungszeiten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines UE in der multimorbiden Patientenpopulation steigt. Die Verträglichkeitsdaten für Woche 12 der Open Label Phasen waren mit denen der vergleichenden Studiendaten für Woche 12 vergleichbar, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das offene Studiendesign der Open Label Phasen keinen Einfluss auf die Berichterstattung von UE hatte. Auch die Ergebnisse der zusätzlichen Open Label Studie CLIN3101 bestätigten die Beobachtung aus den Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL). Insgesamt konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken einer Langzeitexposition mit Difelikefalin identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene HD-Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für beide Studien werden vergleichende Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten für Woche 12 dargestellt. Dies erfüllt die Mindestanforderungen des G-BA an die Studiendauer für chronische Erkrankungen (mindestens 24 Wochen) zwar nicht, jedoch kann für Morbiditätseindpunkte zur Juckreizsymptomatik eine kürzere Studiendauer bereits ausreichend sein, um schnell eintretende Verbesserungen unter der Therapie zu bewerten.

Zur Beurteilung von Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Difelikefalin werden die Ergebnisse der einarmigen Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 für Woche 12 und 52 ergänzend in Modul 4A dargestellt.

Für beide Studien liegt auf Einzelstudienbene eine hohe qualitative Aussagesicherheit vor, sodass aus der IPD Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) formal ein Beleg abgeleitet werden kann. Jedoch ist die Aussagesicherheit aufgrund der vergleichenden Studiendauer von < 24 Wochen eingeschränkt. Durch die Hinzunahme der einarmigen Open Label Studiendaten der Studien KALM-1 (OL), KALM-2 (OL) und CLIN3101 für Woche 52 können Unsicherheiten bezüglich der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit adressiert werden. Unter Berücksichtigung dieser Datengrundlage wird aus den Ergebnissen der IPD Meta-Analyse jeweils ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

Eine Behandlung mit Difelikefalin führt bei erwachsenen HD-Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer statistisch signifikanten und bedeutsamen Verbesserung der stark belastenden Juckreizsymptomatik der Patienten. Dabei resultiert die Behandlung mit Difelikefalin in einer maßgeblichen Reduktion der Juckreizintensität, bis hin zu einer vollständigen Symptomfreiheit. Somit ergibt sich unter Einbezug der Aussagesicherheit der vorgelegten Daten in der Nutzendimension Morbidität insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Eine Behandlung mit Difelikefalin führt darüber hinaus zu einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität von CKD-aP betroffenen Patienten. Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität kann ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Bei Difelikefalin handelt es sich insgesamt um eine Therapie mit einer guten Verträglichkeit. Lediglich auf Einzelstudienbene zeigten sich in der KALM-1 (DB) vereinzelt statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten und -ungunsten von Difelikefalin. Diese Effekte konnten durch die Studie KALM-2 (DB) und durch die IPD Meta-Analyse jedoch nicht bestätigt werden, sodass diese Befunde als nicht relevant eingestuft werden.

Zusammenfassend kann durch den Einsatz von Difelikefalin innerhalb weniger Wochen eine bedeutsame Verbesserung der Symptomlast und der Lebensqualität der Patienten bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit erreicht werden. Nicht vergleichende Studienergebnisse aus diversen Langzeitstudien zeigen, dass auch der langfristige Einsatz von Difelikefalin von bis zu über einem Jahr keine Sicherheitsrisiken birgt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit durch die kurzen, vergleichenden Studienphasen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) wird die Aussagesicherheit der IPD Meta-Analyse trotz eines gemäß IQWiG-Methodenpapiers 6.1 formal vorliegenden Belegs auf einen Hinweis herabgestuft. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens der vorgelegten Daten liegt für Difelikefalin zur Behandlung von erwachsenen HD-Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP in der Gesamtschau ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*** vor.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1) (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Eine häufige, schwerwiegende Begleiterkrankung der CKD ist der CKD-aP, der bei Patienten mit fortgeschrittener CKD und insbesondere bei CKD-Patienten unter HD auftritt. Dieser äußert sich durch einen quälenden Juckreiz und einem damit einhergehenden Drang zum Kratzen. In fortgeschrittenen Fällen kann dies zu Hautblutungen und der Bildung von Knötchen führen.

Patienten mit CKD-aP leiden unter einem intensiven Juckreiz, der häufig mehrmals täglich auftritt oder gar fortlaufend besteht. Insbesondere für die durchgehend betroffenen Patienten bedeutet der Juckreiz eine starke Qual und damit verbundene Einschränkung des Alltages. Häufig tritt der Juckreiz vermehrt in der Nacht auf, sodass die Patienten zusätzlich unter Schlafstörungen leiden. Um sich Linderung zu verschaffen, beginnen die Patienten die betroffenen Hautstellen zu kratzen. Aufgrund von wiederholtem bzw. andauerndem Kratzen bilden sich bei den Betroffenen sekundäre Hautläsionen. Diese sind nicht nur schmerzhaft, sondern erhöhen auch das Risiko für Infektionen und fördern das Entzündungsgeschehen in der Haut weiter.

Aufgrund ihrer Grunderkrankung und der Dialyseabhängigkeit haben Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bereits eine reduzierte Lebensqualität. Der CKD-aP stellt für die Patienten somit eine zusätzliche, sehr starke Belastung dar, die mit zunehmendem Juckreiz zu einer weiteren Verschlechterung der Lebensqualität führt. Die Beeinträchtigung durch den Pruritus zeigt sich u. a. in einer negativen Auswirkung auf das Sozial- und Berufsleben der Betroffenen, in einem gestörten Schlaf, Frustration, Stimmungsschwankungen und Depressionen.

Der hohe Leidensdruck der Patienten kann bei zunehmendem Juckreiz zu einer verminderten Einhaltung der Dialysebehandlung und zum Verpassen bzw. Verkürzen von Dialyseterminen führen, wodurch es zu einer Verlängerung der Intervalle zwischen den Dialysen und folglich zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, erhöhten Morbiditätsrisiken sowie Hospitalisierungen kommt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Mit Difelikefalin ist das erste Medikament innerhalb des Anwendungsgebiets CKD-aP in Deutschland zugelassen worden. Alle anderen medikamentösen Therapien zur Behandlung des CKD-aP werden Off-Label verabreicht. Zudem gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen zur Behandlung des CKD-aP in den nationalen und internationalen Pruritus-Leitlinien. Da es an qualitativ hochwertiger Evidenz mangelt, beruhen die meisten Empfehlungen für die Behandlung des CKD-aP auf Berichten und kleinen, teilweise unkontrollierten klinischen Studien mit einem hohen Risiko für Verzerrungen und Heterogenität. Darüber hinaus zeigte sich durch die verschiedenen vorgeschlagenen Behandlungen nur eine begrenzte Wirksamkeit in Bezug auf eine langfristige Linderung des Juckreizes bei CKD-aP-Patienten.

Die verfügbaren Leitlinien zur Behandlung von Pruritus geben keine klaren Therapieempfehlungen für CKD-aP, sondern verweisen lediglich auf einen patientenindividuellen Therapieplan. Aufgrund von bislang fehlenden kontrollierten Studiendaten werden CKD-aP-spezifische Therapien von den Leitlinien teils ohne starken Konsens der Gesellschaften empfohlen. Hierzu zählen die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin, die UVB-Lichttherapie, die Opioidrezeptor-Antagonisten Naltrexon und Naloxon sowie Capsaicin.

Durch das aus den Leitlinien ersichtliche Therapiechaos mit den verfügbaren, aber unzulänglich wirksamen Therapieoptionen kommt es zu jahrelangen Therapieversuchen mit den verschiedensten Therapiekombinationen. Dies führt wiederum zu einer abnehmenden Patienten-Compliance bei der CKD-aP-Therapie und im schlimmsten Fall zum Verpassen von Dialyseterminen. Es fehlte bisher entsprechend an verlässlichen und langanhaltend wirksamen Therapieoptionen, die spezifisch für die Behandlung des CKD-aP zugelassen sind.

Difelikefalin adressiert zielgerichtet den therapeutischen Bedarf der Patienten. Difelikefalin ermöglicht eine zuverlässige, schnelle und langanhaltende Reduktion des CKD-aP ohne schwerwiegende Nebenwirkungen und verbessert somit die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Entsprechend empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie Difelikefalin als Mittel der ersten Wahl für die Therapie erwachsener Hämodialysepatienten mit moderatem bis schwerem CKD-aP.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene HD-Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	3.541 - 21.760
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene HD-Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	Zielpopulation	Beträchtlich	3.541 - 21.760
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene HD-Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	7.058,22 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene HD-Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	BSC	Zielpopulation	patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation:

- Anwendung sollte nur in einem HD-Zentrum durch medizinisches Fachpersonal erfolgen, das Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen innerhalb des Anwendungsgebiets hat.
- Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung
  - Haltbarkeit 2 Jahre, keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
  - Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
- Verabreichung und Dosierung
  - 3x wöchentlich am Ende der HD-Behandlung beim Rückspülen oder nach dem Rückspülen als intravenöse Bolusinjektion in den venösen Zugang des extrakorporalen Kreislaufs
  - Die empfohlene Dosis Difelikefalin beträgt 0,5 µg/kg Trockengewicht, bei Patienten von  $\geq 195$  kg Trockengewicht 100 µg.
  - Wenn eine regelmäßig geplante HD-Behandlung versäumt wird, sollte Kapruvia® bei der nächsten HD-Behandlung mit der gleichen Dosis verabreicht werden.
  - Es sollten nicht mehr als vier Dosen pro Woche verabreicht werden.
  - Im Falle einer Überdosierung sollte eine angemessene medizinische Versorgung basierend auf dem klinischen Status des Patienten bereitgestellt werden, da eine dosisabhängige Erhöhung der Nebenwirkungen beobachtet wurde.
- Besondere Patientengruppen
  - Nicht abgeschlossene HD-Behandlung: Bei HD-Behandlungen kürzer als eine Stunde sollte die Verabreichung von Difelikefalin bis zur nächsten HD-Sitzung ausgesetzt werden.
  - Patienten mit Leberfunktionsstörung: Bei leichten oder mäßigen Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich, bei schweren Leberfunktionsstörungen wird die Anwendung nicht empfohlen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Ältere Patientenpopulation (≥ 65 Jahre): Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Kinder und Jugendliche: Es liegen keine Daten vor.
- Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung gelten für folgende Situationen:
  - Hyperkaliämie: In den klinischen Studien wurde bei den mit Difelikefalin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine höhere Inzidenz von Hyperkaliämie berichtet. Eine häufige Überwachung der Kaliumwerte wird empfohlen.
  - Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern: Bei mit Difelikefalin behandelten Patienten wurde im Vergleich zu Placebo ein geringfügiges numerisches Ungleichgewicht bei Ereignissen von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern beobachtet.
  - Patienten mit gestörter BHS: Es kann ein Risiko für den Eintritt von Difelikefalin in das ZNS bestehen, daher sollte Kapruvia<sup>®</sup> solchen Patienten mit Vorsicht verordnet werden, unter Berücksichtigung ihres individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und unter Beobachtung hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das ZNS.
  - Schwindelgefühl und Somnolenz: Bei mit Difelikefalin behandelten Patienten sind Schwindelgefühl und Somnolenz aufgetreten. Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Antihistaminika, Opioid-Analgetika oder anderen ZNS-Depressiva kann die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkungen erhöhen und sollte während der Behandlung mit Difelikefalin mit Vorsicht erfolgen.
  - Schwangerschaft: Eine Anwendung sollte vermieden werden.
  - Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Difelikefalin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll.
  - Fertilität: Es liegen keine Daten vor.
- Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
  - Kapruvia<sup>®</sup> hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollte zur Vorsicht geraten werden, bis die Auswirkung von Difelikefalin auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt ist.