Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Difelikefalin (Kapruvia®)

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Modul 3 A

Mäßiger bis schwerer Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 29.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 76
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 95

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: GFR-Stadien der chronischen Niereninsuffizienz 17
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Therapieempfehlungen zur Behandlung des CKD-aPs aus der deutschen S2k-Leitlinie und der britischen Leitlinie 27
Tabelle 3-3: Ein-Jahres-Prävalenz der CKD in Deutschland nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2020 37
Tabelle 3-4: Ein-Jahres-Inzidenz der CKD in Deutschland nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2020 39
Tabelle 3-5: Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der CKD in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2027 40
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 42
Tabelle 3-7 Herleitung der Zielpopulation im Jahr 2020 (InGef) 47
Tabelle 3-8: Anteil der Hämodialysepatienten mit moderatem bis schweren Pruritus in Deutschland (DOPPS) 50
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 52
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweck-mäßige Vergleichstherapie) 68
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweck-mäßige Vergleichstherapie) 69
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 70
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 72
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 73
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 74
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 75
Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr) 76
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 77
Tabelle 3-19: Gewichtsabhängige Dosierung von Difelikefalin 84
Tabelle 3-20: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung 90
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 94

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Typische Hautveränderungen bei Patienten mit CKD-aP 18
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung des Aufgriffs der CKD-Ein-Jahres-Prävalenz..... 35
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung des Aufgriffs der CKD-Inzidenz..... 36
Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation von Difelikefalin 45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Abs.	Absatz
AVP	Apothekenabgabepreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BAD	British Association of Dermatologists
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKD	Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CKD-aP	CKD-assoziierter Pruritus
COVID-19	Corona Virus Disease 19
CYP450	Cytochrome P450
DEGS1	Bundesweiten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008 - 2011
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
d. h.	Das heißt
DOPPS	Dialyse Outcomes and Practice Patterns Study
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminales Nierenversagen (end-stage renal disease)
et. al.	Et alii
etc.	Et cetera
GABA	γ-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Abkürzung	Bedeutung
GOP	Gebührenordnungsposition
HAP	Herstellerabgabepreis
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IL	Interleukin
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
KDOQI	Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative
KDQOL-SF	Kidney Disease Quality of Life Short Form
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Kt/V	Parameter für die Dialyseeffektivität
m^2	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MwSt.	Mehrwertsteuer
NCI	National Cancer Institute
NKF	National Kidney Foundation
Nr.	Nummer
NRS	Numerische Ratingskala
ODWG	Organ Dysfunction Working Group
OPS	Operation- und Prozedurenschlüssel
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCT	Randomized Controlled Trial

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA2	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2
TRPV1	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
u. a.	Und anderem
UVB	Ultraviolettstrahlung-B
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
VRS	Verbale Ratingskala
WHO	World Health Organization
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
WI-NRS	Worst Itching Intensity NRS
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Difelikefalin (Kapruvia®) ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease associated Pruritus, CKD-aP) bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert (1).

Für diese Patientenpopulation wird eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care, BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gewählt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat am 11.03.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-320) (2), ein weiteres am 13.04.2022 (Beratungsanforderung 2022-B-022) (3).

Der G-BA hat im Rahmen der Beratung eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik als zVT für erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP bestimmt. Dabei wurde spezifiziert, dass im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die folgenden topischen und/oder systemischen Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen können: Rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, Ultraviolettstrahlung B (UVB)-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin (2).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt den Ergebnissen der einzelnen Herleitungsschritte des G-BA zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4 gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) zu. Sie zieht jedoch insbesondere aufgrund der Aussagen in der herangezogenen Literatur zum allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse (Kriterium 4), die größtenteils auf Studien mit niedrigem Evidenzgrad basieren, eine andere Schlussfolgerung für die zVT als der G-BA. Im Folgenden wird dies näher erläutert:

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).

Im Rahmen der ersten Beratung hat der G-BA in der systematischen Literaturrecherche zur Bestimmung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Cochrane Review (4), drei systematische Reviews (5-7) sowie die deutsche S2k-Leitlinie und die britische Leitlinie zum chronischen Pruritus (8, 9) als relevante Publikationen identifiziert (10). Die deutsche S2k-Leitlinie wurde seither zweimal aktualisiert (Stand: 01.03.2022 und 05.07.2022) (11, 12). In der zweiten Evidenzrecherche wurde ein Cochrane Review (13) sowie die britische Leitlinie (8) identifiziert (14). Die deutsche S2k-Leitlinie wurde nicht identifiziert, da sie zum Zeitpunkt der Recherche älter als fünf Jahre war und die Aktualisierungen erst kurz darauf veröffentlicht wurden. Da diese jedoch für eine Einschätzung des aktuellen Stands der medizinischen Erkenntnisse von großer Relevanz ist, wird sie im Folgenden durch die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH herangezogen (12). Neben den durch den G-BA in seiner systematischen Literaturrecherche identifizierten Leitlinien bzw. deren Aktualisierungen (8, 9, 11, 12) wurden durch die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH eine weitere deutsche (15) und zwei internationale Leitlinien (16, 17) zur Therapie des chronischen Pruritus identifiziert, die auch Empfehlungen zur Behandlung des CKD-aP beinhalten.

Alle identifizierten systematischen Reviews haben gemein, dass die Autoren wiederholt auf die geringe bis moderate methodische Qualität der eingeschlossenen Studien hinweisen. So waren viele der eingeschlossenen Studien eher klein angelegte Case-Control- oder Kohorten-Studien, zu denen die methodischen Aspekte (z. B. zur Randomisierung) unklar blieben und/oder die eingeschlossenen Studienteilnehmer nicht verblindet waren. Dies führt insbesondere bei der Einschätzung des Pruritus, die subjektiv durch den Patienten erfolgte, zu einer hohen Verzerrung der Studienergebnisse (4-7). Die Autoren fordern daher groß angelegte, methodisch einwandfreie, doppelt-verblindete kontrollierte Studien, um den kausalen Therapieeffekt der Arzneimittel bewerten zu können.

Leitlinienübergreifend wird zur Behandlung des chronischen Pruritus ohne spezifische Ätiologie aufgrund der Diversität und Komplexität der möglichen zugrunde liegenden Ursachen und der unterschiedlichen Patientenkollektive ein individueller Therapieplan unter Berücksichtigung von Alter, bestehenden Erkrankungen und Medikationen, Schwere der Symptomatik, Dauer, Qualität oder Intensität des Pruritus, Einschränkungen der Lebensqualität sowie zu erwartenden Nebenwirkungen empfohlen (11, 12, 16).

Hierzu zählen Verhaltensanpassungen zur Vermeidung juckreizfördernder Trigger (z. B. zu starkes Abtrocknen mit einem rauen Handtuch, Hitze oder bestimmte Lebensmittel) sowie eine psychosomatische Intervention (z. B. Entspannungs- und kognitive Techniken) oder die Anwendung von rückfettenden und hydratisierenden Topika. Als initiale symptomatische Therapie kann der Einsatz von nicht-sedierenden Antihistaminika bei chronischem Pruritus ohne spezifische Ätiologie erwogen werden. Im Rahmen der Aktualisierung der S2k-Leitlinie wurde der Empfehlungsgrad für den Einsatz von nicht-sedierenden Antihistaminika bei chronischem Pruritus jedoch der wachsenden Evidenz folgend für Formen des chronischen Pruritus, die als Ursache fast ausschließlich einen nicht-histaminergen Pathomechanismus haben (Abschnitt 3.2.1), herabgestuft (9, 11, 12).

Bei Patienten im Anwendungsgebiet von Difelikefalin wurde eine nephrogene Ursache des Pruritus bereits im Rahmen der Diagnostik bestimmt. Entsprechend ist für sie eine ursächlich angepasste Therapie, zur Behandlung des CKD-aP, indiziert, die im Folgenden erläutert wird.

Für den CKD-aP werden in den Leitlinien zunächst eine Optimierung der Dialyse sowie die Einleitung einer symptomatischen Therapie mit topischen oder systemischen Arzneimitteln/Prozeduren empfohlen (8, 12, 16). Für Deutschland bzw. Europa werden die folgenden Behandlungsoptionen bei CKD-aP chronologisch genannt: Difelikefalin, Gabapentin, Pregabalin, UVB-Lichttherapie, Naltrexon/Naloxon sowie topisches Capsaicin. Seit einer neuen Version der deutschen S2k-Leitlinie im März 2022 wird Naltrexon/Naloxon an dritter Stelle im Therapieschema des nephrogenen Pruritus aufgeführt. Hingegen wird Nalfurafin nicht mehr als Therapieoption genannt, da es in Europa weder zugelassen noch verfügbar ist (9, 11, 12). Im Rahmen eines erneuten Updates der S2k-Leitlinie im Juli 2022 wurde Difelikefalin als erste Wahl für die Therapie erwachsener Hämodialysepatienten mit moderatem bis schwerem CKD-aP aufgenommen (12).

Nicht-sedierende H1-Antihistaminika, die der G-BA als Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als zVT nennt, werden von den relevanten Leitlinien, auch der aktualisierten deutschen S2K-Leitlinie zur Behandlung des CKD-assoziierten Pruritus, nicht genannt bzw. empfohlen (8, 12, 15, 16). In der Versorgung kann man den Einsatz von Antihistaminika bei CKD-aP Patienten beobachten, obwohl ihre Wirksamkeit nicht belegt ist (8, 12, 16, 18, 19). Darüber hinaus sind Antihistaminika bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zum Teil sogar kontraindiziert bzw. sollte deren Einsatz mit Vorsicht erfolgen (z. B. Cetirizin) (18, 20-22).

Die Empfehlungen der genannten Leitlinien weisen klare Abweichungen untereinander auf (Tabelle 3-2) (12, 15, 16). Beispielsweise empfiehlt die britische Leitlinie im Gegensatz zu der deutschen bzw. europäischen S2k-Leitlinie nur die UVB-Lichttherapie, topisches Capsaicin, topisches Calcipotriol sowie Gabapentin, und dies auch nur mit niedrigem Empfehlungsgrad (8). Mit Ausnahme der UVB-Lichttherapie (die arzneimittelrechtlich nicht zugelassen werden muss) hat keine der genannten, verschreibungspflichtigen Therapien eine Zulassung im Anwendungsgebiet (23-26). Die UVB-Lichttherapie ist jedoch sehr (zeit-)aufwendig und aufgrund des erhöhten Hautkrebsrisikos nicht für alle Patienten indiziert und wird auch nicht als Langzeittherapie empfohlen.

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 (18).

Des Weiteren weisen die Studien zur Wirksamkeit der empfohlenen Präparate zum einen widersprüchliche Ergebnisse auf und zum anderen limitieren Unterschiede in der Methodik, dem Stichprobenprobenumfang sowie der quantitativen und qualitativen Erhebung der Juckreizempfindung die Aussagekraft dieser Studien (8).

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 (12, 16) (Kriterium 4). Vielmehr wird darauf hingewiesen, dass das Therapieansprechen aufgrund der Komplexität der Ursachen sehr individuell erfolgen muss und häufig nicht vorhergesehen werden kann (17). In der Versorgung kommen hierbei auch Therapien ohne die entsprechenden Empfehlungen aus Leitlinien bzw. sogar entgegen den Empfehlungen aus Fachinformationen zum Einsatz (8, 12, 18). Somit wird deutlich, dass versucht wird aus den verfügbaren, jedoch 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 Therapiesituation 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 schweren CKD-aP bei erwachsenen Hämodialysepatienten als eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur Herleitung der zVT, die in ihrer Schlussfolgerung von der vom G-BA gesetzten zVT abweicht (Beratungsanforderungen 2019-B-320 (2) und 2022-B-022 (3)), wurden den Synopsen zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V (10, 14) und einer orientierenden Literaturrecherche entnommen. Für die Beschreibung der Indikation von Difelikefalin wurde die Fachinformation herangezogen (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung (Stand: 05/2022)"*. 2022.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-320 - Difelikefalin zur Behandlung des Pruritus"*. 2020.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-022 - Difelikefalin zur Behandlung des CKD-assoziierten Pruritus"*. 2022.

4. Siemens W, Xander C, Meerpohl JJ, Buroh S, Antes G, Schwarzer G, et al. *"Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients"*. Cochrane Database Systematic Review. 2016;11:CD008320.

5. Eusebio-Alpapara KMV, Castillo RL, Dofitas BL. *"Gabapentin for uremic pruritus: a systematic review of randomized controlled trials"*. International Journal of Dermatology. 2019;59 (4):412-422.

6. Lau T, Leung S, Lau W. *"Gabapentin for uremic pruritus in hemodialysis patients: a qualitative systematic review"*. Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2016;3:14.

7. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, Bohm C, Shaw J, et al. *"Treatment of Uremic Pruritus: A Systematic Review"*. American Journal of Kidney Diseases. 2017;70 (5):638-655.

8. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, et al. *"British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018"*. British Journal of Dermatology. 2018;178 (1):34-60.

9. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Bayer G, Kremer AE, Legat FJ, et al. *"S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (AWMF Register-Nr. 013-048, aktueller Stand 05/2016)"*. 2016.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (Vorgang: 2019-B-320 Difelikefalin)"*. 2020.

11. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. *"S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (AWMF Register-Nr. 013-048, 2021; Stand 01/03/2022)"*. 2022.

12. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. *"S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (AWMF Register-Nr. 013-048, 2021, Stand 05/07/2022)"*. 2022.

13. Hercz D, Jiang SH, Webster AC. *"Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease"*. Cochrane Database Systematic Review. 2020;12:CD011393.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (Vorgang: 2022-B-022 Difelikefalin)"*. 2022.

15. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). *"Leitlinie der DGP Sektion Pflege: Juckreiz"*. 2014.

16. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Gimenez-Arnau AM, et al. *"European S2k Guideline on Chronic Pruritus"*. Acta Dermato-Venereologica. 2019;99 (5):469-506.

17. BC Centre for Palliative Care. *"Pruritus - B.C. inter-professional palliative symptom management guidelines"*. 2017.

18. Lopes MB, Karaboyas A, Sukul N, Tsuruya K, Al Salmi I, Asgari E, et al. *"Utility of a Single Itch-Related Question and the Skindex-10 Questionnaire for Assessing Pruritus and Predicting Health-Related Quality of Life in Patients Receiving Hemodialysis"*. Kidney Medicine. 2022;4 (6):100476.

19. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. *"Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches"*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018;142 (5):1375-1390.

20. AbZ-Pharma GmbH. *"Fachinformation. Cetirizin AbZ 10 mg Filmtabletten (Stand: 11/2020)"*. 2020.

21. ratiopharm GmbH. *"Fachinformation. Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten (Stand: 03/2019)"*. 2019.

22. Dermapharm AG. *"Fachinformation. Desloraderm® 5 mg Filmtabletten (Stand: 02/2021)"*. 2021.

23. Viatris Pharma GmbH. *"Fachinformation. Neurontin® 100/300/400 mg Hartkapseln (Stand: 05/2022)"*. 2022.

24. Upjohn EESV. *"Fachinformation. Lyrica® Hartkapseln (Stand: 11/2021)"*. 2021.

25. LEO Pharma A/S. *"Fachinformation. Daivonex® 50 Mikrogramm/g Creme (Stand: 11/2017)"*. 2017.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Balneophototherapie. Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 21. Mai 2008)"*. 2008.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD) ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion einhergeht (1). Gemäß der Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative (KDOQI) der amerikanischen National Kidney Foundation (NKF) wird die CKD als über mehr als drei Monate anhaltende Nierenfunktionsstörung definiert. Diagnostiziert wird diese anhand struktureller (histologischer) Veränderungen, abnormaler Marker im Blut oder Urin oder pathologischer Bildgebung. Alternativ ist eine CKD durch eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von < 60 ml/min/1,73 m^2 mit oder ohne Nachweis einer Nierenfunktionsstörung diagnostizierbar (2). Hauptrisikofaktoren der CKD stellen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas dar (3, 4). Aktuellen Schätzungen zufolge leiden etwa 10 bis 13 % der erwachsenen Patienten in Deutschland an einer CKD (5). Obwohl nur ein geringer Anteil der CKD-Population dialysepflichtig ist, ist mit über 87.000 gesetzlich versicherten Patienten dennoch eine signifikante Anzahl an CKD-Patienten auf eine Dialyse als Nierenersatztherapie angewiesen (6). Als Folge einer steigenden Prävalenz der genannten Risikofaktoren der CKD, sowie einer alternden Bevölkerung, kommt der CKD eine wachsende klinische Bedeutung zu (7, 8).

Anhand der GFR wird die CKD in fünf Stadien eingeteilt (Tabelle 3-1). Während die Nierenfunktion in den Stadien 1 und 2 nur geringfügig beeinträchtigt ist und meist symptomlos verläuft, liegt in den Stadien 3 und 4 eine moderate bzw. schwere Einschränkung der Nierenfunktion vor. Mit höheren CKD-Stadien kommt es außerdem zu einer Zunahme von weiteren medizinischen Komplikationen (9). Typische Symptome sind hierbei Veränderungen der Mineralstoff- und Hormonspiegel im Blut. Außerdem leiden die Patienten zunehmend unter Bluthochdruck, Ermüdung und einer allgemeinen körperlichen sowie geistigen Leistungsminderung. Zudem treten verstärkt Zeichen von Überwässerung und Urämie wie Ödeme auf. Darüber hinaus sind Atemprobleme, Übelkeit und Erbrechen häufige Symptome (10). Schreitet die CKD bis zum terminalen Nierenversagen (end-stage renal disease (ESRD), Stadium 5) fort, kann es unbehandelt aufgrund von Urämie zu schweren Störungen des Nervensystems wie lebensgefährlichen Herzbeutelentzündungen, Krämpfen, Verwirrtheit, Wahrnehmungsstörungen und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma kommen (11).

Insgesamt ist die CKD mit einer ungünstigen Prognose, einer hohen Hospitalisierungsrate und einer verminderten Lebensqualität assoziiert (10).

Tabelle 3-1: GFR-Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Stadium	**GFR (ml/min/1,73 m²)**	**Nierenfunktion**
1	≥ 90	normal bis hoch
2	60-89	leicht erniedrigt
3	30-59	moderat erniedrigt
4	15-29	stark erniedrigt
5	< 15	terminale Niereninsuffizienz (ESRD)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: modifiziert nach (12)		

Bei einem terminalen Nierenversagen benötigen die Patienten zwingend eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation (12). Die Dialyse ersetzt die Nierenfunktion (1, 12) um harnpflichtige Substanzen wie z. B. Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin, sowie überschüssiges Volumen aus dem Körper zu entfernen und somit die fehlende Nierenfunktion zu ersetzen. Während der regelmäßigen Dialyse werden durch die Nephrologen ebenfalls die endokrinen Funktionen der Niere adressiert und dem Patienten fehlende Vitamine und Mineralien appliziert. Es wird prinzipiell zwischen zwei möglichen Dialysearten unterschieden: Hämodialyse und Peritonealdialyse. Bei der Hämodialyse wird das Blut außerhalb des Körpers über eine Kunststoffmembran („künstliche Niere“, Dialysator) gereinigt. Im Gegensatz dazu wird bei der Peritonealdialyse eine Dialyselösung über einen chirurgisch platzierten Katheter in die Bauchhöhle eingeführt und über diesen nach mehreren Stunden wieder abgelassen. Die Blutwäsche erfolgt innerhalb des Körpers über die Blutgefäße im Peritoneum (13).

Der chronische Niereninsuffizienz-assoziierte Pruritus

Eine häufige, schwerwiegende Begleiterkrankung der CKD ist der CKD-aP, der bei Patienten mit fortgeschrittener CKD und insbesondere bei CKD-Patienten unter Hämodialyse auftritt (14). 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, sogenannte Prurigo nodularis, führen (15, 16). Bei CKD- und Dialysepatienten ist der chronische Pruritus (anhaltender Juckreiz über mehr als sechs Wochen (17)) in der Regel urämischen Ursprungs, muss aber in der Diagnosestellung von anderen Ursachen differenziert werden. Diese können dermatologischen, neuropathischen oder psychogenen Ursprungs sein (18).

Eine groß angelegte, multinationale Querschnittsstudie an mehreren tausend Patienten zeigte, dass ca. 37 % der Patienten, die sich weltweit einer Hämodialyse unterziehen, unter moderatem bis schwerem CKD-aP leiden (19). Hierbei konnten länderspezifische Schwankungen beobachtet werden, deren Ursprung bisher ungeklärt ist (20, 21).

Geschlecht, Alter, Ethnizität, Dialysemethode oder die renale Grunderkrankung scheinen dabei keine Rolle zu spielen. Vielmehr scheinen Unterschiede in der Dialysequalität oder kulturelle Aspekte als Ursache für die beobachteten Schwankungen in Frage kommen (20-23). So gaben beispielsweise in Deutschland, wo die Dialyse landesweit unter hohen Qualitätsstandards durchgeführt wird (6), nur 27 % der Hämodialysepatienten an unter moderatem bis schwerem Pruritus zu leiden. Diese Zahl liegt deutlich unter dem oben genannten internationalen Durchschnitt von ca. 37 % (19).

Diagnose des CKD-aP

Bisher konnten keine Laborparameter (z. B. Marker im Blut) identifiziert werden, die eine objektive, eindeutige Diagnose des CKD-aP ermöglichen (17, 20, 24). Die Diagnosestellung erfolgt rein durch die Anamnese und körperliche Untersuchung durch den verantwortlichen Arzt.

In den meisten Fällen erfolgt zunächst eine Meldung des Patienten über anhaltenden Juckreiz bei seinem behandelnden Arzt bzw. muss der behandelnde Arzt oder Krankenpfleger explizit diese Symptomatik erfragen. Insbesondere Patienten sind häufig nicht über den Zusammenhang zwischen CKD/Hämodialyse und Pruritus aufgeklärt, sodass sie diese Symptomatik ohne konkrete Nachfrage ihrem Nephrologen gegenüber nicht erwähnen (20, 24). Stattdessen wird der Hausarzt oder ein Dermatologe mit der bestehenden Pruritussymptomatik aufgesucht, der in den meisten Fällen fachlich nicht mit dem Zusammenhang zwischen CKD und Pruritus vertraut ist. Dies führt auch dazu, dass dieser unbehandelt bleibt, obwohl die Lebensqualität massiv eingeschränkt ist (15, 20, 25). Interviews mit Patienten und medizinischem Personal zeigten darüber hinaus, dass die behandelnden Ärzte aufgrund der umfangreichen Krankheitsaspekte dialysepflichtiger Patienten nicht immer gezielt den Juckreiz bei ihren Patienten abfragen (24).

Bei schwerwiegender Ausprägung können die Zeichen eines anhaltenden Juckreizes jedoch auch klinisch sichtbar sein, z. B. als Kratzspuren, Blutungen, Narben oder offene Wunden an der Haut, sodass der Arzt diese während der körperlichen Untersuchung sofort feststellen kann. Die Spuren eines chronischen CKD-aP sind in Abbildung 3-1 dargestellt und betreffen insbesondere die Extremitäten und den Rücken (14).

Abbildung 3-1: Typische Hautveränderungen bei Patienten mit CKD-aP
a) Kratzspuren mit Exkoriationen an einem Unterschenkel. b) Hyperkeratotische Haut, teilweise mit Prurigo nodularis, auf einem Unterarm. c) Tiefe Narben und Prurigo nodularis an Schultern und Rücken. Quelle: modifiziert nach (14)

Wurde der Juckreiz in der Anamnese bzw. bei der körperlichen Untersuchung festgestellt, muss der behandelnde Arzt in einer Differentialdiagnose die Ätiologie des Pruritus bestimmen. Eine eindeutige Abgrenzung zwischen CKD-aP und anderen Pruritus-Formen ist jedoch in der Regel aufgrund des undifferenzierten Krankheitsbildes des CKD-aP schwierig. Da auch andere Grunderkrankungen oder nicht-renale Komorbiditäten ursächlich für den durch den Patienten wahrgenommenen Juckreiz sein können, müssen diese zunächst ausgeschlossen werden. Dazu gehören z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, hämatologische Erkrankungen, infektiöse Ätiologien oder dermatologische Erkrankungen (14, 26). Diese Grunderkrankungen können teilweise selbst mit einer Pruritussymptomatik einhergehen, sodass eine diagnostische Abgrenzung erschwert wird. Die klinische Manifestation (Lokalisation, Art des Juckreizes etc.) muss daher bei der Differentialdiagnose berücksichtigt werden (14, 27, 28).

Zusammengefasst hängt die Diagnostik des CKD-aP vor allem von dem Anamnesegespräch und der Differentialdiagnostik ab. Diese wird jedoch unter anderem durch Mindermeldung der Patienten sowie der multimorbiden Patientenpopulation erschwert. Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz des CKD-aP aufgrund der hohen Dunkelziffer wahrscheinlich unterschätzt wird. Dies führt im Umkehrschluss auch zu einer Unterversorgung der betroffenen Patienten (17, 20, 24).

Schweregradbestimmung des CKD-aP

Für die Bestimmung des Schweregrades eines diagnostizierten CKD-aP können verschiedene patientenberichtete Skalen oder Fragebögen (z. B. visuelle Analogskalen (VAS), numerische Ratingskalen (NRS) oder verbale Ratingskalen (VRS) eingesetzt werden. Die VAS und die Worst Itching Intensity NRS (WI-NRS) sind häufig verwendete Messinstrumente zur Schweregradbestimmung. Ihre Verwendung wird sowohl durch die deutsche als auch durch die europäische S2k-Leitlinie in der Indikation „Chronischer Pruritus“ für die Erfassung der subjektiven Pruritusintensität empfohlen. Durch die Festlegung von geeigneten Schwellenwerten kann der Juckreiz so in die Kategorien mild, moderat und schwer unterteilt werden. Eine einheitlich akzeptierte, objektivierbare Methode existiert jedoch nicht (17, 29, 30).

Ursachen des CKD-aP

Die Pathophysiologie des CKD-aP ist multifaktoriell und bisher nicht ausreichend aufgeklärt (29, 31). Allgemein wird jedoch angenommen, dass pruritogen wirkende Mediatoren (z. B. Histamine, Proteasen, Zytokine) durch Immunzellen, Neuronen oder Keratinozyten in der Haut freigesetzt werden und primäre afferente, sensorische Nervenfasern aktivieren, die den Reiz an sekundäre Neurone des Hinterhorns im Rückenmark weiterleiten. Dort wird der Reiz über Interneurone und spezifische Neurotransmitter moduliert und anschließend an den zerebralen Kortex weitergeleitet (29, 32). Im Folgenden werden die verschiedenen Hypothesen, die als Ursachen des CKD-aP angenommen werden, dargestellt.

Anhäufung urämischer Toxine

Als eine Ursache für die Entstehung des CKD-aP wird die Anhäufung von Toxinen bei dialysepflichtigen Patienten diskutiert. Hiernach agieren Toxine (z. B. urämische Toxine) in der Haut und im subkutanen Gewebe als pruritogene Stoffe (29). Diese Hypothese basiert auf frühen Beobachtungen, dass CKD-aP mit einer unzureichenden Dialysequalität und erhöhten Werten von Serumphosphat und -kalzium assoziiert sei (14, 29). Ein Zusammenhang zwischen einer Verbesserung des Pruritus und einer erhöhten Dialyseeffizienz konnte jedoch in folgenden Studien nicht bestätigt werden. Entsprechend führt eine weitere Optimierung der Dialysebedingungen und damit der Reduktion von urämischen Toxinen nur bei einem Teil der CKD-aP Patienten zu einer Linderung des Juckreizes (29).

Die Dialysequalität wird standardmäßig über den Parameter Kt/V bestimmt, wobei ein Schwellenwert von 1,2 überschritten werden sollte (33). Eine Analyse der Dialysequalität bei gesetzlich versicherten Patienten in Deutschland ergab eine mittlere Kt/V von 1,55 und eine geringe Streuung zwischen den Patienten der einzelnen Krankenversicherungen. In mehr als 99 % aller Dialyseeinrichtungen in Deutschland wurde durchschnittlich eine Kt/V von mindestens 1,2 erreicht (6). Obwohl bundesweit somit bereits eine sehr gute Dialysequalität besteht, leidet ein signifikanter Anteil der Hämodialysepatienten dennoch unter CKD-aP. Folglich kann die Anhäufung von urämischen Toxinen nur für einen geringen Teil der Patienten als Ursache für den CKD-aP in Betracht gezogen werden.

Urämische Neuropathie

Gemäß der Hypothese der urämischen Neuropathie sind veränderte, primäre afferente sensorische Neurone oder Interneurone ursächlich für den Pruritus. Aufgrund einer übermäßigen Aktivierung durch pruritogene Stoffe oder Pruritogen-unabhängig durch krankhafte Veränderungen dieser Neurone wird Juckreiz ausgelöst. Nahegelegt wird diese Annahme durch eine hohe Prävalenz peripherer, sensorischer Neuropathien bei Dialysepatienten (29).

Dysregulierte Immunantwort

Als Ursache von Juckreiz werden außerdem zwei Pathomechanismen diskutiert, die auf ein dysreguliertes Immunsystem zurückzuführen sind: Die Histaminhypothese und die systemische Mikroinflammation.

Histamine sind bereits seit vielen Jahren in unterschiedlichen Indikationen als Juckreizmediatoren beschrieben. Nach ihrer Ausschüttung durch Mastzellen binden sie unter anderem an H1-Rezeptoren, die sowohl auf sensorischen Nervenfasern sowie auf endothelialen Gefäßwänden exprimiert werden, und lösen Juckreiz aus (31, 34). H1-Rezeptor-Antagonisten werden entsprechend bereits seit langem erfolgreich zur Behandlung von akutem Histamin-induziertem Juckreiz eingesetzt (u. a. bei Allergien). Neben den H1-Rezeptoren werden zudem auch H4-Rezeptoren auf Mastzellen, eosinophilen Granulozyten und T-Lymphozyten durch die Bindung von Histamin aktiviert, sodass die Expression von pruritogen-wirkendem Interleukin (IL)-31 induziert wird (34). Übereinstimmend mit der Histaminhypothese wurden in Patienten mit Pruritus erhöhte Histaminspiegel beobachtet (29).

Dennoch schlägt die Behandlung von CKD-aP mit Antihistaminika vielfach fehl, sodass die Ansicht an Akzeptanz gewinnt, dass der CKD-aP weitestgehend Histamin-unabhängig sei (35) und nahelegt, dass andere Faktoren als die hier genannten Histamine bei der Entstehung des CKD-aP involviert sein müssen. Dies entspricht der Erwartung für eine chronische Form des Pruritus, die in der Regel nicht histaminerg ist, währen akute Formen des Pruritus für gewöhnlich histamininduziert sind (32).

Gemäß der Hypothese der systemischen Inflammation wird eine Zytokin-vermittelte Mikro-inflammation in der Haut als Ursache des Pruritus vermutet (36, 37). Die Beobachtung erhöhter Entzündungssmarker wie T-Helferzellen, C-reaktives Protein und der Interleukine IL-6 und IL-2 in Hämodialysepatienten stützt diese Hypothese (29). Außerdem können mehrere Faktoren die Entzündung bei Hämodialysepatienten verstärken, darunter oxidativer Stress, nicht biokompatible Dialysatoren, Infektionen der Gefäßzugänge und unzureichend sterile Dialysatoren (37).

Dysbalance des Opioidsystems

Ein weiterer essenzieller Pathomechanismus, der an der Entstehung des CKD-aP beteiligt ist, bezieht sich auf eine Dysbalance des Opioidsystems. Opioide (endogen oder exogen) interagieren generell mit drei Rezeptorarten, den μ-Opioidrezeptoren, den κ-Opioidrezeptoren und den δ-Opioidrezeptoren (38). Während die Aktivierung von μ-Opioidrezeptoren Juckreiz hervorruft, zeigen κ-Opioidrezeptor-Agonisten und μ-Opioidrezeptor-Antagonisten eine antipruritische Wirkung (18, 31). Neben der Juckreizempfindung wird auch die Schmerzwahrnehmung über das Opioidsystem reguliert. So kann durch den Einsatz schmerzstillender Opioide (μ-Opioidrezeptor-Agonisten) als klassische Nebenwirkung Juckreiz ausgelöst werden (29). Der Juckreiz beim CKD-aP resultiert entweder aus einer Überaktivierung von μ-Opioidrezeptoren oder aus einer übermäßigen Antagonisierung von κ-Opioidrezeptoren (29, 39). Die entsprechenden Opioidrezeptoren liegen hierbei zum einen im zentralen Nervensystem (ZNS) vor, aber insbesondere auch an peripheren Nervenfasern, an Immunzellen und an Keratinozyten in der Dermis und Epidermis (38). Die Weiterleitung pruritogener Signale aus der Peripherie erfolgt über sensorische Nervenfasern an κ-Opioidrezeptor-reiche Spinalganglien, das Rückenmark, den spinothalamischen Trakt und schließlich in diejenigen Hirnareale, in denen die sensorische Verarbeitung des Signals erfolgt (40). Eine Beteiligung des Opioidsystems an der Entstehung des CKD-aP wird durch klinische Studien mit κ-Opioidrezeptor-Agonisten gezeigt. So ist der antipruritisch wirkende κ-Opioidrezeptor-Agonist Nalfurafin bereits seit 2009 in Japan für die Behandlung von CKD-aP zugelassen, jedoch in der EU nicht verfügbar (38, 41). Auch die Zulassung von Difelikefalin am 25.04.2022 in Europa in der Indikation CKD-aP belegt die Beteiligung des Opioidsystems an der Entstehung des CKD-aP (42).

Die dargelegten pathophysiologischen Mechanismen des CKD-aP haben schwerwiegende klinische Folgen, die im nächsten Abschnitt erläutert werden.

Klinische Manifestation des CKD-aP

Patienten mit CKD-aP leiden unter einem intensiven Juckreiz, der häufig mehrmals täglich auftritt oder gar fortlaufend besteht (16, 36). Die Lokalisation, Dauer, Schwere und Wahrnehmung des Juckreizes sind patientenindividuell unterschiedlich. So tritt der CKD-aP etwa bei der Hälfte der Patienten lokal auf, vorwiegend am Rücken, im Gesicht und am Shunt-Arm. Bei der anderen Hälfte bestehen die Symptome am ganzen Integument (14). Die Empfindung des Juckreizes kann für einen Teil der Patienten nur eine sporadische Unannehmlichkeit darstellen, jedoch auch bis hin zu einer vollständigen Ruhelosigkeit führen (14). Insbesondere für die durchgehend betroffenen Patienten bedeutet der Juckreiz eine starke Qual und damit verbundene Einschränkung des Alltages. Bei etwa der Hälfte der Patienten kann der Juckreiz zu jeder Tages- und Nachtzeit einsetzen. Häufig tritt der Juckreiz jedoch vermehrt in der Nacht auf, sodass die Patienten zusätzlich unter Schlafstörungen leiden (20). Außerdem berichtet ein Viertel der Patienten, dass der stärkste Juckreiz während oder direkt nach der Dialysebehandlung auftritt (14).

Aufgrund des terminalen Nierenversagens kann sich ein chronischer CKD-aP entwickeln (43). Mit 84 % berichtet die Mehrheit aller CKD-aP Patienten von einem täglichen, dauerhaft anhaltenden Juckreiz, der bei 59 % der Patienten mehr als ein Jahr anhält (44). Dabei tragen Faktoren, die der Patient im Alltag nur schwer vermeiden kann (wie extreme Temperaturen, Stress, physische Aktivität und Duschen) zu einem stärkeren Juckreiz und einer damit einhergehenden Verschlechterung des CKD-aP bei (29, 45).

Um sich Linderung zu verschaffen, beginnen die Patienten die betroffenen Hautstellen zu kratzen. Durch die Verursachung von Schmerz reduziert starkes Kratzen kurzzeitig die Wahrnehmung des Juckreizes, welche Linderung vortäuscht. Dadurch fühlen sich die Patienten darin bestärkt weiter zu kratzen. Aufgrund des wiederholten bzw. andauernden Kratzen bilden sich bei den Betroffenen sekundären Hautläsionen, Hautabschürfungen, (sub)kutane Hautblutungen, Prurigo nodularis und letztendlich auch Narben (Abbildung 3-1) (14). Diese sind nicht nur schmerzhaft und unangenehm, sondern erhöhen auch das Risiko für Infektionen und fördern das Entzündungsgeschehen in der Haut weiter. Dieser durch den Patienten selbst hervorgerufene sogenannte „Juck-Kratz-Kreislauf“ verschlechtert die Symptomatik immer weiter (17).

CKD-aP Patienten haben wegen der genannten Kratzläsionen und offenen Wunden eine erhöhte Infektionsneigung, die oft in einer Antibiotikatherapie resultiert (46). Aufgrund der häufigen Krankenhausaufenthalte zur Dialyse oder zur Behandlung von Komorbiditäten besteht für CKD-aP Patienten zudem ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit (multi-)resistenten Bakterien, wie beispielsweise dem Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA). Diese Infektionen sind generell schwer zu behandeln und können einen schweren Krankheitsverlauf nehmen.

Bei CKD-aP Patienten wird die Behandlung solcher Infektionen zusätzlich dadurch erschwert, dass bestimmte Antibiotika (z. B. Vancomycin), welche gemäß S2k-Leitlinie im Fall einer MRSA Infektion eingesetzt werden sollen, nephrotoxisch sind und somit eine Behandlung bei nierengeschädigten Patienten mit erhöhter Vorsicht und einer genauen Dosierung erfolgen muss (47, 48). Insbesondere aufgrund von Infektionen kann somit bei CKD-aP Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachtet werden (19, 36).

Sowohl männliche als auch weibliche Hämodialysepatienten jeden Alters können von einem CKD-aP betroffen sein. Eine eindeutige Geschlechts- oder Altersspezifität besteht hierbei nicht (23, 35), doch sind CKD Patienten aufgrund der Grunderkrankung und Ätiologie eher eine ältere Population (49). Innerhalb der pädiatrischen Population unter Dialyse tritt der CKD-aP seltener auf (50, 51).

Auswirkungen des CKD-aP auf die Lebensqualität

In der Medizin ist in den letzten Jahren die Frage nach der Lebensqualität der Patienten in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Während moderne Dialysemethoden die Lebenserwartung von Nierenkranken haben ansteigen lassen, ist heutzutage auch die Zufriedenheit eines Patienten eine wichtige Säule der nephrologischen Therapie. Da eine bestmögliche Therapie der CKD durch eine Nierentransplantation für die meisten Patienten ausgeschlossen ist, steht für die Dialysepatienten und Nephrologen die Erhaltung der Lebensqualität und der Alltagsaktivitäten im Fokus (52). Außerdem kann so der Erfolg einer medizinischen Intervention subjektiv aus der Sicht der Patienten abseits von rigiden Laborwerten, radiologischen Befunden und Überlebenskurven erfasst werden (53).

Aufgrund ihrer Grunderkrankung und der Dialyseabhängigkeit haben Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bereits eine reduzierte Lebensqualität (54-56). 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 (19, 21, 46). In Deutschland fühlen sich 60 % der Hämodialysepatienten durch einen Pruritus beeinträchtigt und 27 % der Patienten fühlen sich sogar moderat bis stark durch einen Pruritus in ihrem Alltag beeinträchtigt (19).

Diese Beeinträchtigung durch den Pruritus zeigt sich u. a. in einer negativen Auswirkung auf das Sozial- und Berufsleben der Betroffenen. Sie schämen sich für ihr Kratzen und die sichtbaren Kratzspuren auf der Haut (20, 24, 44), wodurch insbesondere bei Frauen der Wunsch nach sozialer Interaktion abnimmt (57). Zudem führt der Juckreiz zu einer reduzierten Produktivität der Patienten im Berufsleben (20, 44). 45 % der Patienten, die sich durch den Juckreiz regelmäßig oder permanent beeinträchtig fühlen, geben an, dass durch den Juckreiz der Arbeitsalltag erschwert und auch die Zusammenarbeit mit anderen Menschen negativ beeinflusst wird (20).

Von CKD-aP betroffene Patienten leiden häufig unter einem gestörten Schlaf, Frustration, Stimmungsschwankungen und Depressionen (20, 21, 24, 58). Dabei nimmt mit zunehmendem Schweregrad des CKD-aP auch häufig die Schwere der Symptomatik zu (20, 44). Der durch den CKD-aP gestörte Schlaf äußert sich sowohl in einer reduzierten Schlafdauer als auch in reduzierter Schlafqualität (44).

Je stärker das Ausmaß des Juckreizes ist, desto schlechter ist nicht nur der Schlaf, sondern die Patienten haben auch generell ein höheres Risiko unter Schlafstörungen zu leiden (20, 36). So gab im Rahmen der Dialyse Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), einer multinationalen Studie mit mehreren tausend Patienten, etwa die Hälfte der moderat bis sehr stark durch den Juckreiz beeinträchtigten Patienten an, unter Schlafstörungen zu leiden. Der Anteil an Patienten mit Schlafstörungen stieg mit der Schwere der Symptomatik: Während dieser in der Gruppe der moderat durch den Juckreiz beeinträchtigten Patienten noch 46 % betrug, lag er bei stark bzw. sehr stark beeinträchtigten Patienten bei 57 % bzw. 66 % (14). Der schlechte Schlaf hat wiederum einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (21). Auch Depressionen wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus: Patienten mit Depressionen leiden an einem allgemeinen Gefühl der Traurigkeit, Wertlosigkeit und Hoffnungslosigkeit. Darüber hinaus äußern sich Depressionen auch durch Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisstörungen, Appetitlosigkeit und Schlafstörungen (44, 59).

Der hohe Leidensdruck der Patienten kann bei zunehmendem Juckreiz zu einer verminderten Einhaltung der Dialysebehandlung und zum Verpassen bzw. Verkürzen von Dialyseterminen führen (46), wodurch es zu einer Verlängerung der Intervalle zwischen den Dialysen und folglich zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, erhöhten Morbiditätsrisiken sowie Hospitalisierungen kommt (60-62). Insgesamt resultieren aus Arbeitsausfällen, zusätzlichen Hospitalisierungen und der Behandlungsbedürftigkeit von schweren Folgekomplikationen des CKD-aP (u. a. Depressionen und Infektionen) zusätzliche ökonomische Belastungen für das Gesundheits- und Sozialsystem.

Charakterisierung der Zielpopulation

Bei der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers handelt es sich um erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD (63). Die Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Leitlinienübergreifend wird zur Behandlung des chronischen Pruritus ohne spezifische Ätiologie aufgrund der Diversität und Komplexität der möglichen zugrunde liegenden Ursachen und der unterschiedlichen Patientenkollektive ein individueller Therapieplan unter Berücksichtigung von Alter, bestehenden Erkrankungen und Medikationen, Schwere der Symptomatik, Dauer, Qualität oder Intensität des Pruritus, Einschränkungen der Lebensqualität sowie zu erwartenden Nebenwirkungen empfohlen (17, 30). Hierzu zählen Verhaltens-anpassungen zur Vermeidung juckreizfördernder Trigger (z. B. zu starkes Abtrocknen mit einem rauen Handtuch, Hitze oder bestimmte Lebensmittel) sowie eine psychosomatische Intervention (z. B. Entspannungs- und kognitive Techniken) oder die Anwendung von rückfettenden und hydratisierenden Topika. Als initiale symptomatische Therapie kann der Einsatz von nicht-sedierenden Antihistaminika erwogen werden, sofern die Ursache des Pruritus nicht bekannt oder geklärt ist.

Bei Patienten im Anwendungsgebiet von Difelikefalin wurde allerdings eine nephrogene Ursache des Pruritus bereits im Rahmen der Diagnostik bestimmt. Entsprechend ist für sie eine ursächlich angepasste Therapie, zur Behandlung des CKD-aP, indiziert, die im Folgenden erläutert wird.

Zur Behandlung des CKD-aP wird in der klinischen Praxis zunächst eine Modifizierung und patientenindividuelle Optimierung der Dialyse empfohlen (45, 64). In Deutschland sind neben Difelikefalin keine medikamentösen Therapien für die Behandlung des CKD-aP zugelassen. Zudem sind keine Leitlinien spezifisch für die Behandlung des CKD-aP veröffentlicht. Es stehen lediglich nationale und internationale Leitlinien zur Behandlung von Pruritus im Allgemeinen zur Verfügung, jedoch sprechen diese keine einheitlichen Therapieempfehlungen spezifisch für den CKD-aP aus (17, 30, 64, 65). Da es bislang an qualitativ hochwertiger Evidenz mangelt, beruhten 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 (17). Darüber hinaus zeigte sich durch die verschiedenen vorgeschlagenen Behandlungen nur eine begrenzte Wirksamkeit in Bezug auf eine langfristige Linderung des Juckreizes bei Pruritispatienten unter Hämodialyse (66).

Aufgrund von bislang fehlenden kontrollierten Studiendaten werden CKD-aP spezifische Therapien von den Leitlinien, teils ohne starken Konsens der Gesellschaften empfohlen. Neben Difelikefalin zählen hierzu die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin, die UVB-Lichttherapie, die Opioidrezeptor-Antagonisten Naltrexon und Naloxon sowie Capsaicin (17, 30).

Die Leitlinie des britischen Verbands der Dermatologen (British Association of Dermatologists, BAD) empfiehlt hingegen nach einer Optimierung der Dialysebehandlung die Verwendung von topischem Capsaicin, topischem Calcipotriol, Gabapentin oder einer UVB-Lichttherapie, allerdings mit der Anmerkung, dass keine der Behandlungsoptionen einzeln wirksam ist (64). Auch gibt es international und national keinen Konsens über die Reihenfolge der Therapieabfolge mit den jeweilig empfohlenen Präparaten, dies obliegt der Einschätzung des Arztes. Diese Unübersichtlichkeit in der Therapielandschaft erschwert nicht nur die Behandlung der Patienten, sondern auch die klinische Forschung zum Management von CKD-aP.

Eine vollständige Symptomfreiheit kann nur durch eine Nierentransplantation als beste Langzeittherapie der Grunderkrankung CKD im Endstadium erreicht werden (64, 67).

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 mit den oben beschriebenen Konsequenzen. Es fehlt entsprechend an verlässlichen und langanhaltend wirksamen Therapieoptionen, die spezifisch für die Behandlung des CKD-aP zugelassen sind.

Im Folgenden werden die in Deutschland eingesetzten Therapien mit ihren Wirkmechanismen, klinischen Effekten und ihren Limitationen in ihren Grundzügen beschrieben. Dazu wird zunächst der Empfehlungsgrad und die Konsensstärke bzw. Evidenzstufe der deutschen S2k-Leitlinie sowie der britischen Leitlinie für die beschriebenen Therapieoptionen gelistet (Tabelle 3-2). Diese beiden Leitlinien wurden im Rahmen der ersten Evidenzrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den G-BA als relevante Leitlinien identifiziert (68). In der zweiten Evidenzrecherche wurde nur die britische Leitlinie identifiziert, da die deutsche S2k-Leitlinie zum Zeitpunkt der Recherche älter als fünf Jahre war und die Aktualisierung erst kurz darauf veröffentlicht wurde (69). Im Folgenden werden diese beiden Leitlinien besonders berücksichtigt. Hierbei ist anzumerken, dass sich die Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie mit denen in der europäischen Leitlinie zum chronischen Pruritus weitestgehend decken (17, 30).

Die Therapieempfehlungen in der deutschen S2k-Leitlinie (konsensbasierte Leitlinie) wurden auf einer strukturierten Konsensfindung durch ein repräsentatives Fachgremium erstellt. Dabei wurde der Empfehlungsgrad (starke Empfehlung, Empfehlung, schwache Empfehlung) und die Konsensstärke (starker Konsens (> 95 % Zustimmung), Konsens (> 75 % Zustimmung), mehrheitliche Zustimmung (> 50 % Zustimmung)) dargelegt (17). Die britische Leitlinie basiert auf einer systematischen Literaturrecherche, die durch ein repräsentatives Fachgremium aufgesetzt, durchgeführt und bewertet wurde, bevor es zu einer strukturierten Konsensfindung kam. Dieses Vorgehen entspricht der Erstellung einer S3-Leitlinie (evidenz- und konsensbasierte Leitlinie) gemäß Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Der Empfehlungsgrad (A bis D) und die Evidenzstufe (1 bis 4) sind abhängig von der Qualität der klinischen Evidenz (Tabelle 3-2) (64).

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Therapieempfehlungen zur Behandlung des CKD-aPs aus der deutschen S2k-Leitlinie und der britischen Leitlinie

	Deutsche S2k-Leitlinie		**Britische Leitlinie**	
Therapie	**Empfehlungsgrad[1]**	**Konsens[2]**	**Empfehlungsgrad[3]**	**Evidenz[4]**
Rückfettende und hydratisierende Basistherapie mit Cremes oder Salben	-	-	D	3
Antikonvulsiva				
Gabapentin	starke Empfehlung	Konsens	D	3
Pregabalin	starke Empfehlung	Konsens	-	-
UVB Lichttherapie	Empfehlung	Konsens	A	1
Opioidrezeptor-Antagonisten				
Naltrexon	keine Empfehlung	Konsens	-	-
Naloxon	keine Empfehlung	Konsens	-	-
Topisches Capsaicin	keine Empfehlung[a]	Starker Konsens	D	3
κ-Opioidrezeptor Agonisten[b]				
Difelikefalin	starke Empfehlung	Konsens	-	-

1: Empfehlungsgrad aus den Delphiverfahren: starke Empfehlung – Empfehlung – schwache Empfehlung
2: Konsensstärke aus den Delphiverfahren: starker Konsens (> 95 % Zustimmung), Konsens (> 75 % Zustimmung), mehrheitliche Zustimmung (> 50 % Zustimmung)
3: Skala: A (höchster Empfehlungsgrad), B, C, D (niedrigster Empfehlungsgrad)
4: Skala basierend auf der zugrunde liegenden klinischen Evidenz: 1 (Meta-Analysen, systematische Reviews, RCT), 2 (Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien), 3 (nicht-analytische Studien), 4 (Expertenmeinung, formaler Konsens)
a: Diese Empfehlung gilt nur bei lokalisiertem Pruritus; es erfolgt keine Bezugnahme auf den CKD-aP im Speziellen.
b: Vor Difelikefalin waren keine κ-Opioidrezeptor Agonisten in Europa zugelassen. Sie werden zudem nicht in den relevanten europäischen Leitlinien genannt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (17, 64)

Rückfettende und hydratisierende Basistherapie mit Cremes oder Salben

In der deutschen S2k-Leitlinie wird bei jedweder Form des chronischen Pruritus eine topische Therapie alleine oder in Kombination mit einer Systemtherapie und/oder UV-Lichttherapie empfohlen (starke Empfehlung, starker Konsens) (17). Gemäß der britischen Leitlinie kann bei CKD-aP eine Basistherapie mit rückfettenden Cremes oder Salben vor der Initiierung systemischer Therapien erwogen werden (Empfehlungsgrad D, Evidenzstufe 3) (64).

Im Rahmen der Behandlung des CKD-aP wird eine Basistherapie mit Cremes oder Salben zur Hydratisierung und Beruhigung der Haut eingesetzt (17, 30). Dabei handelt es sich häufig um individuelle Rezepturen, die in der Apotheke für den Patienten hergestellt werden. Durch die Verwendung von Cremes oder Salben kann eine kurzzeitige, juckreizstillende Wirkung erzielt werden. Jedoch ist eine regelmäßige Applikation mehrmals täglich erforderlich um den Effekt beizubehalten und erfordert oft die Behandlung großer Körperareale (45). Dies sind Faktoren, die das Risiko einer Non-Compliance in der topischen CKD-aP Therapie erhöhen können, wie es bereits in der Indikation Psoriasis gezeigt wurde (70).

Antihistaminika

Nicht-sedierende H1-Antihistaminika, werden von den relevanten Leitlinien, auch der aktualisierten deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung des CKD-assoziierten Pruritus, nicht genannt bzw. empfohlen (17, 30, 64, 65). Von der Verwendung sedierender Antihistaminika wird durch die britische Leitlinie aufgrund des erhöhten Demenzrisikos bei der Langzeitanwendung sogar explizit abgeraten (64). Da sedierende Antihistaminika somit nur für den Einsatz im palliativen Bereich vorbehalten sind, werden sie im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika (2. und 3. Generation) sind ursprünglich klassische Medikamente für die Therapie allergischer Symptome, zu denen auch der Juckreiz gehört (71). Für diese Antihistaminika besteht jedoch keine Zulassung in der Indikation CKD-aP (72-79). Bei CKD-aP konnte eine generelle Wirksamkeit von nicht-sedierenden H1-Antihistaminika nicht einheitlich in klinischen Studien bestätigt werden, was in Einklang mit der übereinstimmenden Meinung von Experten steht, dass die Entstehung des CKD-aP Histamin-unabhängig ist (35). Im Gegensatz zu einem akuten Pruritus, der für gewöhnlich histaminerg ist, handelt es sich beim chronischen Pruritus, einschließlich des CKD-aP, meistens um Histamin-unabhängige Formen des Pruritus (32). Somit besteht für die Behandlung des CKD-aP im Speziellen auch keine evidenzbasierte Therapieempfehlung durch die deutsche S2k-Leitlinie, die europäische S2k-Leitlinie oder die britische Leitlinie (17, 30, 64). Für die Behandlung von CKD-aP Patienten sind bestimmte Antihistaminika darüber hinaus auch nicht angezeigt (z. B. Cetirizin oder Levocetirizin), da sie bei terminaler Niereninsuffizienz bzw. dialysepflichtigen Patienten kontraindiziert sind (72, 79). Dennoch kann man in der Versorgung den Einsatz von Antihistaminika bei CKD-aP Patienten beobachten (80).

Antikonvulsiva

Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie wird der Einsatz von Gabapentin und Pregabalin als Off-Label Therapie bei CKD-aP empfohlen (starke Empfehlung, Konsens) (17, 81).

In der britischen Leitlinie wird keine Empfehlung für Pregabalin gegeben. Der Einsatz von Gabapentin kann hingegen erwogen werden (Empfehlungsgrad D, Evidenzstufe 3) (64).

Bei den oral einzunehmenden Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin handelt es sich um γ-Aminobuttersäure (GABA)-Analoga, die für die Behandlung von Epilepsie und neuropathischen Schmerzen zugelassen sind. Eine Zulassung für die Anwendungsgebiete Pruritus oder CKD-aP besteht hingegen nicht (82, 83). In kontrollierten klinischen Studien konnte ein antipruritischer Effekt von Gabapentin und Pregabalin gezeigt werden (84, 85), insbesondere bei Gabapentin setzt die Wirkung jedoch erst nach acht Wochen ein (17). Der hierbei zugrunde liegende Wirkmechanismus ist bisher nicht vollständig aufgeklärt, es wird allerdings angenommen, dass dieser möglicherweise auf einer Stabilisation von Nervenmembranen, einer Inhibition der Glutamatsynthese oder einer Verstärkung GABAerger inhibitorischer Mechanismen beruht (17, 86).

Erfolgt eine Anwendung von Gabapentin oder Pregabalin bei älteren und/oder chronisch niereninsuffizienten Patienten, sind eine Dosisreduktion und eine engmaschige Kontrolle notwendig, da die Ausscheidung über die Nieren erfolgt und nur wenige Studien zur Pharmakokinetik beider Wirkstoffe bei Hämodialysepatienten existieren (82, 83, 87-89). Aufgrund der beeinträchtigten Nierenfunktion kann es bei CKD-aP Patienten somit zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen kommen (88, 89). Sowohl Gabapentin als auch Pregabalin wirken im ZNS (82, 83). Eine langfristige Einnahme von Pregabalin kann dabei zu einer Abhängigkeit führen, bei der ein plötzliches Absetzen des Medikaments die typischen Entzugserscheinungen wie Unruhe, Schlaflosigkeit und Angstzustände auslöst (88). Für Gabapentin werden während der Einnahme anekdotenhaft Pruritus selbst oder Myopathien im Setting einer eingeschränkten Nierenfunktion als häufige Nebenwirkungen berichtet (82). Trotz dieser gravierenden Nebenwirkungen werden beide Wirkstoffe für die Behandlung des CKD-aP als symptomatisch ursächlich angepasste Therapiemaßnahmen in den Leitlinien genannt, jedoch insbesondere für Pregabalin ohne einheitliche Empfehlung zur Dosierung (17, 30, 64).

UVB-Lichttherapie

Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie kann die UVB-Lichttherapie bei chronischem Pruritus bei ausgewählten inneren Erkrankungen (darunter chronische Nierenerkrankungen) erwogen werden (Empfehlung, Konsens) (17). In der britischen Leitlinie wird die UVB-Lichttherapie als effektive Therapie bei CKD-aP hingegen stark empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzstufe 1) (64).

Die UVB-Lichttherapie übt eine antiinflammatorische Wirkung durch eine Modulation der Lymphozytendifferenzierung mit einhergehender Reduktion der IL-2 Produktion aus (90). Es fehlen jedoch große randomisierte (Langzeit-)Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit in der Indikation CKD-aP (91). In den relevanten Leitlinien zur Behandlung des Pruritus werden keine Empfehlungen für ein Behandlungsschema mittels UVB-Lichttherapie genannt (17, 30, 64). Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass von der eingesetzten UVB-Strahlung eine potenziell krebserregende Wirkung ausgehen kann (17, 30, 81, 92).

Aus diesem Grund ist die UVB-Lichttherapie nicht für den Langzeiteinsatz geeignet, der bei einer chronischen Grunderkrankung wie dem CKD-aP hingegen notwendig ist.

Darüber hinaus handelt es sich bei der UVB-Lichttherapie um eine zeitintensive Behandlungsform, die regelmäßig bei einem Dermatologen durchgeführt werden muss (22).

Da CKD-aP Patienten sich bereits mehrfach pro Woche mehrstündigen Dialysesitzungen unterziehen müssen, stellt eine UVB-Lichttherapie für diese Patientenpopulation somit eine zusätzliche zeitliche Belastung dar, die für die Patienten kaum zu bewältigen ist.

Opioidrezeptor-Antagonisten

Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie kann der Einsatz von Naltrexon und Naloxon als Off-Label Therapie bei chronischem Pruritus unterschiedlicher Ursachen erwogen werden (keine Empfehlung, Konsens), der Einsatz bei CKD-aP-Patienten lieferte widersprüchliche Ergebnisse.

Trotzdem werden Naltrexon und Naloxon in der S2k-Leitlinie nach Gabapentin/ Pregabalin und der UVB-Lichttherapie als dritte Therapieoption bei CKD-aP genannt (starker Konsens) (17). In der britischen Leitlinie werden Naltrexon und Naloxon nicht erwähnt (64).

Bei Naltrexon und Naloxon handelt es sich um Opioidrezeptor-Antagonisten mit einer zentralnervösen Wirkung (17). Die Anwendung von Naltrexon soll in einer Dosis von 25 bis 50 mg pro Tag erfolgen, während Naloxon in einer Dosis von 0,002 bis 0,2 µg/kg/min verwendet wird (17). Eine Wirksamkeit bei CKD-aP ist jedoch nicht hinreichend bestätigt, da die vorliegenden Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen führten (17, 81, 93, 94). Während eine randomisierte, kontrollierte Studie eine Reduktion des Juckreizes bei CKD-aP Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn mit Naltrexon zeigte, konnte eine zweite Studie die Wirksamkeit von Naltrexon nicht bestätigt werden (93, 94). Zudem trat hierbei eine hohe Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit und Übelkeit auf (94).

Topisches Capsaicin

Gemäß der deutschen S2k-Leitlinie kann der Einsatz von Capsaicin für die lokalisierte Form des CKD-aP erwogen werden (17). Gemäß der britischen Leitlinie kann der Einsatz von Capsaicin-Creme bei CKD-aP erwogen werden (Empfehlungsgrad D, Evidenzstufe 3) (64).

Bei Capsaicin handelt es sich um ein Alkaloid, das an den Hitze-Ionenkanal TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) auf sensorischen Nervenfasern und Keratinozyten bindet und zu einem Brenn- und Wärmegefühl führt. Durch den direkten Einfluss auf sensorische Nervenfasern ist Capsaicin auch bei nicht Histamin-induziertem Juckreiz wirksam, sodass der Juckreiz nach einigen Tagen unterdrückt wird (81, 95). Die Anwendung von topischem Capsaicin sollte drei bis fünf Mal pro Tag erfolgen (17). Eine Wirksamkeit bei CKD-aP ist jedoch nicht hinreichend bestätigt und der Einsatz von topischem Capsaicin wird nur bei lokalisiertem Pruritus empfohlen (17, 96). Auf vorgeschädigter Haut, beispielsweise mit offene Wunden, ist die Anwendung von topischem Capsaicin kontraindiziert (97).

Verletzungen der Haut liegen bei CKD-aP Patienten durch andauerndes Kratzen jedoch häufig vor (14). Zusätzlich kann eine Anwendungsdauer von mehr als acht Wochen zu Schädigungen der Nervenfasern führen, sodass topisches Capsaicin für die Langzeittherapie einer chronischen Erkrankung wie dem CKD-aP ungeeignet ist (97).

κ-Opioidrezeptor Agonisten

Als κ-Opioidrezeptor-Agonist wird Nalfurafin in der Behandlung von CKD-aP in Japan eingesetzt, jedoch ist der Wirkstoff in Europa nicht zugelassen und somit nicht verfügbar. Grund hierfür ist ein negatives Gutachten des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) woraufhin der Zulassungsantrag vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen wurde (98, 99). Gemäß der Zulassungsbehörde wurde der Nutzen für die Behandlung des CKD-aP durch die vorgelegte Evidenz nicht ausreichend nachgewiesen (100). In der deutschen S2k-Leitlinie sowie der britischen Leitlinie erfolgt entsprechend keine Nennung von Nalfurafin (17, 64). In randomisierten, kontrollierten Studien zeigte sich der antipruritische Effekt durch Nalfurafin innerhalb von 7 bis 14 Tagen (17, 41, 101).

Die Verabreichung erfolgt dabei entweder intravenös nach der Dialyse (5 µg) oder oral in einer Dosierung von 2,5 bis 5,0 µg pro Tag (101, 102). Schlafstörungen, Konstipation und Prolaktinämie stellen die häufigsten Nebenwirkungen von Nalfurafin dar (41).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Difelikefalin

Derzeit sind für die Behandlung des CKD-aP nur Off-Label Anwendungen mit limitierter Evidenz über die Wirksamkeit verfügbar. Aufgrund des multifaktoriellen Pathomechanismus des CKD-aP sind Therapieoptionen, die nur eine der Ursachen adressieren, bei vielen Patienten nicht oder nur begrenzt wirksam. Somit muss sich ein Großteil der CKD-aP Patienten mit unzureichend wirksamen Therapieoptionen zufriedengeben, die mehrmals täglich angewendet werden müssen (z. B. Topika) oder starke Nebenwirkungen (z. B. Gabapentin, Pregabalin) verursachen können. Die Konsequenz ist eine weiterhin eingeschränkte Lebensqualität der Patienten einhergehend mit der Entstehung von Unzufriedenheit, die in einer Non-Compliance gegenüber der antipruritischen Behandlung oder im schlimmsten Fall der Hämodialyse resultieren können.

Mit Difelikefalin ist das erste Medikament innerhalb des Anwendungsgebiets CKD-aP in Deutschland zugelassen worden. Die Zulassung von Difelikefalin in der Indikation mäßiger bis schwerer Pruritus bei Erwachsenen mit CKD unter Hämodialyse, hat die AWMF zu einem partiellen Update der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus veranlasst (103). In der aktualisierten S2k-Leitlinie (Stand: Juli 2022) wird Difelikefalin als Therapieoption der ersten Wahl für die Behandlung erwachsener Hämodialysepatienten mit moderatem bis schwerem CKD-aP benannt (17). Difelikefalin wird zum Ende jeder Dialysebehandlung als intravenöse Bolusinjektion (0,5 µg/kg), in der Regel drei Mal wöchentlich, verabreicht. Hierdurch wird ein hoher Grad der Therapieeinhaltung bei einer minimalen zusätzlichen Belastung für die Patienten und das medizinische Personal ermöglicht (63).

Als κ-Opioidrezeptor-Agonist unterdrückt Difelikefalin die periphere Juckreizentstehung und -weiterleitung (38, 104-106). In nicht klinischen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass Difelikefalin zusätzlich antiinflammatorische Effekte aufweist (107). Somit interferiert Difelikefalin mit zwei der für die Entstehung des CKD-aP verantwortlichen pathophysiologischen Mechanismen, der Dysbalance des Opioidsystems und der Mikroinflammation als Folge einer dysregulierten Immunantwort (vergleiche Abschnitt 3.2.1). Insgesamt zeichnet sich Difelikefalin durch ein gutes Wirksamkeitsprofil aus.

Der antipruritische Effekt tritt schnell (< 3 Wochen) ein und ist langanhaltend (mindestens ein Jahr) (104-106, 108-111), sodass Difelikefalin durch den Eingriff an zwei pathophysiologischen Mechanismen des CKD-aP einen größeren Angriffspunkt für die Reduzierung des Juckreizes bietet und damit eine höhere Wirksamkeit verspricht als die Wirkmechanismen der bisherigen Off-Label Therapieoptionen.

Da es sich bei Difelikefalin um einen hoch-selektiven κ-Opioidrezeptor-Agonisten handelt, zeigt dieser kaum Cross-Reaktivität mit anderen (Opioid-)Rezeptoren, Transportern oder Kanälen (107). Die Wirkung von Difelikefalin ist aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit, die einen Eintritt in das ZNS über die Blut-Hirn-Schranke minimiert, auf die Peripherie beschränkt. Folglich ist das Auftreten typischer Nebenwirkungen, die mit ZNS-gängigen Opioiden assoziiert sein können (z. B. Euphorie, Atemdepression oder Sucht- bzw. Entzugserscheinungen), unter Difelikefalin nicht zu beobachten. Im Rahmen einer klinischen Studie konnte zudem belegt werden, dass es unter Difelikefalin zu keiner Suchtentwicklung oder körperlichen Abhängigkeit kommt und das Absetzen von Difelikefalin nicht zu Entzugserscheinungen führt. Somit liegt kein Missbrauchspotenzial bei der Anwendung von Difelikefalin vor.

In Bezug auf die Abhängigkeitsentwicklung besteht somit für Difelikefalin ein Vorteil gegenüber dem GABA-Analogon Pregabalin, das bei langfristiger Einnahme abhängig machen kann (83, 88). Es treten darüber hinaus keine typischen Nebenwirkungen auf, die auf eine Cross-Reaktivität mit anderen Rezeptoren zurückzuführen sind (z. B. Konstipation oder Ileus durch eine Inhibition der μ-Opioidrezeptoren im Darm). Hiermit hat Difelikefalin somit ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil (104, 105, 112, 113).

Spezifisch als peripher wirkender κ-Opioidrezeptor-Agonist entwickelt und nun zugelassen für erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD adressiert Difelikefalin zielgerichtet den therapeutischen Bedarf dieser Patientenpopulation (63). Difelikefalin ermöglicht dabei eine zuverlässige, schnelle und langanhaltende Reduktion des CKD-aP ohne schwerwiegende Nebenwirkungen und verbessert somit die Lebensqualität der betroffenen Patienten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die CKD, als zugrundliegende Ursache des CKD-aP, gehört weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Dennoch fehlen aus epidemiologischer Sicht für die meisten Länder in Europa sowie für Deutschland exakte Angaben für die Prävalenz der CKD. Für die deutsche Bevölkerung sind keine verlässlichen Schätzungen zur stadienübergreifenden Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung verfügbar. Angaben zum chronischen Nierenversagen (Stadium 5) sind für Deutschland im Jahresbericht 2006/2007 der QuaSi-Niere GmbH (114) und dem „Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse“ des G-BA zu finden (6, 49).

Um die Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung CKD in Deutschland zu bestimmen, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis von Daten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) der Jahre 2015 bis 2020 durchgeführt. Zudem wurden die Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz sowohl nach Alter als auch nach Geschlecht stratifiziert, um potenzielle Unterschiede aufzuzeigen. Die Anzahl prävalenter und inzidenter CKD-Patienten wurde für die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Versicherten hochgerechnet (115). Die Ergebnisse der durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse wurden mit bereits publizierten Daten aus früheren Nutzenbewertungsverfahren verglichen.

Es gilt als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten der InGef-Forschungsdatenbank auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland übertragbar sind und somit zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz einer Erkrankung herangezogen werden können (116).

Herleitung der Prävalenz und Inzidenz mittels GKV-Routineanalyse

Datenbasis

Die InGef-Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von etwa acht Millionen GKV-Versicherten aus ca. 60 verschiedenen deutschen Krankenkassen. Neben soziodemographischen Angaben sind auch Informationen zu Arzneimittelverschreibungen sowie ambulanten und stationären Behandlungen über einen Zeitraum von sechs aufeinanderfolgenden Kalenderjahren erfasst, die longitudinal miteinander verknüpft sind. Auf Basis einer in der InGef-Datenbank integrierten Forschungsdatenbank können Versorgungsforschungsprojekte durchgeführt werden (116).

Für die durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse wurde diese Forschungsdatenbank mit einem Studienpool aus insgesamt ca. vier Millionen Versicherten herangezogen, der die Gesamtbevölkerung in Deutschland in Bezug auf die Faktoren Alter und Geschlecht widerspiegelt. Diese Adjustierung der Datenbank erfolgt gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Der Studienpool stellt für das Jahr 2020 ca. 5,5 % der GKV-Versicherten in Deutschland und ca. 4,8 % der Gesamtbevölkerung in Deutschland dar, ausgehend von 73.274.131 GKV-Versicherten und 83.155.031 Einwohnern in Deutschland im Jahr 2020 (117, 118).

Methodik zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der CKD in Deutschland

Die Analyse der anonymisierten Daten in der Forschungsdatenbank wurde vom InGef durchgeführt und ausgewertet. Es wurden alle verfügbaren Kalenderjahre der Forschungsdatenbank (2015 bis 2020) in die Analysen eingeschlossen, um die Ein-Jahres-Prävalenz bzw. -Inzidenz der CKD in der Gesamtbevölkerung für Deutschland für die Jahre 2017 bis 2020 zu bestimmen. Für die Darstellung der zu erwartenden Änderung hinsichtlich Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der CKD in Deutschland wurden die Ergebnisse bis in das Jahr 2027 fortgeschrieben (115).

Ein-Jahres-Prävalenz

Die Herleitung der Ein-Jahres-Prävalenz erfolgte für die Kalenderjahre 2017 bis 2020 jeweils analog. Um aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank die Ein-Jahres-Prävalenz der CKD zu erfassen, wurden Einschlusskriterien bzw. Selektionsschritte definiert. Im Folgenden wird exemplarisch die Herleitung für das Jahr 2020 beschrieben:

1. Im ersten Herleitungsschritt wurden alle Versicherten, die im Zeitraum 01.01.2018 bis 31.12.2020 durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden, eingeschlossen; auch solche, die in diesem Zeitraum verstarben. Diese Patientenpopulation wird im Weiteren als „Studienpool“ bezeichnet.

2. Im zweiten Herleitungsschritt wurde die Population auf Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine stationäre Diagnose (primäre oder sekundäre Diagnose) oder mindestens eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) für CKD erhielten, eingeschränkt. Die Diagnosen wurden anhand der Codes der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) definiert:

    - N18.1 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 1
    - N18.2 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 2
    - N18.3 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
    - N18.4 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4

- N18.5 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
- N18.8 Sonstige chronische Nierenkrankheit
- N18.9 Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet

In Abbildung 3-2 ist die Herleitung der Prävalenz graphisch dargestellt.

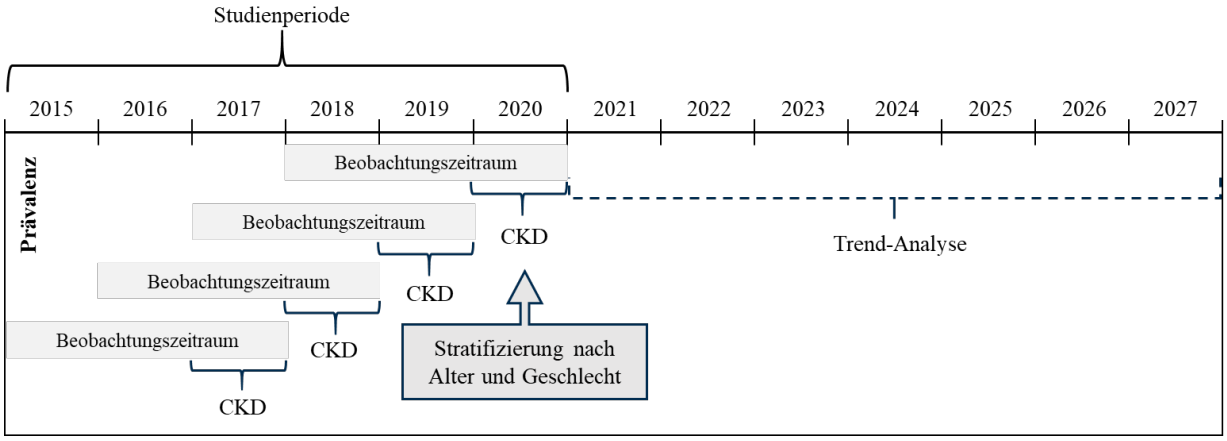

Abbildung 3-2: Schematische Darstellung des Aufgriffs der CKD-Ein-Jahres-Prävalenz
Innerhalb der sechsjährigen Studienperiode wurden vier Aufgriffe zur Ein-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2017 bis 2020 durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum betrug jeweils drei Jahre. Durch eine Trend-Analyse wurde die Ein-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2027 modelliert.

Ein-Jahres-Inzidenz

Die Herleitung der Ein-Jahres-Inzidenz erfolgte für die Kalenderjahre 2017 bis 2020 jeweils analog. Die Bestimmung der Ein-Jahres-Inzidenz für das Jahr 2020 basierte auf der Herleitung der Prävalenz für dieses Jahr. Versicherte aus der prävalenten Population galten im Jahr 2020 auch als inzident, wenn sie das folgende Einschlusskriterium erfüllten:

3. Eingeschlossen wurden Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2018 bis 31.12.2019 keine stationäre Diagnose (primäre oder sekundäre Diagnose) oder ambulante Diagnose (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) für CKD mit einem der unter dem zweiten Herleitungsschritt genannten ICD-10-GM Codes erhielten.

In Abbildung 3-3 ist die Herleitung der Inzident graphisch dargestellt.

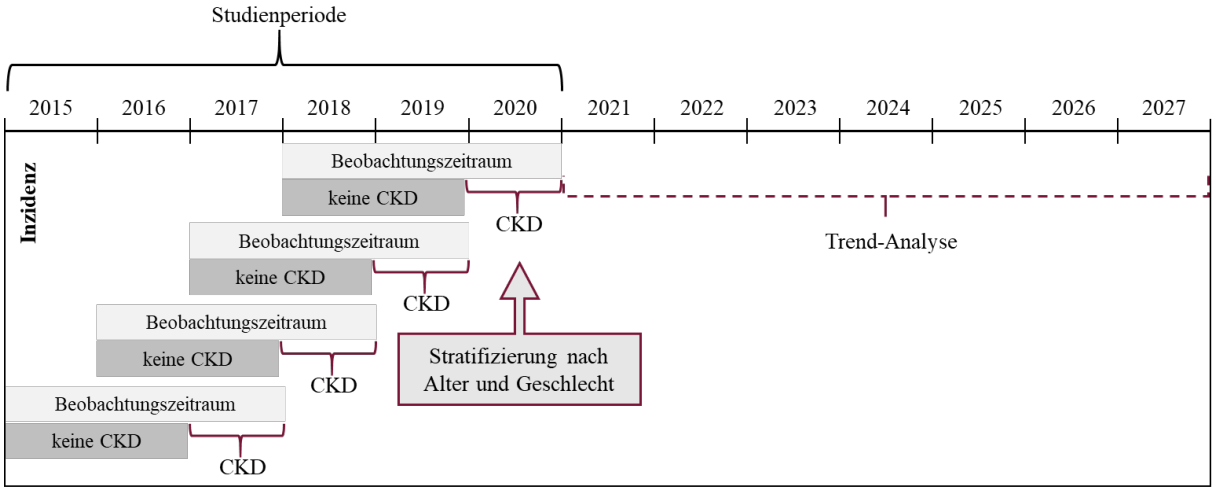

Abbildung 3-3: Schematische Darstellung des Aufgriffs der CKD-Inzidenz
Innerhalb der sechsjährigen Studienperiode wurden vier Aufgriffe zur Ein-Jahres-Inzidenz für die Jahre 2017 bis 2020 durchgeführt. Durch eine Trend-Analyse wurde die Ein-Jahres-Inzidenz für die Jahre 2021 bis 2027 modelliert.

Hochrechnung der Prävalenz und Inzidenz auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland

Die Ergebnisse zur Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz für das Jahr 2020 wurden auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Da die Studienpopulation der Forschungsdatenbank bereits auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtbevölkerung in Deutschland adjustiert war, musste keine weitere Adjustierung vorgenommen werden (116).

Die Hochrechnung wurde wie folgt durchgeführt:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Patienten (2020) x Bevölkerungsstand (2020)}}{\text{Anzahl der Versicherten im Studienpool der InGef-Forschungsdatenbank}}$$

Die Angabe zur Gesamtbevölkerung in Deutschland für das Jahr 2020 wurde den Daten des DESTATIS entnommen (Bevölkerungsstand 2020: 83.155.031) (118).

Konfidenzintervalle mit einem Konfidenzniveau von 95 % wurden unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls berechnet. Alle Berechnungen basieren auf ungerundeten Zahlen. Für die Darstellung der Patientenzahlen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

Ergebnisse zur Ein-Jahres-Prävalenz der CKD in Deutschland

Um die Ein-Jahres-Prävalenz der CKD in Deutschland für das Jahr 2020 zu ermitteln, wurden zunächst in der InGef-Forschungsdatenbank diejenigen Versicherten identifiziert, die im Zeitraum 01.01.2018 bis 31.12.2020 durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden. Diese 3.809.066 GKV-Versicherten bildeten den Studienpool für die weitere Analyse.

Im nächsten Schritt wurden Versicherte berücksichtigt, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine stationäre Diagnose (primäre oder sekundäre Diagnose) oder eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnose) für CKD erhielten. Entsprechend der oben beschriebenen Herleitung wurden Patienten mit den ICD-10 Codes N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.8 und N18.9 eingeschlossen. Auf diese Weise wurden für das Jahr 2020 184.249 prävalente CKD-Patienten identifiziert. Dies entspricht einer Prävalenzrate von 4.837 CKD-Patienten pro 100.000 Versicherten (4,8 %) und ergibt hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung 4.022.307 Patienten mit einer CKD im Jahr 2020 (Bevölkerungsstand: 83.155.031) (115, 118).

Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Ein-Jahres-Prävalenz der CKD in Deutschland darzustellen, wurde eine Aufteilung in verschieden Altersgruppen sowie nach Geschlecht vorgenommen. Diese ist in Tabelle 3-3 dargestellt und basiert auf dem Bevölkerungsstand des Jahres 2020.

Tabelle 3-3: Ein-Jahres-Prävalenz der CKD in Deutschland nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2020

	Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland[a]	**[95 %-KI][b]**
Nach Alter (in Jahren)		
0 - 17	5.436	[4.782; 6.155]
18 - 29	18.971	[17.731; 20.275]
30 - 39	42.723	[40.851; 44.658]
40 - 49	98.850	[95.993; 101.770]
50 - 59	324.275	[319.091; 329.522]
60 - 69	669.180	[661.739; 676.683]
70 - 79	1.188.950	[1.179.056; 1.198.905]
80 - 89	1.378.092	[1.367.451; 1.388.795]
≥ 90	295.829	[290.878; 300.844]
Nach Geschlecht		
männlich	2.032.733	[2.019.856; 2.045.670]
weiblich	1.989.574	[1.976.831; 2.002.376]
Summe	4.022.307	[4.004.408; 4.040.263]

a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 83.155.031 im Jahr 2020.
b: Berechnet über das Clopper-Pearson-Intervall.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (115)

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der CKD an und nimmt in einem Alter von ≥ 90 Jahren wieder ab. 2.032.733 der Patienten sind männlich und 1.989.574 der Patienten sind weiblich. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern ist somit vergleichbar.

Die Prävalenz dialysepflichtiger CKD-Patienten in Deutschland wird in der Literatur mit 87.649 Patienten im Jahr 2019, alleine auf die GKV-Patienten bezogen, beziffert (6). Dagegen ist die Prävalenz nichtdialysepflichtiger CKD-Patienten in Deutschland in der Literatur weitgehend unbekannt. Im Rahmen der bundesweiten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008 - 2011 (DEGS1) des Robert Koch-Instituts erfolgte eine Schätzung der Prävalenz der CKD in einer Studienpopulation im Alter von 18 bis 79 Jahren anhand von Angaben über eine erniedrigte eGFR ($eGFR < 60$ ml/min/1,73m^2) (119). Dies entspricht gemäß internationaler Kriterien den CKD-Stadien 3 bis 5 (12). Innerhalb der untersuchten Patientenpopulation ergab sich eine Prävalenz von 2,3 %. Diese Prävalenzschätzung berücksichtigt allerdings weder die CKD-Stadien ≤ 2 noch Patienten im Alter ab 80 Jahren, die einen wesentlichen Anteil der CKD-Population darstellen (vergleiche Tabelle 3-3), weshalb bei dieser Angabe von einer Unterschätzung der reellen Prävalenz ausgegangen werden kann (119). Zudem ist in Folge einer steigenden Prävalenz der Risikofaktoren der CKD, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas, sowie einer alternden Bevölkerung von einer gestiegenen Prävalenz seit dem Analysezeitraum 2008 bis 2011 auszugehen (3, 4, 7, 8).

Die mittels InGef-Datenbank hergeleitete Ein-Jahres-Prävalenz übersteigt den Wert aus der Literatur entsprechend erwartungsgemäß und liefert für das Jahr 2020 erstmals eine Schätzung der Prävalenz über alle CKD-Stadien hinweg. Die ermittelte Ein-Jahres-Prävalenz der CKD ist mit den Ergebnissen einer Krankenkassendatenanalyse anhand der anonymisierten Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) vergleichbar, die in einer vorangegangenen Nutzenbewertung in der Indikation CKD dargelegt wurde. Im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2018 konnte anhand der WIG2-Datenbank eine Ein-Jahres-Prävalenz von 5.562 CKD-Patienten pro 100.000 Versicherten (5,6 %) für das Jahr 2018 ermittelt werden (120).

Ergebnisse zur Ein-Jahres-Inzidenz der CKD in Deutschland

Um die Ein-Jahres-Inzidenz der CKD in Deutschland für das Jahr 2020 zu ermitteln, wurde ausgehend von der Anzahl der prävalenten Patienten in 2020 bestimmt, wie viele dieser Patienten in den Jahren 2018 und 2019 keine CKD-Diagnose erhalten hatten. Patienten mit einer bereits vorangegangenen CKD-Diagnose in den Jahren 2018 und 2019 gemäß den oben genannten ICD-10-GM Codes wurden ausgeschlossen.

Auf diese Weise wurden für das Jahr 2020 37.531 inzidente CKD-Patienten identifiziert. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 985 CKD-Patienten pro 100.000 Versicherten (1,0 %) und ergibt hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung 819.332 inzidente CKD-Patienten (115).

Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Ein-Jahres-Inzidenz der CKD in Deutschland darzustellen, wurde eine Aufteilung in verschiedene Altersgruppen sowie nach Geschlecht vorgenommen. Diese ist in Tabelle 3-6, basierend auf dem Bevölkerungsstand im Jahr 2020 dargestellt.

Tabelle 3-4: Ein-Jahres-Inzidenz der CKD in Deutschland nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2020

	Anzahl der inzidenten Patienten in Deutschland[a]	[95 %-KI][b]
Nach Alter (in Jahren)		
0 – 17	1.681	[1.327; 2.101]
18 – 29	6.309	[5.603; 7.080]
30 – 39	11.177	[10.230; 12.189]
40 – 49	23.555	[22.171; 25.004]
50 – 59	72.238	[69.799; 74.741]
60 – 69	146.769	[143.284; 150.316]
70 – 79	239.790	[235.332; 244.310]
80 – 89	260.616	[255.969; 265.326]
≥ 90	57.197	[55.028; 59.429]
Nach Geschlecht		
männlich	393.173	[387.465; 398.944]
weiblich	426.159	[420.217; 432.165]
Summe	819.332	[811.104; 827.623]

a: Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 83.155.031 im Jahr 2020.
b: Berechnet über das Clopper-Pearson-Intervall.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (115)

Die Inzidenz der CKD steigt mit zunehmendem Alter an und nimmt in der Altersgruppe ≥ 90 Jahren wieder ab. 393.173 der Patienten sind männlich und 426.159 der Patienten sind weiblich. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern ist somit vergleichbar.

Diese ermittelte Inzidenz der CKD ist ebenfalls mit der oben genannten Krankenkassendatenanalyse des WIG2 vergleichbar, die in einer vorangegangenen Nutzenbewertung in der Indikation CKD dargelegt wurde. Im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2018 konnte anhand der WIG2-Datenbank eine Inzidenzrate von 906 CKD-Patienten pro 100.000 Versicherten (0,9 %) für das Jahr 2018 ermittelt werden (120).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der CKD wurden wie oben beschrieben ebenfalls für die Jahre 2017 bis 2019 bestimmt. Um die voraussichtliche Entwicklung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz in den Jahren 2021 bis 2027 abzuschätzen, wurde basierend auf den Daten für die Jahre 2017 bis 2020 die mittlere Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz bestimmt und mithilfe der Bevölkerungsvorausberechnung des DESTATIS (Variante-02, moderate Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderung) fortgeschrieben (Tabelle 3-5) (115, 121).

Tabelle 3-5: Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der CKD in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2027

Jahr	Ein-Jahres-Prävalenz		Ein-Jahres-Inzidenz	
	pro 100.000[a]	in Gesamtbevölkerung	pro 100.000[a]	in Gesamtbevölkerung
Ergebnis der Krankenkassendatenanalyse des InGef[b]				
2017	4.408	3.649.170	1.168	966.944
2018	4.691	3.894.353	1.123	932.493
2019	4.853	4.035.886	1.106	920.054
2020	4.724	4.022.307	985	819.332
Voraussichtliche Entwicklung[c]				
2021	4.697	3.921.760	1.096	915.105
2022	4.697	3.926.269	1.096	916.157
2023	4.697	3.929.228	1.096	916.848
2024	4.697	3.930.544	1.096	917.155
2025	4.697	3.930.168	1.096	917.067
2026	4.697	3.928.148	1.096	916.596
2027	4.697	3.925.518	1.096	915.982

a: Anzahl der prävalenten bzw. inzidenten Patienten in der InGef Forschungsdatenbank (2017-2020).
b: Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland erfolgte mithilfe der Angaben zum Bevölkerungsstand des DESTATIS für die entsprechenden Jahre (Bevölkerung 2017: 82.792.351; Bevölkerung 2018: 83.019.213; Bevölkerung 2019: 83.166.711; Bevölkerung 2020: 83.155.031)
c: Die Daten zur voraussichtlichen Prävalenz- und Inzidenzentwicklung für die Jahre 2021 bis 2027 wurden anhand der mittleren Prävalenz bzw. Inzidenz der Jahre 2017 bis 2020 unter Verwendung der Bevölkerungsvorausberechnung des DESTATIS (Variante-02, moderate Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderung; Bevölkerung 2021: 83.495.00; Bevölkerung 2022: 83.591.000; Bevölkerung 2023: 83.654.000; Bevölkerung 2024: 83.682.000; Bevölkerung 2025: 83.674.000; Bevölkerung 2026: 83.631.000; Bevölkerung 2027: 83.575.000)) fortgeschrieben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (115)

Die vier Datenpunkte, die für die Jahre 2017 bis 2020 für die Ein-Jahres-Prävalenz bzw. -Inzidenz über die InGef-Datenbank erhoben wurden, werden nicht als ausreichend erachtet, um zuverlässige eine Trendentwicklung mittels einfacher linearer Regression abzuleiten. Eine lineare Regression ist nicht robust gegenüber Ausreißern, was zu Verzerrungen führen kann. Insbesondere bei einem so kleinen Datensatz haben Ausreißer einen großen Einfluss auf den Korrelationskoeffizienten. So hat das COVID-19 Pandemie Jahr 2020, in dem die Anzahl an Arztbesuchen und (Erst-)Diagnosen insgesamt stark zurück gegangen ist (122), potenziell einen starken Einfluss auf die Trend-Entwicklung der Ein-Jahres-Prävalenz und vor allem der -Inzidenz. Bezogen auf die CKD ist vor allem bei der erstmaligen Erfassung von Patienten in den CKD-Stadien 1 und 2 ein Einfluss zu erwarten, da die Nierenfunktion der Patienten nur geringfügig beeinträchtigt ist, die Erkrankung meist symptomlos verläuft und ein Arztbesuch somit nicht zwingend indiziert ist (9). Prävalente Patienten, insbesondere solche in höheren Stadien, sind hingegen auf regelmäßige Routineuntersuchungen oder gar Dialysen angewiesen und werden folglich regelmäßig erfasst.

Unter der Annahme, dass die Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der CKD in den nächsten Jahren stabil ist, erfolgt die Prognose für die Entwicklung der Patientenzahlen innerhalb der nächsten fünf Jahre auf Basis der mittleren Prävalenz- bzw. Inzidenzrate der vergangenen vier Jahre. Es wurde auch das Pandemie-Jahr 2020 mit einbezogen, da auch zukünftig externe Faktoren mit einem erheblichen Einfluss auf die Prävalenz und Inzidenz nicht ausgeschlossen werden können. Auf diese Weise ergibt sich eine mittlere Ein-Jahres-Prävalenzrate von 4.697 Patienten pro 100.000 Personen und ein mittlere Ein-Jahres-Inzidenzrate von 1.096 Patienten pro 100.000 Personen. Unter Einbezug der Bevölkerungsvorausberechnung des DESTATIS (Variante-02, moderate Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderung) sind in den nächsten Jahren nur geringe Schwankungen in der Anzahl prävalenter und inzidenter Patienten zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Difelikefalin (Kapruvia®) Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD	4.019 - 24.694	3.541 - 21.760
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (115)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland zu bestimmen, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis von Daten der Forschungsdatenbank des InGef des Jahres 2020 durchgeführt. Zudem wurden die publizierten Daten einer der weltweit größten Studien mit Dialysepatienten (DOPPS) ebenfalls zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen.

Herleitung der Zielpopulation mittels GKV-Routinedatenanalyse

Analog zu der oben beschriebenen Bestimmung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz wurde auch die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation zunächst mithilfe einer GKV-Routinedatenanalyse bei dem Institut InGef bestimmt.

Methodik zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

Gemäß Fachinformation beinhaltet die Zielpopulation von Difelikefalin erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD (63).

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Difelikefalin wurden die folgenden Herleitungsschritte definiert (vergleiche auch Abbildung 3-4):

1. Bestimmung der Studienpopulation in der InGef-Datenbank

Im ersten Herleitungsschritt wurde die Studienpopulation der InGef-Datenbank (Studienpool) bestimmt. Eingeschlossen wurden alle Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden; auch solche, die innerhalb dieses Zeitraums verstarben.

2. Patienten mit CKD

Im zweiten Herleitungsschritt wurden Patienten mit CKD in der Studienpopulation identifiziert. Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine stationäre Diagnose (primäre oder sekundäre Diagnose) oder mindestens eine ambulante Diagnose (gesicherte Diagnose, Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“) für CKD erhielten, wurden eingeschlossen. Als CKD-Diagnose wurden alle ICD-10-GM Codes unter N18.- definiert.

3. Erwachsener Patienten mit CKD

Im dritten Herleitungsschritt wurde die Population der zuvor identifizierten Versicherten aus der InGef-Datenbank auf die Erwachsenen eingeschränkt, da Difelikefalin nur für diese Patientenpopulation zugelassen ist. Es wurden demnach nur Patienten mit einem Alter von mindestens 18 Jahren zum Zeitpunkt 31.12.2020 eingeschlossen. Das Alter der Patienten wurde mit folgender Formel bestimmt:

Alter am 31.12.2020 = 2020 - Geburtsjahr

4. Erwachsener Patienten mit CKD unter Hämodialyse

Im vierten Herleitungsschritt wurde die Population auf Patienten unter Hämodialyse eingeschränkt, da Difelikefalin nur für diese Patientenpopulation zugelassen ist. Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens einen Code des Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) oder einen ambulanten Code des Operation- und Prozedurenschlüssel (OPS) für Hämodialyse (EBM-Codes: 04562, 13602, 13610, 40823-40825, 40827-40834; OPS-Codes: 8-854, 8-855) verzeichnet hatten, wurden eingeschlossen. Patienten, für die im Jahr 2020 ein OPS-Code für Peritonealdialyse (OPS-Code 8-857) erfasst wurde, wurden ausgeschlossen.

5. Erwachsener CKD-Patienten unter Hämodialyse mit Pruritus

Im fünften Herleitungsschritt wurde die Population auf Patienten mit einer Pruritusdiagnose eingeschränkt. Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine Diagnose mit einem der folgenden ICD-10-GM Codes erhielten, wurden eingeschlossen:

- L28.0: Lichen simplex chronicus [Vidal]
- L28.1: Prurigo nodularis
- L28.2: Sonstige Prurigo
- L29.8: Sonstiger Pruritus
- L29.9: Pruritus, nicht näher bezeichnet
- L98.1: Dermatitis factitia
- F45.8: Sonstige somatoforme Störungen

6. Erwachsener CKD-Patienten unter Hämodialyse mit CKD-aP

Im sechsten Herleitungsschritt wurde die Population auf Patienten mit einer CKD-aP-Diagnose eingeschränkt. Versicherte, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 mindestens eine Diagnose mit einem der folgenden ICD-10-GM Codes erhielten, wurden eingeschlossen:

- L28.0: Lichen simplex chronicus [Vidal]
- L28.1: Prurigo nodularis
- L28.2: Sonstige Prurigo
- L29.8: Sonstiger Pruritus
- L29.9: Pruritus, nicht näher bezeichnet

Der ICD-10-GM Code F45.8 wurden nicht als Aufgreifkriterium für den CKD-aP verwendet, da dieser neben dem Pruritus auch andere körperliche Beschwerden umfassen kann. Für den ICD-10-GM Code L98.1 konnte in einer vorherigen Analyse beobachtet werden, dass dieser Code bei Hämodialysepatienten keine Rolle spielt. Bei der Dermatitis factitia (L98.1) handelt es sich zudem um eine psychokutane Störung, bei der Patienten sich selbst bewusst Läsionen der Haut zufügen, um ein psychologisches Bedürfnis zu befriedigen (123). Somit besteht kein Zusammenhang mit einer CKD oder Hämodialyse, weshalb der ICD-10-GM Code L98.1 für die Identifikation von CKD-aP Patienten nicht relevant ist.

7. Erwachsener CKD-Patienten unter Hämodialyse mit chronischem CKD-aP

Im siebten Herleitungsschritt wurde die Population auf Patienten mit einem chronischen Pruritus eingeschränkt. Hierfür wurden Versicherte, die in mindestens zwei Quartalen des Jahres 2020 eine Pruritusdiagnose über die in Herleitungsschritt 6 genannten ICD-10-GM Codes erhielten, eingeschlossen. Dieses sogenannte M2Q-Kriterium ist ein etabliertes Instrument, um die Chronizität einer Erkrankung zu definieren (124).

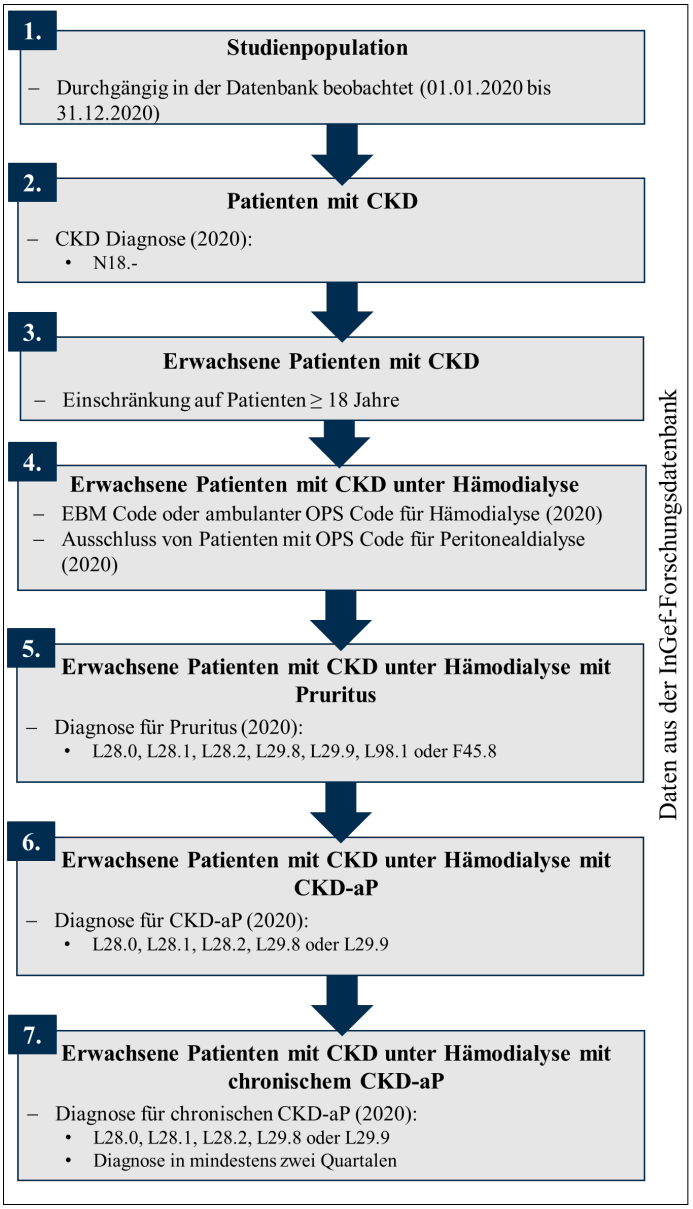

Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Zielpopulation von Difelikefalin

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Berechnung der Zielpopulation von Difelikefalin

Die Schätzung der Zielpopulation von Difelikefalin pro 100.000 Personen wurde ermittelt, indem die Anzahl der identifizierten CKD-aP Patienten im Jahr 2020 in Verhältnis zu allen Personen in der InGef-Forschungsdatenbank gesetzt wurde, die im Jahr 2020 kontinuierlich beobachtet werden konnten (Studienpool, vgl. Herleitungsschritt 1). Dafür wurde die folgende Formel angewendet:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Patienten (2020)}}{\text{Anzahl der Versicherten im Studienpool der InGef-Forschungsdatenbank (2020)}} \text{ x } 100.000$$

Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Difelikefalin für 2020 wurden auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Da die Studienpopulation der Forschungsdatenbank bereits auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtbevölkerung in Deutschland adjustiert war, musste keine weitere Adjustierung vorgenommen werden (116).

Die Hochrechnung wurde wie folgt durchgeführt:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierten Patienten (2020) x Bevölkerungsstand (2020)}}{\text{Anzahl der Versicherten im Studienpool der InGef-Forschungsdatenbank (2020)}}$$

Die Angabe zur Gesamtbevölkerung in Deutschland für 2020 wurde den Daten des DESTATIS entnommen (Bevölkerungsstand 2020: 83.155.031) (118).

Hochrechnung auf die deutsche GKV-Population

Der Anteil der Patienten der Zielpopulation in der InGef-Forschungsdatenbank wurde auf die deutsche GKV-Patientenpopulation wie folgt hochgerechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der identifizierter Patienten (2020) x deutsche GKV-Population (2020)}}{\text{Anzahl der Versicherten im Studienpool der InGef-Forschungsdatenbank (2020)}}$$

Die Anzahl der Patienten in einer GKV im Jahr 2020 wurde veröffentlichten Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (GKV-Versicherte in 2020: 73.274.131) (117).

Weitere methodische Aspekte

Um einen möglichen Einfluss der COVID-19 Pandemie auf die Daten des Jahres 2020 in der InGef-Forschungsdatenbank zu untersuchen, wurden zudem die Patientenzahlen der Zielpopulation für das Jahr 2019 bestimmt. Diese Sensitivitätsanalyse erfolgte analog anhand der oben genannten Herleitungsschritte für den Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2019.

Ergebnis zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

Die Zielpopulation von Difelikefalin umfasst erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD. Die zur Herleitung der Zielpopulation relevanten Herleitungsschritte sowie die Anzahl der Patienten in der entsprechenden Population sind in Tabelle 3-7 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-7 Herleitung der Zielpopulation im Jahr 2020 (InGef)

Schritt	Population	Anzahl der Patienten
1	Studienpopulation in der InGef-Datenbank	4.096.809
2	Patienten mit CKD	187.543
3	Erwachsene Patienten mit CKD	187.298
4	Erwachsene Patienten mit CKD unter Hämodialyse	4.506
5	Erwachsene Patienten mit CKD unter Hämodialyse mit Pruritus	379
6	Erwachsene Patienten mit CKD unter Hämodialyse mit CKD-aP	343
7	Erwachsene Patienten mit CKD unter Hämodialyse mit chronischem CKD-aP	198
Zielpopulation pro 100.000 Personen		4,83
Anzahl der Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung (Bevölkerungsstand 83.155.031 im Jahr 2020)		4.019 [3.479; 4.619]
Anzahl der Patienten in der GKV (73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020)		3.541 [3.065; 4.070]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (115)		

Als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation diente die Anzahl an Versicherten, die im Jahr 2020 durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurde (4.096.809 Versicherte).

Wie in Herleitungsschritt 2 beschrieben, wurde eine Einschränkung auf Patienten mit einer primären oder sekundären stationären Diagnose oder einer gesicherten ambulanten Diagnose einer CKD (N18.-) vorgenommen. Im Jahr 2020 haben insgesamt 187.543 Versicherte in der InGef-Forschungsdatenbank eine CKD-Diagnose erhalten.

Im dritten Herleitungsschritt wurde die Population auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) eingeschränkt, da Difelikefalin nur für diese Patientenpopulation zugelassen ist. Durch diese Einschränkung ergab sich eine Anzahl von 187.298 Versicherten in der InGef-Forschungs-datenbank.

In Schritt 4 der Herleitung wurde die Population auf Patienten unter Hämodialyse im Jahr 2020 anhand von definierten EBM- und OPS-Codes eingeschränkt. Patienten, die eine Kodierung für eine Peritonealdialyse aufwiesen, wurden nicht berücksichtigt. Aus dieser Einschränkung ergab sich eine Anzahl von 4.506 Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank.

Wie in Herleitungsschritt 5 beschrieben, wurde eine Einschränkung auf Patienten mit einer Pruritus-Diagnose im Jahr 2020 vorgenommen (L28.0, L28.1, L28.2, L29.8, L29.9, L98.1 oder F45.8). Im Jahr 2020 erhielten 379 Versicherte in der InGef-Forschungsdatenbank mindestens eine der genannten Diagnosen für Pruritus.

In Schritt 6 der Herleitung erfolgte eine Einschränkung der Population auf Patienten mit einer CKD-aP Diagnose (L28.0, L28.1, L28.2, L29.8 oder L29.9). Dies traf auf 343 Versicherte in der InGef-Forschungsdatenbank zu.

Im siebten Herleitungsschritt wurde die Population auf Patienten mit einem chronischen Pruritus (Diagnose in mindestens zwei Quartalen, M2Q) eingeschränkt. Ein chronischer Pruritus lag bei 198 Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank vor.

Auf Basis der 198 identifizierten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank wurde die Größe der Zielpopulation in Deutschland sowie in der GKV ermittelt. Ausgehend von einem Bevölkerungsstand von 83.155.031 im Jahr 2020 ergibt sich eine Anzahl von 4.019 Patienten mit CKD-aP in Deutschland. Außerdem errechnet sich aus insgesamt 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020 eine Anzahl von 3.541 GKV-Versicherten in der Zielpopulation (115, 117, 118).

Diskussion der methodischen und sonstigen Limitationen der Herleitung

Methodische Limitationen

Zur Herleitung der Anzahl an erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis von Daten des InGef durchgeführt. Es gilt als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten des InGef auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar sind (116). Daher beruht die Herleitung auf einer validen und bereits anerkannten Methode. Im Rahmen der dargelegten Herleitung werden relevante ICD-10-GM Codes für Pruritus zur Definition von CKD-aP Patienten berücksichtigt. Zudem wird die chronische Natur des CKD-aP durch eine Diagnose in mindestens zwei Quartalen einbezogen.

Die Diagnose des CKD-aP erfolgt in der Versorgung über das Anamnesegespräch und die körperliche Untersuchung des verantwortlichen Arztes (20, 24, 81). Da die Patienten jedoch in der Regel nicht ausreichend über den Zusammenhang zwischen Hämodialyse und Pruritus aufgeklärt sind, berichten sie ihren Juckreiz häufig nicht. Entsprechend kommt es zu einer Unterversorgung der CKD-aP Patienten in Deutschland (vergleiche Abschnitt 3.2.1) (20, 24). Da die hergeleitete Patientenzahl auf Versorgungsdaten beruht, ist potenziell von einer Unterschätzung auszugehen.

Eine Einschränkung auf den Schweregrad des CKD-aP kann auf Basis der GKV-Routinedaten nicht erfolgen, sodass hierbei eine Unsicherheit bei der Herleitung der Zielpopulation besteht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei einer hauptsächlich durch die Anamnese diagnostizierten Erkrankung insbesondere schwerer betroffenen Patienten ihrem Arzt von ihrer Symptomatik berichten, wodurch die CKD-aP-Diagnose als Approximation für den Schweregrad der Erkrankung betrachtet werden kann.

Sonstige Limitationen: COVID-19-Pandemie

Durch die COVID-19-Pandemie (offiziell am 11.03.2020 durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) ausgerufen) hat sich die medizinische Versorgung in Deutschland im Jahr 2020 stark verändert. So ist beispielsweise die Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen durch die Patienten, auch bei schwerwiegenden Erkrankungen, stark zurückgegangen (122). Hausärzte berichten außerdem, dass sich der medizinische Zustand ihrer Patienten aufgrund ausgebliebener Behandlungen sehr oft verschlechtert hat (125). Diese veränderte Versorgung ist entsprechend auch in den Daten der Krankenkassen abgebildet. Um einen möglichen Einfluss der Pandemie auf die mittels Krankenkassendaten erfolgte Herleitung der Zielpopulation im Jahr 2020 zu bewerten, wurde eine analoge Herleitung für das Vor-Corona-Jahr 2019 durchgeführt.

Durch diesen zweiten Aufgriff konnte kein Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Patientenzahlen für CKD-aP identifiziert werden. Im Jahr 2019 war die Anzahl der Patienten mit denen des Jahres 2020 vergleichbar: Es wurden 2019 insgesamt 185 Patienten in der InGef-Datenbank identifiziert (13 weniger als im Jahr 2020), sodass hochgerechnet 3.771 Patienten in Deutschland und 3.312 GKV-Versicherte im Jahr 2019 eine CKD-aP-Diagnose erhalten hatten (Bevölkerung im Jahr 2019: 83.166.711, GKV-Versicherte im Jahr 2019: 73.052.555) (115, 118, 126).

Da Hämodialyse-Patienten auf eine regelmäßig stattfindende Dialyse angewiesen sind und entsprechend mehrmals die Woche zwingend einen Arzt aufsuchen müssen, ist nachvollziehbar, weshalb sich die COVID-19-Pandemie, anders als bei anderen schwerwiegenden Erkrankungen, nicht so sehr auf die CKD-aP-Patientenpopulation auswirkt. Die Daten der Zielpopulation aus dem Jahr 2020 sind somit verlässlich.

Herleitung der Zielpopulation mittels Literatur

Methodik zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

Auf Grund der zuvor erläuterten Annahme, dass Patientenzahlen für den CKD-aP aus GKV-Routinedatenanalysen unterschätzt sind, wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Difelikefalin zusätzlich anhand von Publikationen auf Basis der DOPPS als umfassendste Quelle hergeleitet.

Bei der DOPPS handelt es sich um eine große prospektive Kohortenstudie mit mehreren zehntausend erwachsenen Patienten, die seit 1996 weltweit den Zusammenhang zwischen Hämodialysepraktiken und Behandlungsergebnissen untersucht. Die Studienpatienten wurden zu Beginn jeder Studienphase nach dem Zufallsprinzip aus einer repräsentativen Stichprobe zufällig ausgewählter Hämodialyse-Einrichtungen in den beteiligten Ländern rekrutiert (19-21).

Im Rahmen dieser Studie erfolgte auch eine gezielte Befragung der Hämodialysepatienten über ihre Pruritussymptomatik sowie deren Intensität. Dabei sollten die Patienten die Frage „In welchem Ausmaß wurden Sie in den letzten vier Wochen von folgenden Beschwerden belastet: Juckende Haut?“ mit einer der fünf Antwortmöglichkeiten beantworten: (1) überhaupt nicht belastet, (2) ein bisschen belastet, (3) moderat belastet, (4) sehr stark belastet oder (5) extrem belastet (19-21). Die jeweiligen Anteile der Patienten mit moderatem bis schweren Pruritus (Antworten 3 bis 5) in Deutschland wurden aus den verfügbaren Publikationen extrahiert und in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Anteil der Hämodialysepatienten mit moderatem bis schweren Pruritus in Deutschland (DOPPS)

Publikation	**DOPPS Phase**	**Beobachtungszeitraum**	**Anteil der Patienten mit moderatem bis schweren Pruritus in Deutschland**
Sukul et. al. (19)	4-6	2009-2018	27 %
Rayner et. al. (20)	5	2012-2015	26 %
Lopes et. al. (80)	5	2015[a]	23 %
Pisoni et. al. (21)	2	2002-2003	42 %
	1	1996-1999	48 %

a: Patienten, die im zweiten Jahr (2013) der DOPPS Studienphase 5 aufgenommen wurden und im Jahr 2015 den Fragebogen zum Schweregrad der Symptomatik ausgefüllt haben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ergebnis zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

Für die Herleitung der Zielpopulation in Deutschland wurde ein Anteil an Patienten mit mäßigem bis schweren Pruritus von 27 % entsprechend der Erhebung aus dem Beobachtungszeitraum zwischen 2009 und 2018 der DOPPS angenommen, die auf einer großen Anzahl deutscher Patienten (N = 1.618) beruht (19). Dieser Anteil bildet die obere Grenze der verfügbaren Daten aus den letzten DOPPS Phasen (Tabelle 3-8). Die Daten der DOPPS Phasen 1 und 2 wurden bei der Berechnung nicht berücksichtigt. Es handelt sich hierbei um Daten, die zwischen 1996 und 2003 erhoben wurden und somit bereits mehr als 20 Jahre alt sind (21). Seit diesem Erhebungszeitraum hat sich die allgemeine Versorgung der Dialysepatienten in Deutschland erheblich verbessert, wodurch der zu beobachtende deutliche Rückgang der CKD-aP Prävalenz zu begründen ist (22). Aus diesem Grund sind die durch Pisoni et. al. berichteten Daten in der aktuellen Versorgungssituation nicht mehr repräsentativ (21).

Dieser Anteil wurde auf die Anzahl von erwachsenen CKD-Patienten unter Hämodialyse übertragen. Als beste Näherung für die Anzahl dieser Patienten wurde auf die Ergebnisse der InGef-Analyse zurückgegriffen. Patienten aus Herleitungsschritt 4 (2020) wurden wie oben beschrieben auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Population hochgerechnet:

Hämodialysepatienten in Deutschland

$$\frac{\text{4.506 Patienten x 83.155.031 Bevölkerung}}{\text{4.096.809 Patienten im Studienpool}} = \text{91.461 Patienten}$$

Hämodialysepatienten in einer GKV

$$\frac{\text{4.506 Patienten x 73.274.131 GKV-Versicherte}}{\text{4.096.809 Patienten im Studienpool}} = \text{80.593 Patienten}$$

Es ergibt sich eine Anzahl von 91.461 Hämodialysepatienten in Deutschland im Jahr 2020. Davon sind 80.593 Patienten in einer GKV versichert. Diese Zahl ist mit der Angabe des Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) aus dem Jahresbericht 2019 zur Qualitätssicherung Dialyse des G-BA vergleichbar, in der eine Anzahl von 81.859 Hämodialysepatienten in einer GKV angegeben wird (*6*).

Unter Berücksichtigung des Anteils an Patienten mit mäßigem bis schweren Pruritus bei Hämodialysepatienten von 27 % ergibt sich eine Anzahl von 24.694 Patienten (Gesamtbevölkerung) bzw. 21.760 Patienten (GKV-Population) in der Zielpopulation.

Zusammenfassung der beiden Herleitungen

Aufgrund der bekannten Unterversorgung der CKD-aP-Patienten in Deutschland ist davon auszugehen, dass die Zahlen der GKV-Routinedatenanalyse tendenziell unterschätzt sind. Entsprechend wurden Angaben aus der Literatur ergänzend herangezogen, um diese Unsicherheit zu adressieren.

Aus diesen beiden Herleitungen für die Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung ergibt sich eine Spanne von 4.019 bis 24.694 Patienten. Für die GKV-Population ergibt sich eine Spanne von 3.541 bis 21.760 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Difelikefalin (Kapruvia®)	Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD	Beträchtlicher Zusatznutzen	3.541 - 21.760
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation, die der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten im Anwendungsgebiet von Difelikefalin (Kapruvia®) entspricht, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen durch eine orientierende, händische Literaturrecherche identifiziert und für die Beschreibung und Charakterisierung des CKD-aP herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus Fachinformationen sowie aus deutschen und internationalen Leitlinien entnommen.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5) wurden die Ergebnisse aus einer GKV-Routinedatenanalyse herangezogen (115). Diese wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien „Gute Epidemiologischer Praxis“, „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ sowie mittels „Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2“ (STROSA2) durchgeführt. Die Analyse wurde detailliert und verbindlich im Vorfeld der Auswertung festgelegt. Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalysen wurden gemäß STROSA2 systematisch im Studienbericht beschrieben und deren Limitationen diskutiert (115). Zur Validierung der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse wurden diese mit den Daten aus aktuellen epidemiologischen Publikationen verglichen.

Für die Darstellung der Zielpopulation wurden zudem relevante Publikationen der DOPPS herangezogen, um die Unsicherheit der GKV-Routinedatenanalyse auf Grund der Untererfassung des CKD-aP einzubeziehen (19-21).

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des DESTATIS und des BMG entnommen (117, 118, 126).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. *"Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis"*. PLoS One. 2016;11 (7):e0158765.

2. National Kidney Foundation (NKF). *"K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification"*. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.

3. Rosenkranz A, Krisper P, Eller K. *"Chronische Niereninsuffizienz"*. Österreichische Ärztezeitung. 2015.

4. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. *"Chronic kidney disease"*. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3:17088.

5. Weckmann G, Chenot J-F, Stracke S. *"Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis"*. Deutsches Ärzteblatt International. 2020;117:745-751.

6. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2019. Qualitätssicherung Dialyse gemäß §13 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse. Erstellt im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2020.

7. Braun L, Sood V, Hogue S, Lieberman B, Copley-Merriman C. *"High burden and unmet patient needs in chronic kidney disease"*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2012;5:151-163.

8. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. *"Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention"*. Lancet. 2013;382 (9889):339-352.

9. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). *"Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-048. DEGAM-Leitline Nr. 22 "*. 2019.

10. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. *"Chronic Kidney Disease"*. Lancet. 2017;389 (10075):1238-1252.

11. Abbott Laboratories. *"Chronic Kidney Disease. Learning Guide series"*. 2017.

12. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *"KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)"*. 2017.

13. National Kidney Foundation (NKF). *"Chronische Nierenerkrankung. Ein Leitfaden für Patienten und ihre Familie"*. 0000.

14. Mettang T, Kremer AE. *"Uremic pruritus"*. Kidney International. 2015;87 (4):685-691.

15. Swarna SS, Aziz K, Zubair T, Qadir N, Khan M. *"Pruritus Associated With Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Literature Review"*. Cureus. 2019;11 (7):e5256.

16. World Health Organization (WHO). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 02/2022): EC 90 Pruritus 2022 [Available from: https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f1729106757.

17. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. *"S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (AWMF Register-Nr. 013-048, 2021, Stand 05/07/2022)"*. 2022.

18. Yosipovitch G, Bernhard JD. *"Clinical practice. Chronic pruritus"*. The New England Journal of Medicine. 2013;368 (17):1625-1634.

19. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, Schaufler T, Wen W, Menzaghi F, et al. *"Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients"*. Kidney Medicine. 2020;3 (1):42-53.

20. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecder T, et al. *"International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis"*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12 (12):2000-2007.

21. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. *"Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21 (12):3495-3505.

22. Berger TG, Steinhoff M. *"Pruritus and renal failure"*. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2011;30 (2):99-100.

23. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. *"An update on pruritus associated with CKD"*. American Journal of Kidney Diseases. 2007;50 (1):11-20.

24. Aresi G, Rayner HC, Hassan L, Burton JO, Mitra S, Sanders C, et al. *"Reasons for Underreporting of Uremic Pruritus in People With Chronic Kidney Disease: A Qualitative Study"*. Journal of Pain and Symptom Management. 2019;58 (4):578-586 e572.

25. Weisshaar E, Matterne U, Mettang T. *"How do nephrologists in haemodialysis units consider the symptom of itch? Results of a survey in Germany"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009;24 (4):1328-1330.

26. Hu X, Sang Y, Yang M, Chen X, Tang W. *"Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients: A meta-analysis of cross-sectional studies"*. Medicine (Baltimore). 2018;97 (21):e10633.

27. Weigel N, McBane S. *"Psoriasis"*. American Family Physician. 2013;87:626-633.

28. Ungprasert P, Raksasuk S. *"Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis"*. International Urology and Nephrology. 2018;50 (7):1277-1283.

29. Verduzco HA, Shirazian S. *"CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management"*. Kidney International Reports. 2020;5 (9):1387-1402.

30. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Gimenez-Arnau AM, et al. *"European S2k Guideline on Chronic Pruritus"*. Acta Dermato-Venereologica. 2019;99 (5):469-506.

31. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. *"Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment"*. Drugs. 2009;69 (3):251-263.

32. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. *"Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches"*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018;142 (5):1375-1390.

33. Daugirdas JT. *"Kt/V (and especially its modifications) remains a useful measure of hemodialysis dose"*. Kidney International. 2015;88 (3):466-473.

34. Gutzmer R, Mommert S, Gschwandtner M, Zwingmann K, Stark H, Werfel T. *"The histamine H4 receptor is functionally expressed on T(H)2 cells"*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009;123 (3):619-625.

35. Martin CE, Clotet-Freixas S, Farragher JF, Hundemer GL. *"Have We Just Scratched the Surface? A Narrative Review of Uremic Pruritus in 2020"*. Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2020;7:1-14.

36. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, et al. *"Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients"*. Kidney International. 2006;69 (9):1626-1632.

37. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, et al. *"The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21 (3):749-755.

38. Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. Peripheral Opioids. In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014.

39. Shirazian S, Aina O, Park Y, Chowdhury N, Leger K, Hou L, et al. *"Chronic kidney disease-associated pruritus: impact on quality of life and current management challenges"*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2017;10:11-26.

40. Lee JS, Han JS, Lee K, Bang J, Lee H. *"The peripheral and central mechanisms underlying itch"*. BMB Reports. 2016;49 (9):474-487.

41. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Miyasato K, Muramatsu T, Nakamoto H, et al. *"Efficacy and safety of a novel k-agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients"*. American Journal of Nephrology. 2012;36 (2):175-183.

42. Europäische Kommission. *"Durchführungsbeschluss der Kommission vom 25.4.2022 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Kapruvia - Difelikefalin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates"*. 2022.

43. Mathur VS, Spencer E.H., Illidge J, Stauffer JW, Munera C, Menzaghi F. *"Improvement of Quality of Life in Hemodialysis Patients with Uremic Pruritus as Measured by the Skindex-10 Questionnaire: Effect of a Novel Kappa Opioid Receptor Agonist, CR845 [Poster TH-P01040]"*. Kidney Week. 2016.

44. Mathur VS, Lindberg J, Germain M, Block G, Tumlin J, Smith M, et al. *"A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients"*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2010;5 (8):1410-1419.

45. Combs SA, Teixeira JP, Germain MJ. *"Pruritus in Kidney Disease"*. Seminars in Nephrology. 2015;35 (4):383-391.

46. Ramakrishnan K, Bond TC, Claxton A, Sood VC, Kootsikas M, Agnese W, et al. *"Clinical characteristics and outcomes of end-stage renal disease patients with self-reported pruritus symptoms"*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2014;7:1-12.

47. Vandecasteele SJ, Boelaert JR, De Vriese AS. *"Staphylococcus aureus infections in hemodialysis: what a nephrologist should know"*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009;4 (8):1388-1400.

48. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG). *"S2k Leitlinie. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018"*. 2019.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse"*. 2020.

50. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM. *"Uraemic pruritus-new perspectives and insights from recent trials"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002;17 (9):1558-1563.

51. Schwab M, Mikus G, Mettang T. *"Urämischer Pruritus im Kindes- und Jugendalter."*. Monatszeitschrift Kinderheilkunde. 1999;147 (2):232.

52. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Die Nierentransplantation [Available from: https://www.organspende-info.de/organspende/transplantierbare-organe/nierentransplantation.html.

53. Haraldstad K, Wahl A, Andenaes R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. *"A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences"*. Quality of Life Research. 2019;28 (10):2641-2650.

54. Nguyen NTQ, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. *"Chronic kidney disease, health-related quality of life and their associated economic burden among a nationally representative sample of community dwelling adults in England"*. PLoS One. 2018;13 (11):e0207960.

55. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, et al. *"Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study"*. American Journal of Kidney Diseases. 2005;45 (4):658-666.

56. Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. *"Sleep disorders and chronic kidney disease"*. World Journal of Nephrology. 2016;5 (3):224-232.

57. Susel J, Batycka-Baran A, Reich A, Szepietowski JC. *"Uraemic pruritus markedly affects the quality of life and depressive symptoms in haemodialysis patients with end-stage renal disease"*. Acta Dermato-Venereologica. 2014;94 (3):276-281.

58. Rehman IU, Khan TM. *"Effect of chronic kidney diseases-associated pruritus on patients´ sleep qualitiy, well-being and its management"*. Progress in Microbes and Molecular Biology. 2020;3 (1).

59. Ribeiro A, Ribeiro JP, von Doellinger O. *"Depression and psychodynamic psychotherapy"*. Brazilian Journal of Psychiatry. 2018;40 (1):105-109.

60. Chan KE, Thadhani RI, Maddux FW. *"Adherence barriers to chronic dialysis in the United States"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2014;25 (11):2642-2648.

61. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. *"Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis"*. The New England Journal of Medicine. 2011;365 (12):1099-1107.

62. Gomez J.L., Vassalotti J.A., Torres G., Singleton-Driscoll L. *"Shortened or Skipped Hemodialysis Sessions Attributed to Uremic Pruritus: A National Kidney Foundation Patient Survey [Abstract PO0796]"*. Kidney Week 2021. 2021;November 04-07.

63. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung (Stand: 05/2022)"*. 2022.

64. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, et al. *"British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018"*. British Journal of Dermatology. 2018;178 (1):34-60.

65. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). *"Leitlinie der DGP Sektion Pflege: Juckreiz"*. 2014.

66. Kimata N, Fuller DS, Saito A, Akizawa T, Fukuhara S, Pisoni RL, et al. *"Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS)"*. Hemodialysis International. 2014;18 (3):657-667.

67. Durrant-Finn U, Osten B, Mügge C, Nenoff P. *"Pruritus und Hauttrockenheit bei chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepatienten – eine Übersicht"*. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2009;159:317-326.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (Vorgang: 2019-B-320 Difelikefalin)"*. 2020.

69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V (Vorgang: 2022-B-022 Difelikefalin)"*. 2022.

70. Zschocke I, Mrowietz U, Karakasili E, Reich K. *"Non-adherence and measures to improve adherence in the topical treatment of psoriasis"*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014;28 Suppl 2:4-9.

71. Simons FE. *"H1-Antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders"*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003;112 (4 Suppl):S42-52.

72. AbZ-Pharma GmbH. *"Fachinformation. Cetirizin AbZ 10 mg Filmtabletten (Stand: 11/2020)"*. 2020.

73. Almirall S.A. *"Fachinformation. Ebastel® 10 mg Filmtablette (Stand: 05/2019)"*. 2019.

74. Biohorm SL. *"Fachinformation. Urtimed® 10 mg Tabletten (Stand: 05/2020)"*. 2020.

75. Dermapharm AG. *"Fachinformation. Fexofenaderm® 120 mg (Stand: 08/2019)"*. 2019.

76. Dermapharm AG. *"Fachinformation. Desloraderm® 5 mg Filmtabletten (Stand: 02/2021)"*. 2021.

77. HEUMANN PHARMA. *"Fachinformation. LORATADIN 10 Heumann (Stand: 08/2019)"*. 2019.

78. Menarini International. *"Fachinformation. Bitosen® 20 mg Tabletten (Stand: 01/2018)"*. 2018.

79. ratiopharm GmbH. *"Fachinformation. Levocetirizin-ratiopharm® 5 mg Filmtabletten (Stand: 03/2019)"*. 2019.

80. Lopes MB, Karaboyas A, Sukul N, Tsuruya K, Al Salmi I, Asgari E, et al. *"Utility of a Single Itch-Related Question and the Skindex-10 Questionnaire for Assessing Pruritus and Predicting Health-Related Quality of Life in Patients Receiving Hemodialysis"*. Kidney Medicine. 2022;4 (6):100476.

81. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. *"S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (AWMF Register-Nr. 013-048, 2021; Stand 01/03/2022)"*. 2022.

82. Viatris Pharma GmbH. *"Fachinformation. Neurontin® 100/300/400 mg Hartkapseln (Stand: 05/2022)"*. 2022.

83. Upjohn EESV. *"Fachinformation. Lyrica® Hartkapseln (Stand: 11/2021)"*. 2021.

84. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. *"Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients"*. Renal Failure. 2009;31 (2):85-90.

85. Solak Y, Biyik Z, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S, et al. *"Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study"*. Nephrology (Carlton). 2012;17 (8):710-717.

86. Scheinfeld N. *"The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain"*. International Journal of Dermatology. 2003;42 (6):491-495.

87. Manenti L, Vaglio A, Costantino E, Danisi D, Oliva B, Pini S, et al. *"Gabapentin in the treatment of uremic itch: an index case and a pilot evaluation"*. Journal of Nephrology. 2005;18 (1):86-91.

88. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivanis P. *"The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients"*. Journal of Renal Care. 2010;36 (4):180-185.

89. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL. *"Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2018;29 (7):1970-1978.

90. Kuypers DR. *"Skin problems in chronic kidney disease"*. Nature Clinical Practice Nephrology. 2009;5 (3):157-170.

91. Legat FJ. *"Is there still a role for UV therapy in itch treatment?"*. Experimental Dermatology. 2019;28 (12):1432-1438.

92. American Cancer Society. *"Ultraviolet (UV) Radiation"*. 2019.

93. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, et al. *"Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus"*. Lancet. 1996;348 (9041):1552-1554.

94. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alscher DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, et al. *"Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2000;11 (3):514-519.

95. Makhlough A, Ala S, Haj-Heydari Z, Kashi Z, Bari A. *"Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis"*. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2010;4 (2):137-140.

96. Gooding SM, Canter PH, Coelho HF, Boddy K, Ernst E. *"Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus"*. International Journal of Dermatology. 2010;49 (8):858-865.

97. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG. *"Fachinformation. Capsagamma® Dolor Creme 0,05 % (Stand: 10/2021)"*. 2021.

98. ICON Clinical Research. *"Withdrawal of Winfuran (Nalfurafine), 5 micrograms, concentrate for solution for infusion - EMEA/H/C/002683"*. 2014.

99. European Medicine Agency (EMA). *"Assessment report Winfuran"*. 2013.

100. European Medicine Agency (EMA). *"Rücknahme des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Winfuran (Nalfurafin)"*. 2014.

101. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. *"Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25 (4):1251-1257.

102. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, et al. *"Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2005;16 (12):3742-3747.

103. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Diaqnostik und Therapie des chronischen Pruritus. Registernummer 013-048 2022 [Available from: https://www.awmf.org/leitlinien.html.

104. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F, Investigators K-T. *"A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus"*. The New England Journal of Medicine. 2020;382 (3):222-232.

105. Fishbane S, Mathur V, Germain MJ, Shirazian S, Bhaduri S, Munera C, et al. *"Randomized Controlled Trial of Difelikefalin for Chronic Pruritus in Hemodialysis Patients"*. Kidney International Reports. 2020;5 (5):600-610.

106. Topf T, Wooldridge T, McCafferty K, Schömig M, Csiky B, Zwiech R, et al. *"Efficacy of Difelikefalin for the Treatment of Moderate-to-Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis of KALM-1 and KALM-2 Phase 3 Studies"*. Kidney Medicine. 2022.

107. Gardell LR, Spencer RH, Chalmers DT, Menzaghi F. *"Preclinical Profile of CR845: A Novel, Long-Acting Peripheral Kappa Opioid Receptor Agonist [Poster PW-231]"*. International Association for the Study of Pain. 2008.

108. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report for the Double-Blind Phase CR845-CLIN3102. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus, with a 52-Week Open-Label Extension"*. 2020.

109. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report for the Open-Label Extension Phase CR845-CLIN3102. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus, with a 52-Week Open-Label Extension"*. 2020.

110. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report for the Double-Blind Phase CR845-CLIN3103. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus, with a 52-Week Open-Label Extension"*. 2020.

111. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report for the Open-Label Extension Phase CR845-CLIN3103. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus, with a 52-Week Open-Label Extension"*. 2020.

112. Webster LR, Menzaghi F, Spencer RH. *"CR845, a Novel Peripherally Acting Kappa Opioid Receptor Agonist, Has Low Abuse Potential Compared With Pentazocine [Poster 421]"*. American Pain Society 34th Annual Scientific Meeting. 2015.

113. Fishbane S, Wen W, Munera C, Lin R, Bagal S, McCafferty K, et al. *"Safety and Tolerability of Difelikefalin for the Treatment of Moderate-to-Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis From the Phase 3 Clinical Trial Program"*. Kidney Medicine. 2022.

114. Frei U., Schober-Halstenberg H.-J. *"Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007"*. QuaSi-Niere gGmbH; 2008.

115. Vifor Pharma Deutschland GmbH. *"Final Report. Incidence and Prevalence of Chronic Kidney Disease Associated Pruritus and Target Population of Difelikefalin. Analysis of German Claims Data to Support the Unmet Need and Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§35a SGB V) for Difelikefalin"*. 2022.

116. Andersohn F, Walker J. *"Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database"*. Pharmacoepidemiology And Drug Safety. 2016;25 (1):106-109.

117. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *"Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020"*. 2021.

118. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 2022 [Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1636625973529&code=12411#abreadcrumb.

119. Girndt E, Trocchi P, Schneidt-Nave C, Markau S, Stang A. *"Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)"*. Deutsches Ärzteblatt International. 2016;113:85-91.

120. AstraZeneca GmbH. *"Modul 3A. Dapagliflozin (Forxiga® 5 mg/10 mg Filmtabletten). Behandlung erwachsener Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD)"*. 2021.

121. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Variante der Bevölkerungsvorausberechnung 2022 [Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellenaufbau&levelid=1645792825196&acceptscookies=false#abreadcrumb.

122. Acar L, L'hoest H, Marschall U. *"Der Einfluss der Coronapandemie auf die medizinische Versorgung schwerwiegender Erkrankungen im Jahr 2020"*. Beiträge und Analysen Gesundheitswesen aktuell 2021. 2021:308-323.

123. Chandran V, Kurien G. Dermatitis Artefacta. StatPearls. Treasure Island (FL). 2022.

124. Häckl D., Kossack N., Schindler C., Weinhold I., Wende D. *"Diskussionspapier. Weiterentwicklung der Morbiditätsparameter im Morbi-RSA - 7 Thesen und Vorschläge"*. WIG2 GmbH Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung. 2017.

125. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Aktuelle Meldungen 2020. Medizinische Versorgung in Corona-Zeiten: Vor welchen Herausforderungen steht der ambulante Sektor? 2020 [Available from: https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/medizinische-versorgung-in-corona-zeiten-vor-welchen-herausforderungen-steht-der-ambulante-12599.php#:~:text=Eine%20negative%20Auswirkung%20auf%20die,%E2%80%9Eoft%E2%80%9C%20gesehen%20zu%20haben.

126. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *"Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019"*. 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Difelikefalin ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert (1).

Bei der zVT handelt es sich um eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC). Da die zVT patientenindividuell unterschiedlich ist, können in den folgenden Abschnitten keine Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer sowie zu den Kosten der zVT gemacht werden. Der Verzicht auf die Angabe der Kosten der zVT bei patientenindividuell unterschiedlichen Therapien entspricht der gängigen Praxis des G-BA bei Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln (2-4).

Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte in Abschnitt 3.3 bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Difelikefalin (Kapruvia®)	Zielpopulation	kontinuierlich: drei Mal pro Woche (0,5 µg/kg Trocken-gewicht i. v. zum Ende jeder Dialyse)	156	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Zielpopulation	patientenindividuell unterschiedlich		
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung und Herleitung der Population ist in Abschnitt 3.2.4 zu finden. Die Information bezüglich des Behandlungsmodus von Difelikefalin wurde der Fachinformation entnommen (1). Eine Gabe drei Mal pro Woche resultiert bei 52 Kalenderwochen in 156 Behandlungen pro Jahr. Eine Behandlung mit Difelikefalin dauert nur wenige Minuten und wird am Ende der Dialyse durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Difelikefalin (Kapruvia®)	Zielpopulation	kontinuierlich: drei Mal pro Woche (0,5 µg/kg Trocken-gewicht i. v. zum Ende jeder Dialyse)	156
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Zielpopulation	patientenindividuell unterschiedlich	

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1)

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Difelikefalin (Kapruvia®)	Zielpopulation	156	50 µg[b] (0,5 µg/kg)	7.800 µg[b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Zielpopulation	patientenindividuell unterschiedlich		

a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt.
b: Der Inhalt einer Durchstechflasche (Vial) beträgt 50 µg Difelikefalin. Das erforderliche Gesamtdosisvolumen ist gemäß der Fachinformation wie folgt zu berechnen: 0,01*Trockengewicht (kg), auf das nächste Zehntel runden (0,1 ml). Entsprechend ist diese Menge für Patienten mit einem Trockengewicht von bis zu 104 kg ausreichend. Für einen Großteil der Patienten genügt entsprechend der Inhalt eines Vials pro Gabe. Nicht benötigte Difelikefalin Lösung muss nach Anbruch des Vials verworfen werden. Dieser Verwurf wird bei der Angabe zum Verbrauch pro Gabe sowie zum Jahresverbrauch berücksichtigt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (1)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Difelikefalin wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in der Fachinformation ermittelt (1).

Eine Durchstechflasche, im Folgenden auch synonym als Vial bezeichnet, enthält bei 1 ml extrahierbaren Volumen und einer Konzentration von 50 µg/ml insgesamt 50 µg des Wirkstoffs Difelikefalin. Bei einer Dosis von 0,5 µg/kg Trockengewicht und unter Verwendung der in der Fachinformation vorgegebenen Berechnung des erforderlichen Gesamtdosisvolumens ist ein Vial somit ausreichend für die Behandlung von Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 104 kg. Daten der DOPPS zeigen, dass das Durchschnittsgewicht eines Hämodialysepatienten in Deutschland mit 79 kg (n = 3.427) nur etwas oberhalb des nationalen Durchschnitts von 77 kg gemäß Mikrozensus liegt (5, 6). Weniger als 10 % der Hämodialysepatienten sind schwerer als 104 kg, sodass für den Großteil der Patienten ein Vial Difelikefalin pro Behandlung ausreichend ist.

Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in µg multipliziert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Wirkstoffe der zVT ist patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht quantifiziert werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Difelikefalin (Kapruvia®)	575,97 € 12 Vials à 50 µg	542,94 € [1,77 €[a]; 31,26 €[b]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung)
b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (7)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei Difelikefalin handelt es sich um ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Daher ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apotheken-verkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 1,77 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Difelikefalin (Kapruvia®)	Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Zielpopulation	patientenindividuell unterschiedlich		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 8)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Difelikefalin wird zum Ende jeder Dialyse (drei Mal pro Woche) als intravenöse Bolusinjektion in die venöse Leitung des Dialysekreislaufs verabreicht (1). Gemäß des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) schließt die Grundpauschale der Dialyse (Abschnitts 13.3.6 (Gebührenordnungspositionen der Nephrologie und Dialyse)) bereits weitere Leistungen mit ein. Hierzu zählt unter anderem das Einbringen von Medikamenten durch Injektion in einen parenteralen Katheter (8). Somit sind die Kosten für die Verabreichung von Difelikefalin bereits durch die Dialysepauschale abgedeckt und es fallen keine zusätzlichen Kosten für die GKV an. Zudem fallen bei der Therapie mit Difelikefalin gemäß Fachinformation keine anderweitigen, regelmäßig zwingend erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an (1).

Es besteht die Möglichkeit eine vierte Dosis Difelikefalin zu verabreichen, falls bei einem Patienten eine vierte Hämodialysebehandlung in einer Woche durchgeführt wird. Es sollten jedoch nicht mehr als vier Dosen pro Woche verabreicht werden (1). Eine vierte Dialysebehandlung wird jedoch nicht regelhaft jede Woche durchgeführt, sondern nach Bedarf, sodass diese zusätzlichen Arzneimittelkosten nicht mit berücksichtigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Difelikefalin entnommen (1). Die Informationen über die in der Dialyse-Grundpauschale enthaltenden GKV-Leistungen entstammen dem EBM der KBV (8).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Difelikefalin (Kapruvia®)	Zielpopulation	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Zielpopulation	patientenindividuell unterschiedlich	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 8)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Es wurden zunächst die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr anhand des Jahresverbrauches an Packungen und der Arzneimittelkosten pro Packung berechnet.

Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Jahresverbrauch an Wirkstoff**	**Jahresverbrauch an Packungen[a]**	**Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Difelikefalin (Kapruvia®)	7.800 µg[b]	13	7.058,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.
b: Die angegebene Wirkstoffmenge ist ausreichend für Patienten mit einem Trockengewicht bis 104 kg. Entsprechend der Berechnung des erforderlichen Gesamtdosisvolumens gemäß der Fachinformation, entsteht bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 95 kg ein Verwurf. Dieser ist mitberücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (7)

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Difelikefalin (Kapruvia®)	Zielpopulation	7.058,22 €	0 €	0 €	7.058,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Zielpopulation	patientenindividuell unterschiedlich			

a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (7)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der Indikation CKD-aP sind in Europa neben Difelikefalin keine weiteren medikamentösen Therapien zugelassen. Der CKD-aP wird derzeit mit Off-Label Therapien behandelt, für die es jedoch keine eindeutigen Empfehlungen gibt und die in den meisten Fällen eine unzureichende Wirksamkeit zeigen.

Die geschätzte Anzahl an GKV Patienten ist in Abschnitt 3.2.4 mit 3.541 bis 21.760 Patienten angegeben. Auf Grund der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Unterversorgung der CKD-aP Patienten ist jedoch davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität die Anzahl derjenigen Patienten, die mit Difelikefalin behandelt werden, im unteren Bereich der angegebenen Spanne bleiben wird.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Difelikefalin den sehr großen therapeutischen Bedarf nach einer langanhaltend wirksamen Therapie mit guter Verträglichkeit deckt, der bei CKD-aP Patienten besteht, die wegen ihrer mäßigen bis schweren Symptomatik stark unter ihrem Juckreiz leiden.

Durch das mit der Zulassung von Difelikefalin gestiegene Bewusstsein für die Erkrankung und die Situation, dass Difelikefalin die einzige zugelassene Therapie für CKD-aP auf dem Markt ist, ist mittelfristig von einer relevanten, jedoch nicht eindeutig quantifizierbaren Marktdurchdringung in dieser Patientenpopulation auszugehen.

Patienten mit Kontraindikation

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Difelikefalin bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Difelikefalin oder einen der sonstigen Bestandteile (Natriumchlorid, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure) kontraindiziert (1).

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor. Aus diesem Grund können keine Schätzungen über die Verminderung der Größe der Zielpopulation vorgenommen werden. Es wird jedoch von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patienten ausgegangen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Difelikefalin im Versorgungsalltag existieren nicht. Aus diesem Grund können Therapieabbrüche bei der Einschätzung der Versorgungsanteile nicht berücksichtigt werden.

Patientenpräferenzen

Es können keine Aussagen zur Patientenpräferenz getroffen werden, da keine Daten hierzu vorliegen. Dennoch ist davon auszugehen, dass die intravenöse Verabreichung von Difelikefalin am Ende der Dialysesitzung zur Einhaltung der Therapie durch den Patienten beiträgt. Bei der multimorbiden Patientenpopulation ist eine ohnehin hohe Tablettenlast anzunehmen, die einen negativen Effekt auf die Einhaltung der Therapie ausübt (9). Dieser Effekt wird durch die intravenöse Gabe von Difelikefalin nicht weiter verstärkt.

Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich

Generell werden Dialysen größtenteils im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt, in dessen Kontext entsprechend auch die Verabreichung von Difelikefalin erfolgt. Nur bei kritischen Patienten (ca. 5 %) wird die chronische Dialysebehandlung im stationären Sektor erbracht (10).

Im ambulanten Versorgungsbereich ist der Einsatz von Difelikefalin auf Dialyseeinrichtungen beschränkt, da die Anwendung für medizinisches Fachpersonal bestimmt ist, das Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen innerhalb des Anwendungsgebiets von Difelikefalin hat. Ursachen für Pruritus außer einer chronischer Nierenerkrankung sollten ausgeschlossen werden, bevor eine Behandlung mit Difelikefalin eingeleitet wird (1).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten wurden für alle potenziellen erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD berechnet. Wie in dem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt wurde, ist im Versorgungsalltag davon auszugehen, dass die Anzahl der mit Difelikefalin behandelten CKD-aP Patienten im unteren Bereich der angegebenen Spanne zu der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation liegt. Demnach wäre die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine erhebliche Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV. Wie bereits beschrieben, ist jedoch eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Difelikefalin zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch von Difelikefalin in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2, sowie die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Arzneimittelkosten und die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung (Stand: 05/2022)"*. 2022.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation))"*. 2021.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten)"*. 2021.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie)"*. 2021.

5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen (2017) 2019 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html.

6. Dialyse Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *"DOPPS Datenabfrage, Stand 08/2021, Data on File"*. 2021.

7. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Exceltabelle zur Kostenberechnung"*. 2022.

8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *"Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2022"*. 2022.

9. Wang S, Alfieri T, Ramakrishnan K, Braunhofer P, Newsome BA. *"Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis"*. Nephrol Dial Transplant. 2014;29 (11):2092-2099.

10. aerzteblatt.de. Leistungskürzungen bedrohen Versorgung stationärer Dialysepatienten 2016 [Available from: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/65572/Leistungskuerzungen-bedrohen-Versorgung-stationaerer-Dialysepatienten.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation von Difelikefalin (1).

Anwendungsgebiet

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

Anforderungen an die Diagnostik

Ursachen für Pruritus außer einer chronischer Nierenerkrankung sollten ausgeschlossen werden, bevor eine Behandlung mit Difelikefalin eingeleitet wird.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Kapruvia® sollte nur in einem Hämodialyse-Zentrum angewendet werden.

Kapruvia® ist für die Anwendung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt, das Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen innerhalb des Anwendungsgebiets von Difelikefalin hat.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Dauer der Haltbarkeit: 2 Jahre
- Aufbewahrung: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung sowie Art und Dauer der Behandlung

Dosierung

Difelikefalin wird 3-mal wöchentlich am Ende der Hämodialysebehandlung beim Rückspülen oder nach dem Rückspülen als intravenöse Bolusinjektion in den venösen Zugang des extrakorporalen Kreislaufs verabreicht.

Die empfohlene Dosis Difelikefalin beträgt 0,5 Mikrogramm/kg Trockengewicht (d. h. das Zielgewicht nach der Dialyse). Das erforderliche Gesamtdosisvolumen (ml) aus der Durchstechflasche ist folgendermaßen zu berechnen: 0,01 × Trockengewicht (kg), auf das nächste Zehntel zu runden (0,1 ml). Bei Patienten mit einem Trockengewicht von 195 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 100 Mikrogramm (2 ml). Die Injektionsvolumina sind in der nachstehenden Tabelle 3-19 aufgeführt:

Tabelle 3-19: Gewichtsabhängige Dosierung von Difelikefalin

Gewichtsbereich (Trockengewicht in kg)	**Injektionsvolumen[a] (ml)**
40 - 44	0,4
45 - 54	0,5
55 - 64	0,6
65 - 74	0,7
75 - 84	0,8
85 - 94	0,9
95 - 104	1,0
105 - 114	1,1
115 - 124	1,2
125 - 134	1,3
135 - 144	1,4
145 - 154	1,5
155 - 164	1,6
165 - 174	1,7
175 - 184	1,8
185 - 194	1,9
≥ 195	2,0

a: Wenn ein Volumen von über 1 ml erforderlich ist, kann möglicherweise mehr als eine Durchstechflasche benötigt werden.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Hinweise zur Anwendung

Das Einsetzen der juckreizlindernden Wirkung von Difelikefalin ist 2-3 Wochen nach der Behandlung zu erwarten.

Ausgelassene Dosen

Wenn eine regelmäßig geplante Hämodialysebehandlung versäumt wird, sollte Kapruvia® bei der nächsten Hämodialysebehandlung mit der gleichen Dosis verabreicht werden.

Zusätzliche Behandlung

Falls eine vierte Hämodialysebehandlung in einer Woche durchgeführt wird, sollte Kapruvia® am Ende der Hämodialyse gemäß der empfohlenen Dosis verabreicht werden. Es sollten nicht mehr als vier Dosen pro Woche verabreicht werden, auch wenn mehr als vier Hämodialysebehandlungen in einer Woche durchgeführt werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine vierte Dosis Kapruvia® zu einer sicherheitsbedenklichen Akkumulation von Difelikefalin führt, da der Großteil des verbleibenden Difelikefalins aus der vorherigen Behandlung durch die Hämodialyse ausgeschieden wird (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit einer vierten Dosis ist jedoch aufgrund unzureichender Daten nicht vollständig nachgewiesen.

Überdosierung

In klinischen Studien bei Hämodialysepatienten wurden Difelikefalin-Einzeldosen in bis zu 12 Mal und Difelikefalin-Mehrfachdosen in bis zu 5 Mal höheren Dosen als die klinische Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg verabreicht. Es wurde eine dosisabhängige Erhöhung der Nebenwirkungen beobachtet, einschließlich Schwindelgefühl, Somnolenz, Veränderungen des Gemütszustands, Parästhesie, Müdigkeit, Hypertonie und Erbrechen.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine angemessene medizinische Versorgung basierend auf dem klinischen Status des Patienten bereitgestellt werden.

Eine 4-stündige Hämodialyse unter Verwendung eines Hochflussdialysators beseitigte Difelikefalin zu etwa 70-80 % aus dem Plasma und Difelikefalin war am Ende von zwei Dialysezyklen nicht mehr im Plasma nachweisbar (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit nicht abgeschlossener Hämodialysebehandlung

Bei Hämodialysebehandlungen, die weniger als eine Stunde dauern, sollte die Verabreichung von Difelikefalin bis zur nächsten Hämodialysesitzung ausgesetzt werden.

Nach der Verabreichung von Difelikefalin bei Hämodialysepatienten wird vor der nächsten Hämodialysesitzung bis zu 70 % aus dem Körper ausgeschieden (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2 der Fachinformation). Verbleibende Difelikefalin-Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt der nächsten Hämodialyse werden innerhalb von einer Stunde Hämodialyse um ungefähr 40-50 % reduziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Anwendung von Difelikefalin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde bisher nicht untersucht (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) und die Anwendung bei dieser Patientenpopulation wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patientenpopulation (≥ 65 Jahre)

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten sind die gleichen wie für erwachsene Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Difelikefalin bei Kindern von 0 bis 17 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie tritt häufig bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Hämodialyse auf. In den placebokontrollierten klinischen Studien wurde bei den mit Difelikefalin behandelten Patienten (4,7 %; 20/424 Patienten) im Vergleich zu Placebo (3,5 %; 15/424 Patienten) eine zahlenmäßig höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse von Hyperkaliämie berichtet. Es wurde kein kausaler Zusammenhang festgestellt. Eine häufige Überwachung der Kaliumwerte wird empfohlen.

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

Difelikefalin wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz der New York Heart Association-Klasse IV nicht untersucht. In den Schlüsselstudien wurde bei den mit Difelikefalin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo ein geringfügiges numerisches Ungleichgewicht bei Ereignissen von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Krankheitsgeschichte, die ihre Vorhofflimmern-Behandlung abbrachen oder aussetzten. Es wurde kein kausaler Zusammenhang festgestellt.

Patienten mit gestörter Blut-Hirn-Schranke

Difelikefalin ist ein peripher wirkender Kappa-Opioidrezeptor-Agonist mit eingeschränktem Zugang zum Zentralnervensystem (ZNS). Die Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist wichtig, um die Aufnahme von Difelikefalin in das ZNS zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bei Patienten mit klinisch bedeutsamen Störungen der BHS (z. B. primäre bösartige Hirntumoren, ZNS-Metastasen oder andere entzündliche Erkrankungen, aktive Multiple Sklerose, fortgeschrittene Alzheimer-Krankheit) kann ein Risiko für den Eintritt von Difelikefalin in das ZNS bestehen. Kapruvia® sollte 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. Diese Symptome können im Laufe der Zeit bei fortgesetzter Behandlung nachlassen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Im Vergleich zu Placebo war die Inzidenz von Somnolenz höher bei mit Difelikefalin behandelten Patienten ab 65 Jahren (7,0 %) als bei mit Difelikefalin behandelten Patienten unter 65 Jahren (2,8 %).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Difelikefalin hat keine hemmende oder induzierende Wirkung auf CYP450-Enzyme und ist kein Substrat von CYP450-Enzymen. Es ist auch kein Inhibitor von Enzymen der Glucuronidierung. Difelikefalin ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor von humanen Transporterproteinen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Daher ist die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen von Difelikefalin mit anderen Arzneimitteln gering. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimittel wie etwa sedierenden Antihistaminika, Opioid-Analgetika oder anderen ZNS-Depressiva (z. B. Clonidin, Ondansetron, Gabapentin, Pregabalin, Zolpidem, Alprazolam, Sertralin, Trazodon) kann die Wahrscheinlichkeit von Schwindelgefühl und Somnolenz erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Difelikefalin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Gründen der Vorsicht soll eine Anwendung von Kapruvia® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Difelikefalin beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Kapruvia® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Kapruvia® zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Difelikefalin über die Muttermilch gezeigt.

Fertilität

Daten zu den Auswirkungen von Difelikefalin auf die Fertilität bei Menschen liegen nicht vor. In Studien mit an Ratten mit Difelikefalin wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kapruvia® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bei Patienten, die Difelikefalin erhalten, wurde von Somnolenz und/oder Schwindelgefühl berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollte hinsichtlich des Führens eines Fahrzeugs oder des Bedienens von Maschinen zur Vorsicht geraten werden, bis die Auswirkung von Difelikefalin auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt ist. Somnolenz trat innerhalb der ersten drei Behandlungswochen auf und klang bei fortgesetzter Behandlung tendenziell ab. Schwindelgefühl trat innerhalb der ersten neun Behandlungswochen auf und war im Allgemeinen vorübergehend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im RMP aufgeführten routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-20 dargestellt (2).

Tabelle 3-20: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)**
Herzversagen und Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern bei Hämodialysepatienten mit Vorhofflimmern in der Anamnese	<u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Medikament. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Gezielter Fragebogen zu Herzversagen und Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern bei Hämodialysepatienten mit Vorhofflimmern in der Anamnese <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</u> keine

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)**
Verwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Routinemäßige Risikominimierungs-aktivitäten: Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwanger-schaft und Stillzeit) Folgende Abschnitte der Gebrauchs-information enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: keine	Routinemäßige Pharmako-vigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Spezifischer Fragebogen zur Beobachtung von Neben-wirkungen bei schwangeren Frauen Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: keine
Verwendung bei Patienten mit gestörter Blut-Hirn-Schranke	Routinemäßige Risikominimierungs-aktivitäten: Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 4.4 (Besondere Warn-hinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Folgende Abschnitte der Gebrauchs-information enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: keine	Routinemäßige Pharmako-vigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: keine
Verwendung bei Patienten mit schwerer Leber-funktionsstörung	Routinemäßige Risikominimierungs-aktivitäten: Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) Folgende Abschnitte der Gebrauchs-information enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 3 Verschreibungspflichtiges Medikament. Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: keine	Routinemäßige Pharmako-vigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz Aktivitäten)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Weitere Anforderungen, die über die oben beschriebenen hinausgehen und die in der Fachinformation, Gebrauchsinformation oder dem RMP beschrieben sind, bestehen nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 sind der aktuellen Produkt- und Fachinformation (1, 3) sowie dem RMP (2) des zu bewertenden Arzneimittels Difelikefalin (Kapruvia®) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung (Stand: 05/2022)"*. 2022.

2. Vifor Pharma. *"EU Risk Management Plan for Kapruvia® (Difelikefalin) (Version 1.4)"*. 2022.

3. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"EPAR-Produktinformation zu Kapruvia® (Difelikefalin)"*. 0000.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Kontrolle der Kaliumwerte (GOP: 32081)	Eine häufige Überwachung der Kaliumwerte wird empfohlen (S. 1, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 05/2022 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Die in Tabelle 3-21 genannten ärztlichen Leistungen werden im EBM vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 3. Quartal 2022 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung (Stand: 05/2022)"*. 2022.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *"Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2022"*. 2022.