Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Difelikefalin (Kapruvia®)

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 13
Abkürzungsverzeichnis 19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 25
4.1.1 Fragestellung 25
4.1.2 Datenquellen 28
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien 28
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen 28
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen 29
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen 40
4.2 Methodik 41
4.2.1 Fragestellung 41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 43
4.2.3 Informationsbeschaffung 46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 48
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 50
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 56
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 56
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte 61
4.2.5.2.2.1 Mortalität 61
4.2.5.2.2.2 Morbidität 61
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 67
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit 71
4.2.5.2.3 Statistische Methodik 76
4.2.5.3 Meta-Analysen 80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 85
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 89
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 91
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 95
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 98
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 99
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 125
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 127
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 128
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT ... 131
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 131
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 163
4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT ... 174
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 236
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität ... 248
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ... 279
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit ... 290
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 310
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 311
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 311
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 311
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 311
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 312
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 312
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 314
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 314
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 315
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 315
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 315
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 316
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 316
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 317
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 317
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 318
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 318
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 318
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 321

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 323
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 324
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 325
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 326
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 326
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 374
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 375
4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 375
4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen ... 376
4.3.2.3.3.3 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 386
4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 473
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 474
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 475
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 475
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 477
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 492
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 493
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 493
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 493
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 493
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 494
4.6 Referenzliste ... 496
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 504
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 511
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 517
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 521
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 542
Studie KALM-1 ... 542
Studie KALM-2 ... 566
Studie CLIN3101 ... 588
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 602
Anhang 4-G : Ergänzende Informationen ... 643
Definition der CMQ Kategorien für UE von besonderem Interesse ... 644
Studienbeschreibung der Studie CLIN3105 ... 647
Anhang 4-H : Zusatzauswertungen – Ergebnisse aus RCT ... 655
Anhang 4-I : Zusatzauswertungen – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 656

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) ... 30

Tabelle 4-2: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) ... 34

Tabelle 4-3: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Verträglichkeit (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) ... 35

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 43

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen zur Langzeitverträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 45

Tabelle 4-6: Demografische Patientencharakteristika ... 57

Tabelle 4-7: Klinische Patientencharakteristika ... 58

Tabelle 4-8: Juckreiz-stillende Vor- und Begleittherapien ... 60

Tabelle 4-9: Auswertungen zur WI-NRS ... 62

Tabelle 4-10: Auswertung der Domäne Verteilung des 5-D-Pruritus Fragebogens ... 64

Tabelle 4-11: Auswertungen zum 5-D-Pruritus Fragebogen ... 65

Tabelle 4-12: Auswertungen zum PGIC Fragebogen ... 67

Tabelle 4-13: Einzelfragen und Domänen des Skindex-10 Fragebogens ... 68

Tabelle 4-14: Auswertungen zum Skindex-10 Fragebogen ... 68

Tabelle 4-15: Auswertungen zu UE ... 75

Tabelle 4-16: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) ... 87

Tabelle 4-17: Post hoc für die Nutzenbewertung definierte Subgruppenanalysen ... 88

Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94

Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98

Tabelle 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99

Tabelle 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100

Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 104
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Demografische Charakteristika der Patienten 105
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Klinische Charakteristika der Patienten 107
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Juckreiz-stillende Vor- und Begleittherapien 109
Tabelle 4-28: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (DB) – ITT-Population) 119
Tabelle 4-29: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (DB) – ITT-Population) 120
Tabelle 4-30: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (DB) – ITT-Population) 121
Tabelle 4-31: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (DB) – ITT-Population) 122
Tabelle 4-32: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD Meta-Analyse – ITT-Population) 123
Tabelle 4-33: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD Meta-Analyse – ITT-Population) 123
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-36: Operationalisierung der WI-NRS 131
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die WI-NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-38: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „WI-NRS“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 134
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 137
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im WI-NRS“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 140
Tabelle 4-41: Operationalisierung des 5-D-Pruritus Fragebogens 146

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 5-D-Pruritus Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-43: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „5-D-Pruritus Gesamtscore“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 149

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 151

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im 5-D-Pruritus Gesamtscore“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 154

Tabelle 4-46: Operationalisierung des PGIC Fragebogens 157

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGIC Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten zum Endpunkt „PGIC Fragebogen“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 159

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 160

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Skindex-10 Fragebogens 163

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Skindex-10 Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Tabelle 4-52: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Skindex-10 Gesamtscore“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 166

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 169

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 171

Tabelle 4-55: Operationalisierung der UE 174

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 177

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 187

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 198

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 203

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 209

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 221

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 228

Tabelle 4-64: Anzahl an Patienten in den Subgruppen (ITT-Population) 238

Tabelle 4-65: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 241

Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität (Studien KALM-1 (DB), KALM-2 (DB), IPD Meta-Analyse) ... 248

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht “ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 254

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung “ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 259

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz“ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 264

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „Verbesserung im WI-NRS“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 266

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 271

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität“ für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 275

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Studien KALM-1 (DB), KALM-2 (DB), IPD Meta-Analyse) 279

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscore“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 284

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 287

Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit (Studien KALM-1 (DB), KALM-2 (DB), IPD Meta-Analyse) 290

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum „Alter“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 298

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 300

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Spezifische medizinische Bedingungen“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 304

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 307

Tabelle 4-81: Liste der eingeschlossenen Studien 310

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 312

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 312

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 312

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 313

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 313

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 316

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 316

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 316

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 317

Tabelle 4-91: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (keine RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 319

Tabelle 4-92: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 320

Tabelle 4-93: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 323

Tabelle 4-94: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 324
Tabelle 4-95: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 325
Tabelle 4-96: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 328
Tabelle 4-97: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 330
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-L) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) .. 331
Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) .. 335
Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-L) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Klinische Charakteristika der Patienten 339
Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Klinische Charakteristika der Patienten 342
Tabelle 4-102: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-L) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Juckreiz-stillende Vor- und Begleittherapien 345
Tabelle 4-103: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Juckreiz-stillende Vor- und Begleittherapien 354
Tabelle 4-104: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (OL) – SAF-L, SAF-C) 363
Tabelle 4-105: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (OL) – SAF-L, SAF-C) 363
Tabelle 4-106: Anzahl der Patienten während der vier Quartale der Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (OL) – SAF-L) .. 364
Tabelle 4-107: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (OL) – SAF-L, SAF-C) 365
Tabelle 4-108: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (OL) – SAF-L, SAF-C) 366
Tabelle 4-109: Anzahl der Patienten während der vier Quartale der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (OL) – SAF-L) .. 366
Tabelle 4-110: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse – SAF-L, SAF-C) 368

Tabelle 4-111: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) – SAF-L, SAF-C) 368

Tabelle 4-112: Anzahl der Patienten während der vier Quartale der Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse – SAF-L) 369

Tabelle 4-113: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLIN3101 – SAF-L, SAF-C)..... 371

Tabelle 4-114: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLIN3101 – SAF-L, SAF-C)..... 371

Tabelle 4-115: Anzahl der Patienten während der vier Quartale der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLIN3101 – SAF-L)..... 372

Tabelle 4-116: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 374

Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 375

Tabelle 4-118: Operationalisierung des 5-D-Pruritus Fragebogens – weitere Untersuchungen..... 376

Tabelle 4-119: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „5-D-Pruritus Fragebogen“ eingegangen sind (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)..... 378

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 380

Tabelle 4-121: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „5-D-Pruritus Fragebogen“ eingegangen sind (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 382

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 384

Tabelle 4-123: Operationalisierung der UE 386

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) .. 389

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) .. 391

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 395

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 402

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 412

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 417

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 427

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF--C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 430

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 435

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 450

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 454

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 457

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 461

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 464

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 467

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 470

Tabelle 4-140: Liste der eingeschlossenen Studien 474

Tabelle 4-141: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 480

Tabelle 4-142: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 483

Tabelle 4-143: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Verträglichkeit (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) 484
Tabelle 4-144: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 492
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KALM-1 (NCT03422653) 542
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KALM-2 (NCT03636269) 566
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIN3101 nach TREND 588
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KALM-1 603
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KALM-2 617
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CR845-CLIN3101 631
Tabelle 4-151: UE von besonderem Interesse – Definition der CMQ Kategorien nach PT 644
Tabelle 4-152: Zusammenfassung der wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845) 649
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der wöchentlichen Schlafqualität Durchschnittscores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845) 650
Tabelle 4-154: Zusammenfassung des 5-D-Pruritus Gesamtscores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845) 651
Tabelle 4-155: Zusammenfassung der EQ VAS Scores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845) 652
Tabelle 4-156: Zusammenfassung der EQ-PSO Scores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845) 653
Tabelle 4-157: Zusammenfassung des Skindex-10 Gesamtscores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845) 654

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Abbildung 4-3: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (DB) (ITT-Population) 135

Abbildung 4-4: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (DB) (ITT-Population) 136

Abbildung 4-5: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf der IPD Meta-Analyse (ITT-Population)..... 136

Abbildung 4-6: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 138

Abbildung 4-7: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)..... 143

Abbildung 4-8: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)..... 144

Abbildung 4-9: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 145

Abbildung 4-10: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (DB) (ITT-Population) 150

Abbildung 4-11: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (DB) (ITT-Population) 150

Abbildung 4-12: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der IPD Meta-Analyse (ITT-Population)..... 151

Abbildung 4-13: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 153

Abbildung 4-14: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)..... 155

Abbildung 4-15: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 161

Abbildung 4-16: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (DB) (ITT-Population) 167

Abbildung 4-17: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (DB) (ITT-Population) 167
Abbildung 4-18: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf der IPD Meta-Analyse (ITT-Population)..... 168
Abbildung 4-19: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 170
Abbildung 4-20: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)..... 172
Abbildung 4-21: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE (Gesamt)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S).... 182
Abbildung 4-22: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)..... 183
Abbildung 4-23: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Schweres UE“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 183
Abbildung 4-24: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Nicht schweres UE“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)..... 184
Abbildung 4-25: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 185
Abbildung 4-26: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE, die zum Tod führten“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 185
Abbildung 4-27: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Difelikefalin versus Placebo..... 192
Abbildung 4-28: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Difelikefalin versus Placebo..... 193
Abbildung 4-29: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo..... 194
Abbildung 4-30: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatio-nen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 194
Abbildung 4-31: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo..... 195
Abbildung 4-32: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Difelikefalin versus Placebo..... 196

Abbildung 4-33: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 196

Abbildung 4-34: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Gefäßerkrankungen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 197

Abbildung 4-35: IPD Meta-Analyse für SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 201

Abbildung 4-36: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gangstörung (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 214

Abbildung 4-37: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 215

Abbildung 4-38: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schwindelgefühl (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 215

Abbildung 4-39: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Synkope (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 216

Abbildung 4-40: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Somnolenz (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 217

Abbildung 4-41: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 218

Abbildung 4-42: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Stimmungs- und Verhaltensänderung (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 218

Abbildung 4-43: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gefühl anomal (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 219

Abbildung 4-44: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Tachykardie und Palpitationen (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 220

Abbildung 4-45: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwer) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 226

Abbildung 4-46: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwer) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 227

Abbildung 4-47: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwerwiegend) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 233

Abbildung 4-48: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwerwiegend) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 234

Abbildung 4-49: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Tachykardie und Palpitationen (schwerwiegend) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo 235

Abbildung 4-50: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB) 253

Abbildung 4-51: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB) 253

Abbildung 4-52: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten mit einem mäßigen Schweregrad der Erkrankung (WI-NRS 4-6) in der Studie KALM-2 (DB) 256

Abbildung 4-53: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten mit einem schweren Schweregrad der Erkrankung (WI-NRS ≥ 7) in der Studie KALM-2 (DB) 257

Abbildung 4-54: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten mit einem mäßigen Schweregrad der Erkrankung (WI-NRS 4-6) in der IPD Meta-Analyse 257

Abbildung 4-55: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten mit einem schweren Schweregrad der Erkrankung (WI-NRS ≥ 7) in der IPD Meta-Analyse 258

Abbildung 4-56: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-NRS 4-6))“ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 261

Abbildung 4-57: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (schwer (WI-NRS ≥ 7))“ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 262

Abbildung 4-58: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten, die Medikamenten gegen Juckreiz verwenden, in der Studie KALM-2 (DB) 263

Abbildung 4-59: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten, die keine Medikamenten gegen Juckreiz verwenden, in der Studie KALM-2 (DB) 263

Abbildung 4-60: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB) 268

Abbildung 4-61: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB) 269

Abbildung 4-62: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der IPD Meta-Analyse 269

Abbildung 4-63: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der IPD Meta-Analyse 270

Abbildung 4-64: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (männlich)“ für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 273

Abbildung 4-65: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (weiblich)“ für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 274

Abbildung 4-66: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität (schwarz oder afroamerikanisch)“ für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 277

Abbildung 4-67: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität (weiß)“ für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 277

Abbildung 4-68: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität (andere)“ für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 278

Abbildung 4-69: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB) 282

Abbildung 4-70: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB) 282

Abbildung 4-71: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der IPD Meta-Analyse 283

Abbildung 4-72: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der IPD Meta-Analyse 283

Abbildung 4-73: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (weiblich)“ für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 286

Abbildung 4-74: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig)“ für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population) 289

Abbildung 4-75: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig)“ für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 302

Abbildung 4-76: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Spezifische medizinische Bedingungen (nein)“ für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S) 306

Abbildung 4-77: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 322

Abbildung 4-78: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (OL) (SAF-L) 379
Abbildung 4-79: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (OL) (SAF-L) 379
Abbildung 4-80: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der gepoolten Analyse (SAF-L) 380
Abbildung 4-81: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (OL) (SAF-C) 383
Abbildung 4-82: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (OL) (SAF-C) 383
Abbildung 4-83: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der gepoolten Analyse (SAF-C) 384
Abbildung 4-84: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie KALM-1 565
Abbildung 4-85: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie KALM-2 587
Abbildung 4-86: Flow-Chart für die Studie CLIN3101 601

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
Ausschl.	Ausschließlich
bpm	Schläge pro Minute (beats per minute)
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CHW	Cui, Hung, Wang Methodik
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease)
CKD-aP	CKD-assoziierter Pruritus
CMQ	Customized MedDRA Query
Co., Ltd.	Company, Limited
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR845	Difelikefalin
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
d.h.	Das heißt
DB	Double Blind (doppelt-verblindete Studienphase)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EQ VAS	European Quality of Life – Visuelle Analogskala
EQ-PSO	European Quality of Life – Psoriasis Dimension
ET	Vorzeitigen Studienabbruch (Early Termination)
et al.	Et alii
etc.	etcetera
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
i. v.	Intravenös
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IL	Interleukin
Inc.	Incorporated
Inkl.	Inklusive
IPD	Individuelle Teilnehmerdaten (Individual Participant Data)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
KDQOL-36™	Kidney Disease Quality of Life-36™
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
Kt/V	Parameter für die Dialyseeffektivität
LS-MW	Least-Square Mean
LS-MWD	LS-MW-Differenz
M	Molar
MAR	Missing At Random
Max	Maximum, maximal
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
MI	Multiple Imputation
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Lineares Modell mit wiederholter Messung (Mixed effect Model Repeat Measurement)
MNAR	Missing Not At Random
MOS	Medical Outcomes Study
mPIGC	Modifizierten Patient Global Impression of Change
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
N	Anzahl der Studienteilnehmer
n.a.	Nicht auswertbar
n.d.	Nicht durchgeführt
n.z.	Nicht zutreffend
NA	Nicht anwendbar (Not Applicable)
NCT	National Clinical Trial
NRS	Numerical Rating Scale (numerische Bewertungsskala)

Abkürzung	Bedeutung
OL	Open Label Studienphase
OOWS	Objective Opioid Withdrawal Scale
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
p. o.	Per os
PD	Pharmakodynamik
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PP	Per-Protocol
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s. u.	Siehe unten
SAF	Verträglichkeitspopulation (Safety Analysis Set)
SAF-C	Completer Set der Open Label Phase (Safety Analysis Set - Completer)
SAF-L	Verträglichkeitspopulation der Open Label Phase (Safety Analysis Set - Long)
SAF-S	Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Phase (Safety Analysis Set - Short)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SOWS	Subjective Opiate Withdrawal Scale
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UVB	Ultraviolettstrahlung-B
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WI-NRS	Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

4.1.1 Fragestellung

Gemäß Fachinformation lautet der Indikationstext wie folgt (1):

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

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Difelikefalin (in den Studienunterlagen verwendetes Synonym: CR845; Handelsname: Kapruvia®) bei der Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) bei erwachsenen Hämodialysepatienten (1). Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Difelikefalin erfolgt basierend auf patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Im Folgenden wird im Fließtext der Begriff „Difelikefalin" verwendet. Die Bezeichnung „CR845" wird in den Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3 angegeben.

In der finalen Niederschrift (Beratungsanforderung 2022-B-022) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zu Difelikefalin wurde die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt (2):

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und/oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in Frage kommen: Rückfettende und hydratisierende Topika, nichtsedierende systemische H1-Antihistaminika, Ultraviolettstrahlung-B (UVB)-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin.

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH hat aus den in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 detailliert dargelegten Gründen eine Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Gemäß § 5 Absatz (Abs.) 3, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) soll die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz vorgenommen werden (3). In der vorliegenden Nutzenbewertung von Difelikefalin werden die pivotalen Schwesterstudien KALM-1 (CR845-CLIN3102) und KALM-2 (CR845-CLIN3103) für die Bewertung als bestverfügbare Evidenz herangezogen.

Es handelt sich um zwei Phase III-Studien mit jeweils einer 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelt-verblindeten Studienphase sowie einer 52-wöchigen, einarmigen Open Label Studienphase, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin zur Behandlung von mäßigem bis schwerem CKD-assoziiertem Pruritus (CKD-aP) bei erwachsenen Hämodialysepatienten untersuchen.

Die vergleichenden Studienergebnisse der Studien KALM-1 (CR845-CLIN3102) und KALM-2 (CR845-CLIN3103) sowie deren Meta-Analyse mit individuellen Teilnehmerdaten (Individual Participant Data, IPD) für Woche 12 werden zur Ableitung des Zusatznutzens für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Ergänzend werden die verfügbaren, nicht vergleichenden Langzeitdaten zur Morbidität und Verträglichkeit der Open Label Studienphasen der Studien KALM-1 (CR845-CLIN3102) und KALM-2 (CR845-CLIN3103) sowie deren gepoolter Analyse über einen Zeitraum von 52 Wochen in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Zusätzlich werden die Ergebnisse der 52-wöchigen Open Label Studie CR845-CLIN3101 zur Verträglichkeit ebenfalls in dem Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt. Neben den Daten für Woche 52 werden für die Langzeitstudien(-phasen) ebenfalls Verträglichkeitsdaten für Woche 12 dargestellt. Durch die Darstellung der Woche 12-Daten wird aufgrund ähnlicher Beobachtungs- und Expositionsdauern wie in den doppelt-verblindeten Studienphasen eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zwischen den Studienphasen ermöglicht.

Im Dossier werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten zu Woche 12 der doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 (CR845-CLIN3102) und KALM-2 (CR845-CLIN3103) dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3). Kursiv hervorgehobene Endpunkte wurden ebenfalls in den Open Label Phasen dieser Studien erhoben (Abschnitt 4.3.2.3.3). In der Studie CR845-CLIN3101 wurden ausschließlich Endpunkte zur Verträglichkeit erhoben (Abschnitt 4.3.2.3.3).

Morbidität

- Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale (WI-NRS)
    - Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores
    - Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte
    - Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte
    - Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)
- 5-D-Pruritus Fragebogen
    - *Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores*
    - Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte
    - *Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung)*

  - Verbesserung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) um ≥ 1 Punkt

- Patient Global Impression of Change (PGIC) Fragebogen
  - Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des Juckreizzustands („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skindex-10 Fragebogen
  - Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores
  - Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte
  - Veränderung der Skindex-10 Domänenscores (Erkrankung, emotionale Belastung, soziale Funktionsfähigkeit)
  - Verbesserung der Skindex-10 Domänenscores Erkrankung und emotionale Belastung um ≥ 3 Punkte
  - Verbesserung des Skindex-10 Domänenscores soziale Funktionsfähigkeit um ≥ 4 Punkte

Verträglichkeit

- *Unerwünschte Ereignisse (UE)*
  - *UE Gesamtraten (UE (Gesamt), schwerwiegende UE (SUE), schwere UE, nicht schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten)*
  - *Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT)*
  - *UE von besonderem Interesse (Gesamtraten, nicht schwer, schwer, schwerwiegend)*

Zusätzlich werden aus der 12-wöchigen Open Label Studie CR845-CLIN3105 in Abschnitt 4.4.2 weitere Studienergebnisse zu zusätzlichen, patientenrelevanten Endpunkten ergänzend dargestellt.

Im Folgenden werden die Studien KALM-1 (CR845-CLIN3102) und KALM-2 (CR845-CLIN3103) ausschließlich mit „KALM-1“ und „KALM-2“ bezeichnet. Zur besseren Differenzierung zwischen den doppelt-verblindeten und den Open Label Phasen werden, wenn sinnvoll, die Zusätze „DB“ für „Double Blind“ und „OL“ für „Open Label“ mit angegeben. Die Studien CR845-CLIN3101 und CR845-CLIN3105 werden vereinfacht mit „CLIN3101“ und „CLIN3105“ benannt.

4.1.2 Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien mit der Studienmedikation Difelikefalin wurden eine bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche von Ovid® sowie eine Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) Clinical Trials Registry Platform sowie in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt.

Zusätzlich wurde die Internetseite des G-BA hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien (randomized controlled trial, RCT) sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht (Abschnitt 4.2.3.4).

Die Recherchen erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter und in die Bewertung einzubeziehender Studien wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die mittels bibliographischer Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien wurden anhand der in Tabelle 4-4 (RCT) bzw. Tabelle 4-5 (weitere Untersuchungen) genannten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entsprechend der vorgegebenen Methodik der vorliegenden Dossiervorlage beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studien wurden in den Abschnitten 4.2, 4.3.1.2.1 und 4.3.2.3.2.1 beschrieben und entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14) bzw. dem Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement (Items 1 bis 22) einschließlich der Flow-Charts zum Patientenfluss in Anhang 4-E dargestellt.

Für die zur Bewertung herangezogenen Studien wurden die a priori definierten, allgemeinen und erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika dargestellt (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.3.2.1).

Die Ergebnisse zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit von Difelikefalin wurden in den Abschnitten 4.3.1.3 (RCT) und 4.3.2.3.3 (weitere Untersuchungen) für jeden patientenrelevanten Endpunkt nach den Vorgaben der VerfO des G-BA dargestellt (3). Ergänzend wurden für die vergleichenden Studienphasen Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der **medizinische Nutzen** von Difelikefalin hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD bei erwachsenen Hämodialysepatienten von der EMA festgestellt und bestätigt. Die Zulassung erfolgte am 25.04.2022.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Therapie mit Difelikefalin im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo (entsprechend einer BSC) bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP vorwiegend auf Grundlage der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie deren IPD Meta-Analyse.

Zur Bewertung und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens werden in diesem Modul 4A (gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA) Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen (3).

Für beide Studien werden vergleichende Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten für Woche 12 dargestellt. Dies erfüllt die Mindestanforderungen des G-BA an die Studiendauer für chronische Erkrankungen (mindestens 24 Wochen) zwar nicht, jedoch kann für Morbiditätsendpunkte zur Juckreizsymptomatik eine kürzere Studiendauer bereits ausreichend sein, um schnell eintretende Verbesserungen unter der Therapie zu bewerten. Auch in einer früheren Nutzenbewertung in der chronischen Erkrankung Morbus Parkinson hat der G-BA in seinem Beschluss die Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse aus einer 14- bis 15-wöchigen Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens zwar insgesamt als eingeschränkt eingestuft, den Zusatznutzen jedoch trotzdem basierend auf der vorgelegten Evidenz bewertet (4). Auch gemäß des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.1 können einzelne Aspekte des Nutzens oder Schadens in kürzeren Studien betrachtet werden (5). Entsprechend wird der Zusatznutzen im Folgenden anhand der vergleichenden Studiendaten abgeleitet. Zur Beurteilung von Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Difelikefalin werden die Ergebnisse der einarmigen Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 für Woche 12 und 52 ergänzend dargestellt.

Zu den genannten Nutzendimensionen werden im Folgenden die Ergebnisse der Endpunkte aus den doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 tabellarisch aufgelistet und die Bewertung des **Ausmaßes des Zusatznutzens** gemäß der Beschreibung im IQWiG-Methodenpapier 6.1 vorgenommen (5).

Zur **Bestimmung der Aussagesicherheit** wurde ebenfalls das IQWiG-Methodenpapier 6.1 herangezogen (5). Für beide Studien liegt auf Einzelstudienebene eine hohe qualitative Ergebnissicherheit vor (vgl. Abschnitt 4.4.1), sodass aus der IPD Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) formal ein Beleg abgeleitet werden kann. Jedoch ist die Aussagesicherheit aufgrund der vergleichenden Studiendauer von < 24 Wochen eingeschränkt. Durch die Hinzunahme der einarmigen Open Label Studiendaten der Studien KALM-1 (OL), KALM-2 (OL) und CLIN3101 für Woche 52 können Unsicherheiten bezüglich der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit adressiert werden. Unter Berücksichtigung dieser Datengrundlage wird aus den Ergebnissen der IPD Meta-Analyse jeweils ein ***Hinweis*** auf einen Zusatznutzen abgeleitet, die Ergebnisse der einzelnen Studien werden ergänzend dargestellt.

Mortalität

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

Morbidität

Für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo nachfolgend in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Studie Behandlung	**N**[a]	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)**	**RR [95 %-KI]**[b]	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
WI-NRS					
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	82 (43,4)	0,622 [0,468; 0,828]	**<0,001**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	189	51 (27,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	95 (40,1)	0,814 [0,640; 1,035]	0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	77 (32,6)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	177 (41,5)	0,725 [0,604; 0,871]	**<0,001**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	425	128 (30,1)			

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI][b]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	64 (33,9)	0,547 [0,382; 0,783]	**<0,001**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	189	35 (18,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	72 (30,4)	0,725 [0,533; 0,987]	**0,039**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	236	52 (22,0)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	136 (31,9)	0,641 [0,508; 0,810]	**<0,001**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	425	87 (20,5)			
Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	26 (13,8)	0,500 [0,265; 0,943]	**0,028**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	189	13 (6,9)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	29 (12,2)	0,623 [0,356; 1,091]	0,094	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	18 (7,6)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	55 (12,9)	0,565 [0,371; 0,859]	**0,007**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	425	31 (7,3)			
5-D-Pruritus Score					
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	81 (42,9)	0,926 [0,728; 1,178]	0,531	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	189	75 (39,7)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	102 (43,0)	0,886 [0,712; 1,103]	0,278	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	90 (38,1)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	183 (43,0)	0,904 [0,769; 1,063]	0,220	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	425	165 (38,8)			

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI][b]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PGIC Fragebogen					
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	108 (57,1)	0,620 [0,494; 0,779]	**<0,001**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	189	67 (35,4)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	114 (48,1)	0,810 [0,659; 0,997]	**0,046**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	236	92 (39,0)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	222 (52,1)	0,718 [0,616; 0,837]	**<0,001**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	425	159 (37,4)			
Ein 1/RR < 1 zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an.					

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population
b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8)

Für das Ansprechen anhand der ***WI-NRS*** konnte für alle Schwellenwerte (Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscore um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte und vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)) ein Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 gezeigt werden. Dabei repräsentiert insbesondere die Analyse zum vollständigen Ansprechen eine Symptomfreiheit der Patienten. Der mittels Responderanalysen gezeigte Zusatznutzen von Difelikefalin konnte darüber hinaus auch anhand der Analysen zur Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zu Baseline bestätigt werden (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Für die Juckreizsymptomatik, gemessen anhand der Veränderung des ***5-D-Pruritus Gesamtscores*** für Woche 12 im Vergleich zu Baseline, konnte in der IPD Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo gezeigt werden. Das Ausmaß dieses Vorteils erlaubte jedoch keine Ableitung des damit verbundenen Zusatznutzens. In der Analyse zur Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte zeigte sich ein numerischer Vorteil für Difelikefalin (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2). Für die Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores zeigte sich in den Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2, dass die Wirksamkeit der Therapie mit Difelikefalin über weitere 52 Behandlungswochen erhalten bleibt bzw. sich im Behandlungsverlauf auch noch weiter verbessert (Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1). Eine Toleranzentwicklung gegenüber Difelikefalin bei Langzeitanwendung kann somit ausgeschlossen werden.

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

Zusammenfassend zeigt sich der Zusatznutzen von Difelikefalin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer bedeutsamen Reduktion der Juckreizintensität. Unter Difelikefalin erfolgt ein schnelles Ansprechen, das innerhalb von zwölf Behandlungswochen bereits bei einigen Patienten zu einer vollständigen Symptomfreiheit führt. Die Langzeitdaten aus den Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 zeigen außerdem, dass der initiale Behandlungseffekt von Difelikefalin über weitere 52 Behandlungswochen erhalten bleibt. Das Ausmaß der Verbesserung der Symptomatik gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo entspricht unter Berücksichtigung der Limitationen durch die kurze Studiendauer in der Nutzendimension Morbidität einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo nachfolgend in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Studie Behandlung	**N[a]**	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)**	**RR [95 %-KI][b]**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Skindex-10 Fragebogen					
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	84 (44,4)	0,822 [0,642; 1,052]	0,116	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	189	69 (36,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	107 (45,1)	0,770 [0,615; 0,963]	**0,021**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	236	82 (34,7)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	191 (44,8)	0,792 [0,671; 0,935]	**0,006**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	425	151 (35,5)			
Ein 1/RR < 1 zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an.					

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population
b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8)

Anhand der klinisch relevanten Verbesserung des ***Skindex-10 Gesamtscores*** um ≥ 15 Punkte konnte ein Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo gezeigt werden (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).

Zusammenfassend erleben Patienten unter einer Behandlung mit Difelikefalin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine relevante Verbesserung der durch den Juckreiz eingeschränkten Lebensqualität. Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der Limitationen durch die kurze Studiendauer ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Difelikefalin nachfolgend in Tabelle 4-3 dargestellt. Für die Gesamtraten der UE werden die Ergebnisse unabhängig von der statistischen Signifikanz präsentiert. Für UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT werden diejenigen Ergebnisse dargestellt, die in einer der beiden Einzelstudien KALM-1 (DB) oder KALM-2 (DB) oder in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 statistisch signifikante Unterschiede zeigten. Ein Zusatznutzen bzw. Schaden wird hingegen nur abgeleitet, wenn in der IPD Meta-Analyse ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied aufgetreten ist.

Tabelle 4-3: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Verträglichkeit (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

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

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
KALM-2 (DB)					
CR845	235	58 (24,7)	1,142 [0,821; 1,589]	0,430	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	51 (21,6)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	107 (25,2)	1,163 [0,911; 1,484]	0,224	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	92 (21,7)			
Schwere UE					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	20 (10,6)	1,170 [0,633; 2,163]	0,616	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	17 (9,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	39 (16,6)	1,306 [0,841; 2,028]	0,234	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	30 (12,7)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	59 (13,9)	1,255 [0,877; 1,797]	0,213	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	47 (11,1)			
Nicht schwere UE					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	128 (67,7)	1,127 [0,967; 1,312]	0,124	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	113 (60,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	158 (67,2)	1,133 [0,987; 1,301]	0,075	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	140 (59,3)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	286 (67,5)	0,885 [0,799; 0,980][b]	**0,019**	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	253 (59,7)			
UE, die zum Therapieabbruch führten					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	15 (7,9)	1,658 [0,744; 3,695]	0,211	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	9 (4,8)			

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
KALM-2 (DB)					
CR845	235	13 (5,5)	1,632 [0,689; 3,864]	0,261	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	8 (3,4)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	28 (6,6)	1,647 [0,915; 2,964]	0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	17 (4,0)			
UE, die zum Tod führten					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	2 (1,1)	0,995 [0,142; 6,988]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	2 (0,9)	1,004 [0,143; 7,070]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	2 (0,8)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	4 (0,9)	1,000 [0,252; 3,972]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	4 (0,9)			
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[c]					
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	13 (6,9)	0,431 [0,232; 0,800]	**0,006**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	188	30 (16,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	51 (21,7)	1,164 [0,812; 1,669]	0,409	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	44 (18,6)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	64 (15,1)	0,865 [0,637; 1,175]	0,352	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	74 (17,5)			

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
UE von besonderem Interesse[c]					
Schwindelgefühl (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	14 (7,4)	0,145 [0,033; 0,623][b]	**0,002**	**Beträchtlicher Schaden**
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	13 (5,5)	1,004 [0,476; 2,120]	0,991	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	13 (5,5)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	27 (6,4)	1,800 [0,972; 3,335]	0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	15 (3,5)			
Schwindelgefühl (nicht schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	13 (6,9)	0,155 [0,035; 0,676][b]	**0,004**	**Beträchtlicher Schaden**
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	12 (5,1)	0,927 [0,432; 1,989]	0,846	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	13 (5,5)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	25 (5,9)	1,667 [0,891; 3,116]	0,105	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	15 (3,5)			
Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an. Ein 1/RR < 1 zeigt einen Nachteil für Difelikefalin an.					

a: Anzahl Patienten im SAF-S.
b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.
c: Es werden nur diejenigen UE dargestellt, bei denen in mindestens einer der beiden Studien oder in der IPD Meta-Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, über den ein Zusatznutzen bzw. Schaden ableitbar ist.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8)

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

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

Bei den ***UE von besonderem Interesse*** zeigte sich für Ereignisse der Customized MedDRA Query (CMQ) „Schwindelgefühl“ in der Studie KALM-1 (DB) für Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Dieses Ergebnis beruht fast ausschließlich auf nicht schweren Ereignissen, die gut zu behandeln waren. In der Studie KALM-2 (DB) wurde dieses Ergebnis nicht bestätigt. Auch in der IPD Meta-Analyse war kein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten. Das Auftreten von Schwindelgefühl in der Studie KALM-1 (DB) ist somit als nicht relevanter Zufallsbefund zu bewerten.

Es zeigte sich zwischen den ***Langzeitdaten zur Verträglichkeit*** für Woche 52 und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12 in den Studien KALM-1 und KALM-2 nur jeweils ein geringer Anstieg der Häufigkeit von UE. Diese Anstiege in den Häufigkeiten können neben der verlängerten Exposition mit Difelikefalin auch damit zusammenhängen, dass durch die verlängerten Beobachtungszeiten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in der multimorbiden Patientenpopulation steigt. Ohne vergleichende Studiendaten ist dies jedoch nicht abschließend zu beantworten. Die Verträglichkeitsdaten für Woche 12 der Open Label Phasen waren mit denen der vergleichenden Studiendaten für Woche 12 vergleichbar, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das offene Studiendesign der Open Label Phasen keinen Einfluss auf die Berichterstattung von UE hatte. Auch die Ergebnisse der zusätzlichen Open Label Studie CLIN3101 bestätigten die Beobachtung aus den Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL). Insgesamt konnten somit keine relevanten Sicherheitsrisiken einer Langzeitexposition mit Difelikefalin identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen (Abschnitt 4.3.2.3.3.3.1).

Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Verträglichkeit unter Berücksichtigung der Limitationen durch die kurze Studiendauer **kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen** für die Behandlung mit Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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

Zusammenfassend kann durch den Einsatz von Difelikefalin innerhalb weniger Wochen eine bedeutsame Verbesserung der Symptomlast und der Lebensqualität der Patienten bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit erreicht werden. Nicht vergleichende Studienergebnisse aus diversen Langzeitstudien zeigen, dass auch der langfristige Einsatz von Difelikefalin von bis zu über einem Jahr keine Sicherheitsrisiken birgt. Aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit durch die kurzen, vergleichenden Studienphasen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) wird die Aussagesicherheit der IPD Meta-Analyse trotz eines gemäß IQWiG-Methodenpapiers 6.1 formal vorliegenden Belegs auf einen Hinweis herabgestuft. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens der vorgelegten Daten liegt für Difelikefalin zur Behandlung von erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Gemäß der Fachinformation lautet der Indikationstext wie folgt (1):

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

Patientenpopulation

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen von Difelikefalin (Kapruvia®) zur Behandlung des mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD bei erwachsenen Hämodialysepatienten bewertet werden.

Intervention

Die Studienmedikation Difelikefalin wurde in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 wie in der Fachinformation beschrieben als intravenöse Bolusinjektion am Ende jeder Dialysebehandlung (in der Regel drei Mal wöchentlich, maximal jedoch vier Mal pro Woche) in einer Dosis von 0,5 µg/kg verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (2022-B-022) gemäß § 8 AM-NutzenV zu Difelikefalin wurden eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik bestimmt (2).

Die Feststellung und Bewertung des medizinischen Nutzens von Difelikefalin erfolgt im vorliegenden Dossier basierend auf patientenrelevanten Endpunkten zu den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo. Die Wahl von Placebo als zweckmäßige Vergleichstherapie wird in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 ausführlich begründet.

Studientypen

Im vorliegenden Dossier werden im Abschnitt 4.3.1.2 die Ergebnisse der doppelt-verblindeten Phasen der beiden Phase III-Studien KALM-1 und KALM-2, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Difelikefalin zur Behandlung des CKD-aP bei erwachsenen Patienten unter Hämodialyse über zwölf Wochen gegenüber Placebo untersuchen, als bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Difelikefalin herangezogen. Da es sich bei diesen Studien um Schwesterstudien handelt, werden deren Ergebnisse ebenfalls qualitativ mittels IPD Meta-Analyse zusammengefasst (Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1.2).

Um die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin zu beurteilen, werden im Abschnitt 4.3.2.3 außerdem Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten aus den Open Label Extensionsphasen der KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 über weitere 52 Wochen dargestellt. Da die Schwesterstudien KALM-1 und KALM-2 hinreichend vergleichbar sind, werden deren Ergebnisse ebenfalls quantitativ mittels gepoolter Analyse zusammengefasst (Abschnitt 4.3.2.3).

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Difelikefalin erfolgt gemäß des 5. Kapitels, § 5 Abs. 2 der VerfO des G-BA anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Eine Auflistung der entsprechenden patientenrelevanten Endpunkte zu den einzelnen Nutzendimensionen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Suche nach RCT mit Difelikefalin

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender RCT (Abschnitt 4.3.1) wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer sowie Publikationstyp definiert. Studien wurden anhand der in der nachfolgenden Tabelle 4-4 aufgeführten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Difelikefalin entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg Trockengewicht) als intravenöse Bolusinjektion nach jeder Dialysebehandlung, in der Regel drei Mal wöchentlich; mit der Option für eine vierte Behandlung, wenn eine weitere Dialysebehandlung notwendig ist	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	BSC	abweichende Vergleichstherapie	Erfüllung der Anforderungen für eine zVT gemäß dem 5. Kapitel § 6 der VerfO (3), (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Endpunkte	mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (3)
Studientyp	RCT	keine RCT (z. B. Tier-studien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-inter-ventionelle Studien, Phase I Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerfO (3)
Studien-dauer[a]	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforder-ungen an die Studiendauer zur Untersuchung chro-nischer Erkrankungen (9)
Publikations-typ[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifi-zierte Studienregister-einträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Daten-verfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein

a: Wenn keine RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen identifiziert wird, wird die RCT mit der längsten Studiendauer gewählt (bestverfügbare Evidenz).
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Difelikefalin

Es konnte keine direkt vergleichende Studie mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen identifiziert werden. Für die Beurteilung einzelner Morbiditätsendpunkte kann eine kürzere Studiendauer ausreichend sein, für die Bewertung der langfristigen Verträglichkeit sind jedoch auch Langzeitdaten notwendig. Daher wurde zusätzlich anhand der in Tabelle 4-5 definierten Kriterien nach weiteren Untersuchungen mit Langzeitdaten zur Verträglichkeit gesucht (Abschnitt 4.3.2.3).

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen zur Langzeitverträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Difelikefalin entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg Trockengewicht) als intravenöse Bolusinjektion nach jeder Dialysebehandlung, in der Regel drei Mal wöchentlich; mit der Option für eine vierte Behandlung, wenn eine weitere Dialysebehandlung notwendig ist	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	keine Einschränkungen	nicht zutreffend	Suche nach Langzeitdaten zur Verträglichkeit unter Difelikefalin
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Verträglichkeit	kein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Verträglichkeit	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (3)
Studientyp	klinische Studien	nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 3 VerfO (3)
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen (9)
Publikationstyp[a]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Identifizierung von RCT mit Difelikefalin

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 (RCT) wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche von Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.07.2022). Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1, die Ergebnisse in Abbildung 4-2 dokumentiert.

Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit Difelikefalin

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche von Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.07.2022). Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A4, die Ergebnisse in Abbildung 4-77 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche in Studienregistern nach RCT mit Difelikefalin

Für die Identifizierung relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 (RCT) wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu), das Suchportal der WHO (International Clinical Trials Registry Platform; ICTRP; www.who.int/ictrp) sowie die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA; https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home) und AMIce (https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B1 dokumentiert.

Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit Difelikefalin

Für die Identifizierung relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu), das Suchportal der WHO (ICTRP; www.who.int/ictrp) sowie die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home) und AMIce (https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B4 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit Difelikefalin

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Difelikefalin unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes. Die Suchbegriffe „Difelikefalin“, „Kapruvia“, „Korsuva“, „DFK“, „CR845“, „CR 845“, „CR-845“, „FE-202845“, „FE202845“, „FE 202845“, „MR13a9“, „MR 13a9“ sowie „24794466“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Das Ergebnis der Suche ist in Tabelle 4-21 dokumentiert.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B1 dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA nach weiteren Untersuchungen mit Difelikefalin

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Difelikefalin unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes. Die Suchbegriffe „Difelikefalin“, „Kapruvia“, „Korsuva“, „DFK“, „CR845“, „CR 845“, „CR-845“, „FE-202845“, „FE202845“, „FE 202845“, „MR13a9“, „MR 13a9“ sowie „24794466“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Das Ergebnis der Suche ist in Tabelle 4-94 dokumentiert.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien für den Abschnitt 4.3.1 (RCT) und den Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) erfolgte analog. Für die Selektion von RCT wurden die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-4 und für die Selektion von weiteren Untersuchungen die Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5 berücksichtigt.

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. In einem ersten Schritt wurden die Publikationen, deren Titel oder Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, ausgeschlossen. In einem nachfolgenden Schritt wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und gegebenenfalls unter Einbeziehung eines dritten Bewerters behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-22 für RCT und Tabelle 4-95 für weitere Untersuchungen) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken

Die aus den Studienregistern bzw. Studienregisterdatenbanken zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerters behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-22 für RCT und Tabelle 4-95 für weitere Untersuchungen) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials flossen Aspekte des Studiendesigns ein, beispielsweise ob es sich bei der Studie um eine RCT oder eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open Label Studie handelt.

Bei RCT wurde die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen berücksichtigt. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, statistischem Analyseplan (SAP) und Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) herangezogen und miteinander verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie, wenn zutreffend, die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik (auch von Interimsanalysen) und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt.

Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einordnung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn für eine RCT eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Bei unkontrollierten, nicht randomisierten Open Label Studien(-Phasen) wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns generell als „hoch“ eingestuft.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden bei RCT unter anderem Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Für unkontrollierte, nicht randomisierte Open Label Studien(-Phasen) wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aufgrund des offenen Studiendesigns generell als „hoch“ eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen zu den eingeschlossenen Studien KALM-1 und KALM-2 wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 Anhang 4-E beschrieben (10). Der Patientenfluss wurde mit Hilfe eines CONSORT-Flow-Charts dargestellt (Abbildung 4-84 und Abbildung 4-85). Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungs-sequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/ Rekrutierung) gemacht. Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht), Publikationen und Registerberichten entnommen.

Die Informationen zu der eingeschlossenen einarmigen Open Label Studie CLIN3101 wurden anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-E beschrieben (11). Dazu wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Der Patientenfluss wurde mit Hilfe eines Flow-Charts dargestellt (Abbildung 4-86). Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht), Publikationen und Registerberichten entnommen.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im vorliegenden Dossier wurden für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikelfalin die Ergebnisse der doppelt-verblindeten, placebokontrollierten, randomisierten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 als bestverfügbare Evidenz herangezogen und metaanalytisch zusammengefasst. Die Open Label Phasen der beiden Studien sowie die offene, nicht randomisierte Studie CLIN3101 wurden als zusätzliche Evidenz für die Beurteilung der Langzeitverträglichkeit von Difelikefalin im Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) herangezogen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der Patienten der Studienpopulation aus den Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 wurden die in Tabelle 4-6 dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika erhoben.

Tabelle 4-6: Demografische Patientencharakteristika

Charakteristikum	**Statistische Maße**	**KALM-1[a]**		**KALM-2[a]**		**gepoolte Analyse[a, b]**		**CLIN3101**
		DB	**OL**	**DB**	**OL**	**DB**	**OL**	
Alter (in Jahren)	n MW (SD) Median (Min, Max)	X	X	X	X	X	X	X
Altersgruppen: < 45 Jahre 45 - < 65 Jahre 65 - < 75 Jahre ≥ 75 Jahre	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Geschlecht: weiblich männlich	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Abstammung: hispanisch oder Latino nicht hispanisch oder Latino unbekannt nicht berichtet	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Ethnizität: Ureinwohner Amerikas oder Alaskas asiatisch schwarz oder afroamerikanisch Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten weiß andere unbekannt	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Land[c]: Australien Kanada Tschechische Republik Deutschland Großbritannien Ungarn Korea Neuseeland Polen Taiwan USA	n (%)	X	X	X	X	X	X	X

Charakteristikum	Statistische Maße	KALM-1[a]		KALM-2[a]		gepoolte Analyse[a, b]		CLIN3101
		DB	OL	DB	OL	DB	OL	
Region[c]: USA Asien Osteuropa Westeuropa/europäischer Ursprung	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Trockengewicht (in kg)	n MW (SD) Median (Min, Max)	X	X[d]	X	X[d]	X	X[d]	X
a: Für die doppelt-verblindete Phase erfolgt die Darstellung der Baselinecharakteristika auf Basis der ITT-Population und für die Open Label Phase auf Basis des SAF-L und SAF-C. b: In den gepoolten Analysen sind jeweils die Studienergebnisse der KALM-1 und der KALM-2 für die doppelt-verblindete Phase (Abschnitt 4.3.1: RCT) sowie für die Open Label Phase (Abschnitt 4.3.2.3: weitere Untersuchungen) zusammengefasst. c: Die Studien KALM-1 und CLIN3101 wurden ausschließlich in den USA durchgeführt. d: Das Sollgewicht am Ende der Dialyse wurde zu Beginn der Open Label Phase neu erhoben und dokumentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Tabelle 4-7: Klinische Patientencharakteristika

Charakteristikum	Statistische Maße	KALM-1[a]		KALM-2[a]		gepoolte Analyse[a, b]		CLIN3101
		DB	OL	DB	OL	DB	OL	
Dauer des Pruritus (in Jahren)	n MW (SD) Median (Min, Max)	X	X	X	X	X	X	X
Dauer seit der Diagnose der CKD (in Jahren)	n MW (SD) Median (Min, Max)	X	X	X	X	X	X	X
Dauer seit der Diagnose der terminalen Nieren-insuffizienz (in Jahren)	n MW (SD) Median (Min, Max)	X	X	X	X	X	X	X
Dauer der chronischen Hämodialyse (in Jahren)	n MW (SD) Median (Min, Max)	X	X	X	X	X	X	X

Charakteristikum	Statistische Maße	KALM-1[a]		KALM-2[a]		gepoolte Analyse[a, b]		CLIN3101
		DB	OL	DB	OL	DB	OL	
Ursache(n) der CKD: Zystische Niere ausschl. Diabetes Diabetes, Hypertonie Diabetes, Hypertonie, andere Ursache Diabetes, andere Ursache ausschl. Glomerulonephritis Glomerulonephritis, andere Ursache ausschl. Hypertonie Hypertonie, andere Ursache andere Ursache	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Dialyseverfahren: Hämodialyse Hämodiafiltration	n (%)	-	-	X	X	-	-	-
Wöchentlicher WI-NRS Durchschnittscore zur Baseline	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max)	X	X[c]	X	X[c]	X	X[c]	X[d]
Vorhandensein von spezifischen medizinischen Bedingungen[e, f]: ja nein	n (%)	X	-	X	-	X	-	-

a: Für die doppelt-verblindete Phase erfolgte die Darstellung der Baselinecharakteristika auf Basis der ITT-Population und für die Open Label Phase auf Basis des SAF-L und SAF-C.
b: In den gepoolten Analysen sind jeweils die Studienergebnisse der KALM-1 und der KALM-2 für die doppelt-verblindete Phase (Abschnitt 4.3.1: RCT) sowie für die Open Label Phase (Abschnitt 4.3.2.3: weitere Untersuchungen) zusammengefasst.
c: Der wöchentliche WI-NRS Durchschnittscore zur Baseline bezieht sich in den Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 auf die Baseline der doppelt-verblindeten Phasen.
d: Dieses Patientencharakteristikum wurde nur für de novo Patienten der Studie CLIN3101 erhoben.
e: Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung
f: Stratifizierungsfaktor der doppelt-verblindeten Phase (RCT)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-8: Juckreiz-stillende Vor- und Begleittherapien

Charakteristikum	Statistische Maße	KALM-1[a]		KALM-2[a]		gepoolte Analyse[a, b]		CLIN3101
		DB	OL	DB	OL	DB	OL	
Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz zur Baseline[c]: ja nein	n (%)	X	-	X	-	X	-	-
Patienten mit mindestens einer begleitenden Medikation gegen Juckreiz[d]: ja nein	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Art der begleitenden Medikation gegen Juckreiz[d]	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Patienten mit mindestens einer Vortherapie gegen Juckreiz[e]: ja nein	n (%)	X	X	X	X	X	X	X
Art der Vortherapien gegen Juckreiz[e]	n (%)	X	X	X	X	X	X	X

a: Für die doppelt-verblindete Phase erfolgte die Darstellung der Baselinecharakteristika auf Basis der ITT-Population und für die Open Label Phase auf Basis des SAF-L und SAF-C.
b: In den gepoolten Analysen sind jeweils die Studienergebnisse der KALM-1 und der KALM-2 für die doppelt-verblindete Phase (Abschnitt 4.3.1: RCT) sowie für die Open Label Phase (Abschnitt 4.3.2.3: weitere Untersuchungen) zusammengefasst.
c: Stratifizierungsfaktor der doppelt-verblindeten Phase (RCT)
d: Die begleitende Medikation gegen Juckreiz umfasst alle Therapien, die zur Baseline (RCT bzw. Open Label) bereits angewendet wurden oder die während der doppelt-verblindeten bzw. Open Label Phase begonnen wurden.
e: Die Vortherapien gegen Juckreiz umfassen für die doppelt-verblindeten Phasen (RCT) alle Therapien, die die Patienten in den letzten drei Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation angewendet haben. Für die Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sind unter „Vortherapien“ die Vortherapien sowie die Begleittherapien aus den doppelt-verblindeten Phasen zusammengefasst. Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA herangezogen. Nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird der patientenrelevante Effekt in § 3 Abs. 1, 5. Kapitel der VerfO als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (3).

Nachfolgend werden die patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 benannt sowie ihre Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beschrieben. Die Operationalisierung der Endpunkte in den Studien erfolgte analog, sofern dies nicht anderweitig angegeben wird.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Das Gesamtüberleben als Endpunkt der Mortalität war in den Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 nicht als separater Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4 zur Verträglichkeit).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Im Folgenden werden die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, dargestellt. Endpunkte der Nutzendimension Morbidität wurden in den Studien KALM-1 und KALM-2 erhoben, jedoch nicht in der Studie CLIN3101.

Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale

Bei der in zehn Landessprachen verfügbaren WI-NRS handelt es sich um eine eindimensionale Skala, die zu den gebräuchlichsten Instrumenten zur Selbsteinschätzung der Juckreizintensität durch den Patienten zählt (12, 13). Die Verwendung der WI-NRS zur Quantifizierung der Juckreizintensität wird durch relevante Leitlinien in der Indikation „chronischer Pruritus“ empfohlen (14, 15).

Operationalisierung

Die WI-NRS besteht aus einer Skala von null (kein Juckreiz) bis zehn (schlimmster, vorstellbarer Juckreiz) und bezieht sich auf die stärkste Juckreizintensität in den letzten 24 Stunden. Die WI-NRS wurde in den Studien während der ersten zwölf Wochen täglich durch die Studienteilnehmer ausgefüllt, entweder vor oder während der Dialyse in der Dialysestation oder zu einer ähnlichen Zeit zu Hause. Aus den täglichen WI-NRS Scores wurde ein wöchentlicher WI-NRS Durchschnittscore berechnet. Hierbei wurde die Summe der täglichen WI-NRS Scores durch die Anzahl der Tage, für die ein WI-NRS Score vorlag, dividiert. Lagen für mehr als drei Tage keine WI-NRS Scores vor, wurde der wöchentliche WI-NRS Durchschnittscore als fehlend bewertet. Die Baseline war als der wöchentliche WI-NRS Durchschnittscore während der Einlaufphase definiert, einschließlich der prä-Randomisierungsbewertung an Tag 1 der Studie. Wenn die Randomisierung eines Studienteilnehmers mit mehr als vier fehlenden täglichen WI-NRS Scores in der Einlaufphase erfolgte, wurden alle verfügbaren Werte für die Baseline herangezogen.

Die WI-NRS wurde täglich in der doppelt-verblindeten, randomisierten Studienphase (12 Wochen) der Studien KALM-1 und KALM-2 erhoben. Die Analysen der beiden Studien sowie deren IPD Meta-Analyse, die im Dossier auf Basis der WI-NRS dargestellt werden, sind in Tabelle 4-9 aufgeführt.

Tabelle 4-9: Auswertungen zur WI-NRS

Auswertung	**KALM-1**	**KALM-2**	**IPD[a]**
für Woche:	**12 (DB)**	**12 (DB)**	**12 (DB)**
Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores	X	X	X
Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte	X	X	X
Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte	X	X	X
Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1[b])	X	X	X

a: Die Daten aus den doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 werden qualitativ in einer IPD Meta-Analyse für Woche 12 zusammengefasst.
b: Ein vollständiges Ansprechen lag vor, wenn für Woche 12 mindestens 80 % der täglichen WI-NRS Scores bei 0 oder 1 lagen. Abbrecher und Patienten, die für Woche 12 weniger als vier WI-NRS Scores vorliegen hatten, wurden als Nicht-Ansprecher bewertet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientenrelevanz

Das Symptom Juckreiz stellt in der vorliegenden Indikation CKD-aP einen patientenrelevanten Endpunkt dar (9). Über das Selbsterhebungsinstrument NRS berichtet der Patient selbstständig über die tägliche Wahrnehmung des Juckreizes. Eine Reduktion der Juckreizintensität stellt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 der VerfO des G-BA dar und ist somit als patientenrelevant einzustufen (3).

Validität

Die Validität und Reliabilität der WI-NRS zur Erfassung der Juckreizintensität bei Pruritus-patienten wurde in der Literatur mehrfach belegt (12, 16-18). Die WI-NRS ist für den Patienten einfach auszufüllen und gut zu verstehen (19, 20). Es zeigte sich eine gute Test-Retest-Reliabilität des wöchentlichen WI-NRS Scores bei CKD-aP Patienten ohne Veränderung des Patient Global Impression of Severity (PGIS) in zwei aufeinanderfolgenden Wochen (Intraclass Correlation Coefficient (ICC) ≥ 0,76). Des Weiteren konnte eine Konvergenzvalidität mit konzeptionell verwandten Juckreiz-relevanten Endpunkten wie dem 5-D-Pruritus Fragebogen (Grad Domäne) und dem PGIS gezeigt werden (Pearson Korrelation = 0,65-0,67 bzw. = 0,63). Für konzeptionsunabhängige Skalen wie der Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Skala und deren Subskalen war die Korrelation deutlich geringer (Pearson Korrelation = 0,16-26). Mithilfe der Methode der bekannten Gruppen zur Bewertung der Kriteriumsvalidität wurde außerdem jeweils eine positive Korrelation zwischen dem wöchentlichen Durchschnittscore der WI-NRS und den unterschiedlichen Ausprägungsgraden der Endpunkte Selbsteinschätzung des Juckreiz Schweregrades durch den Patienten, PGIS und 5-D-Pruritus Gesamtscore gezeigt (21). Somit ist die WI-NRS bei CKD-aP Patienten als valide einzustufen.

In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bei Indikationen, die im Zusammenhang mit Juckreiz stehen, wurde eine Relevanzschwelle von ≥ 4 Punkte als geeignete Minimal Important Difference (MID) für die WI-NRS vom G-BA anerkannt (22, 23). Im Rahmen einer qualitativen Substudie der Studien KALM-1 und KALM-2 (Exit Interview Study) wurden 70 CKD-aP Patienten nach zwölf Behandlungswochen mithilfe eines modifizierten Patient Global Impression of Change (mPIGC) befragt, ob sich ihr Juckreiz klinisch relevant verbessert hat. Der Großteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte in der WI-NRS berichtete ebenfalls eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes im mPGIC. Des Weiteren wurden alle Patienten in einem qualitativen Interview am Studienende zu der Wahrnehmung ihrer Juckreizveränderung befragt. Hierbei wurde ersichtlich, dass bereits kleine Veränderungen der WI-NRS (ab ≥ 1 Punkt) von einem Großteil der CKD-aP Patienten als klinisch relevant wahrgenommen werden kann (21).

In den Studien KALM-1 und KALM-2 wurde die Verbesserung um ≥ 3 und ≥ 4 Punkte in der WI-NRS als primäres bzw. sekundäres Zielkriterium präspezifiziert (24-27). Dies entspricht 30 % bzw. 40 % der WI-NRS Skalenspannweite. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 können Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite ohne weitere Prüfung für die Nutzenbewertung herangezogen werden (5). Im vorliegenden Dossier werden die präspezifizierten Responderanalysen zur Verbesserung um ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkte in der WI-NRS sowie das vollständige Ansprechen, definiert als ein Wert von 0 oder 1 in mindestens 80 % der WI-NRS Erhebungen für Woche 12, dargestellt.

5-D-Pruritus Fragebogen

Der in 25 Landessprachen verfügbare 5-D-Pruritus Fragebogen ist ein fünfdimensionaler Fragebogen zur Erhebung von Juckreiz, der durch den Patienten selbst ausgefüllt wird (28).

Operationalisierung

Der 5-D-Pruritus Fragebogen enthält insgesamt acht Fragen. Die Fragen werden den Domänen Dauer (eine Frage), Grad (eine Frage), Richtung (eine Frage), Behinderung (vier Fragen) und Verteilung (eine Frage) zugeordnet und beziehen sich auf den Juckreiz in den letzten zwei Wochen. Während die Fragen der ersten vier Domänen anhand einer fünfstufigen Likert-Skala beantwortet werden, umfasst die Domäne Verteilung 16 potenzielle Lokalisierungen des Juckreizes, wobei 15 Körperteile sowie eine Kontaktstelle mit Kleidung enthalten sind.

Jede der Domänen wird mit einem Score von eins (beste Antwortmöglichkeit) bis fünf (schlechteste Antwortmöglichkeit) bewertet. Für die Domänen Dauer, Grad und Richtung entsprechen die Scores den Antwortmöglichkeiten der Likert-Skala. Die Domäne Behinderung beinhaltet vier Fragen, die den Einfluss des Juckreizes auf tägliche Aktivitäten bewerten (Schlaf, Freizeit/soziale Aktivitäten, Hausarbeit/Besorgungen sowie Arbeit/Schule). Die höchste Punktzahl in einer der vier Fragen ergibt den Domänenscore. Für die Domäne Verteilung wird die Anzahl der betroffenen Körperteile gezählt (mögliche Summe: 0 - 16). Diese Summe wird in fünf Wertungsbereiche unterteilt, die einem Score von eins bis fünf entsprechen (Tabelle 4-10). Die Bestimmung des 5-D-Pruritus Gesamtscores erfolgt durch die Summierung der einzelnen Domänenscores, sodass ein Gesamtscore von fünf (kein Juckreiz) bis 25 (schwerster Juckreiz) erreicht werden kann. Jeder Domänenscore sowie der Gesamtscore werden als fehlend behandelt, wenn eine ihrer einzelnen Komponenten nicht beantwortet wurde. Ausgenommen hiervon ist die Domäne Behinderung, für die die höchste Punktzahl der vorliegenden Antworten verwendet wird.

Tabelle 4-10: Auswertung der Domäne Verteilung des 5-D-Pruritus Fragebogens

Summe der betroffenen Körperteile	**Äquivalenter Score**
0 - 2	1
3 - 5	2
6 - 10	3
11 - 13	4
14 - 16	5

Die Erhebung des 5-D-Pruritus Fragebogens erfolgte innerhalb der doppelt-verblindeten Studienphase der Studien KALM-1 und KALM-2 für Baseline sowie für Woche 4, Woche 8, Woche 10 und Woche 12. Innerhalb der Open Label Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 erfolgte eine Erhebung zu einer der Visiten für Woche 4, 8, 12, 24 und 36 sowie für Woche 52. Patienten, die die Studienvisiten in einer der geplanten Wochen verpasst haben, konnten den 5-D-Pruritus Fragebogen zur nächsten Dialyse ausfüllen, solange diese innerhalb von zwei Wochen nach der geplanten Erhebung stattgefunden hat. Die Baseline wurde definiert als der 5-D-Pruritus Gesamtscore, der an Tag 1 erhoben wurde. Die Randomisierung in die Studienarme erfolgte nach der Erhebung an Tag 1.

Die Analysen der beiden Studien sowie deren IPD Meta-Analyse bzw. gepoolte Analyse, die im Dossier auf Basis des 5-D-Pruritus Fragebogens dargestellt werden, sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Tabelle 4-11: Auswertungen zum 5-D-Pruritus Fragebogen

Auswertung	**KALM-1**		**KALM-2**		**IPD/pooled[a]**	
für Woche:	**12 (DB)**	**52 (OL)**	**12 (DB)**	**52 (OL)**	**12 (DB)**	**52 (OL)**
Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores	X	X[b]	X	X[b]	X	X[b]
Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte	X		X		X	
Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung)[c, d]	X	X[b]	X	X[b]	X	X[b]
Verbesserung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) um ≥ 1 Punkt[c, d]	X		X		X	

a: Die Daten aus den doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 werden qualitativ in einer IPD Meta-Analyse für Woche 12 zusammengefasst und die Daten der beiden Studien aus den Open Label Phasen werden für Woche 52 quantitativ in einer gepoolten Analyse zusammengefasst.
b: Die Veränderung während der Open Label Phase bezieht sich auch die Open Label Baseline (Tag 1 der Open Label Phase).
c: Diese Analysen wurden post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt.
d: Die Analysen werden im Anhang 4-H (RCT) bzw. Anhang 4-I (weitere Untersuchungen) dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientenrelevanz

CKD-aP Patienten leiden unter einem intensiven Juckreiz (29, 30). Abhängig von Ausmaß und Stärke des Juckreizes übt dieser einen negativen Einfluss auf das Sozial- und Berufsleben der Betroffenen sowie ihre Schlafqualität aus (31-35). Der 5-D-Pruritus Fragebogen gibt Auskunft über die Veränderung des Juckreizzustands aus Sicht des Patienten sowie den Einfluss des Juckreizes auf das tägliche Leben und ist somit patientenrelevant.

Validität

Die Validität und Reliabilität des 5-D-Pruritus Fragebogen wurde an 234 Patienten mit chronischem Pruritus, darunter 36 nierenkranke Patienten, belegt. Es zeigte sich eine gute Test-Retest-Reliabilität des 5-D-Pruritus Gesamtscores an zwei kurz hintereinander folgenden Erhebungen (Tage 1 und 3; ICC = 0,96). Die interne Konsistenz der Skala (Cronbach's alpha) lag bei 0,734. Des Weiteren konnte eine Konvergenzvalidität mit einer Juckreiz visuellen Analogskala (VAS) gezeigt werden (Pearson's Korrelationskoeffizient zwischen 0,727 und 0,892) (36). Der G-BA sieht den 5-D-Pruritus Fragebogen außerdem hinsichtlich psychometrischer Gütekriterien als ausreichend validiert an, um patientenrelevante Endpunkte bei Patienten mit Pruritus abzubilden (9).

In den Studien KALM-1 und KALM-2 wurde die Verbesserung um ≥ 5 Punkte im 5-D-Pruritus Gesamtscore als Zielkriterium präspezifiziert (24-27). Dies entspricht 20 % der Skalenspannweite des 5-D-Pruritus Gesamtscores. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 können Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite ohne weitere Prüfung für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Darüber hinaus können post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden, wenn keine Responsekriterien präspezifiziert waren, um eine eher kleine, aber hinreichend sicher spürbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren (5). Im vorliegenden Dossier wird die präspezifizierte Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 5 Punkte im 5-D-Pruritus Gesamtscore dargestellt. Für die einzelnen Domänen wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 post hoc eine Veränderung von ≥ 1 Punkt als klinisch relevante Verbesserung definiert. Genau 15 % der Skalenspannweite würde einer Veränderung von 0,75 Punkten entsprechen, jedoch ist diese krumme Veränderung aufgrund der kleinstmöglichen Änderungsschritte der Domänenskalen von einem Punkt nicht erreichbar, sodass eine Auswertung der Veränderung von ≥ 1 Punkt nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

Patient Global Impression Change Fragebogen

Der PGIC Fragebogen dient als Instrument zur Bestimmung des Behandlungserfolgs aus Sicht des Patienten.

Operationalisierung

Der PGIC Fragebogen besteht aus einer einzelnen Frage. Anhand einer verbalen Bewertungsskala bewerten die Patienten die Gesamtveränderung des Juckreizes im Vergleich zum Studienbeginn. Die Skala ist in sieben Stufen unterteilt. Neben der Antwortmöglichkeit „keine Veränderung" sind jeweils drei abgestufte Angaben zur Verbesserung bzw. Verschlechterung möglich: minimal verbessert/verschlechtert, stark verbessert/verschlechtert und sehr stark verbessert/verschlechtert.

Die Erhebung des PGIC Fragebogens in den Studien KALM-1 und KALM-2 erfolgte einmalig für Woche 12 oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (Early Termination, ET; nächster Dialysetermin nach der letzten Dosis der Studienmedikation innerhalb der ersten zwölf Studienwochen).

Die Analysen der beiden Studien sowie deren IPD Meta-Analyse, die im Dossier auf Basis des PGIC Fragebogens dargestellt werden, sind in Tabelle 4-12 aufgeführt.

Tabelle 4-12: Auswertungen zum PGIC Fragebogen

Auswertung	**KALM-1**	**KALM-2**	**IPD[a]**
für Woche:	**12/ET (DB)**	**12/ET (DB)**	**12/ET (DB)**
Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des Juckreizzustands („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)	X	X	X
a: Die Daten aus den doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 werden qualitativ in einer IPD Meta-Analyse für Woche 12 zusammengefasst. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Patientenrelevanz

Der PGIC Fragebogen lässt direkte Aussagen über die Veränderung des Juckreizes aus Patientensicht zu und ist somit patientenrelevant. In anderen Indikationen wurde der PGIC Fragebogen durch das IQWiG und den G-BA bereits als patientenrelevant eingestuft (37-40).

Validität

Der PGIC Fragebogen stellt ein valides Erhebungsinstrument dar, das in der Vergangenheit bereits indikationsübergreifend verwendet wurde, um Behandlungserfolge zu bewerten (41-44). In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde der PGIC Fragebogen ebenfalls durch das IQWiG und den G-BA anerkannt (37-40).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Skindex-10 Fragebogen

Bei dem Skindex-10 Fragebogen handelt es sich um einen Fragebogen, der auf Basis des Skindex-16 spezifisch für die Indikation CKD-aP entwickelt wurde und als Instrument für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient (33).

Operationalisierung

Der Skindex-10 Fragebogen besteht aus insgesamt zehn Fragen zur Lebensqualität, die durch den Patienten selbst beantwortet werden. Die Fragen werden den Domänen Erkrankung (drei Fragen), emotionale Belastung (drei Fragen) und soziale Funktionsfähigkeit (vier Fragen) zugeordnet und beziehen sich auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität in der vergangenen Woche. Jede der zehn Fragen wird anhand einer numerischen Skala von null (nie beeinträchtigt) bis sechs (immer beeinträchtigt) beantwortet. Der Skindex-10 Gesamtscore ist die Summe der Scores der Einzelfragen, die Domänenscores sind die Summe der Scores der zur Domäne gehörigen Einzelfragen (Tabelle 4-13). Jeder Domänenscore sowie der Gesamtscore werden als fehlend behandelt, wenn eine ihrer einzelnen Komponenten nicht beantwortet wurde.

Tabelle 4-13: Einzelfragen und Domänen des Skindex-10 Fragebogens

Frage nach der Häufigkeit der Beeinträchtigung durch	**Domäne**
Juckreiz	Erkrankung
Persistenz/Wiederauftreten des Juckreizes	
Aussehen der Haut durch Kratzen	
Frustration über den Juckreiz	emotionale Belastung
Verärgerung über den Juckreiz	
Deprimiertheit über den Juckreiz	
Peinlichkeit des Juckreizes	soziale Funktionsfähigkeit
Auswirkungen des Juckreizes auf die Interaktion mit anderen	
Auswirkungen des Juckreizes auf den Wunsch mit Menschen zusammen zu sein	
Auswirkungen des Juckreizes, die es schwer machen zu arbeiten oder das zu tun, was Spaß macht	

Die Erhebung des Skindex-10 Fragebogens erfolgte innerhalb der doppelt-verblindeten Studienphase der Studien KALM-1 und KALM-2 für Baseline sowie für Woche 4, Woche 8, Woche 10 und Woche 12. Die Baseline wurde als der Skindex-10 Score definiert, der an Tag 1 erhoben wurde. Die Randomisierung in die Studienarme erfolgte nach der Erhebung an Tag 1.

Die Analysen der beiden Studien sowie deren IPD Meta-Analyse, die im Dossier auf Basis des Skindex-10 Fragebogens dargestellt werden, sind in Tabelle 4-14 aufgeführt.

Tabelle 4-14: Auswertungen zum Skindex-10 Fragebogen

Auswertung	**KALM-1**	**KALM-2**	**IPD[a]**
für Woche:	**12 (DB)**	**12 (DB)**	**12 (DB)**
Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores	X	X	X
Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte	X	X	X
Veränderung der Skindex-10 Domänenscores (Erkrankung, emotionale Belastung, soziale Funktionsfähigkeit)[b]	X	X	X
Verbesserung der Skindex-10 Domänenscores Erkrankung und emotionale Belastung um ≥ 3 Punkte[b, c]	X	X	X
Verbesserung des Skindex-10 Domänenscores soziale Funktionsfähigkeit um ≥ 4 Punkte[b, c]	X	X	X

a: Die Daten aus den doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 werden qualitativ in einer IPD Meta-Analyse für Woche 12 zusammengefasst.
b: Die Analysen werden im Anhang 4-H dargestellt.
c: Diese Analysen wurden post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientenrelevanz

Von der charakteristischen Symptomatik Juckreiz und dem damit verbundenen Kratzen der Haut geht ein starker Leidensdruck für CKD-aP Patienten aus. Die Betroffenen schämen sich für ihr Kratzen sowie die sichtbaren Kratzspuren, wodurch ihr Sozialleben negativ beeinflusst wird und der Wunsch nach sozialer Interaktion verringert wird. Darüber hinaus resultiert aus dem Juckreiz häufig eine Frustration und eine eingeschränkte Produktivität, die sich zum Beispiel auf den Arbeitsalltag auswirkt (31-35). Der Skindex-10 Fragebogen lässt gezielt Aussagen zur Wahrnehmung dieser Einschränkungen durch den Patienten zu, was durch Befragung betroffener Patienten bestätigt wurde (20). Der Skindex-10 Fragebogen ist somit als patientenrelevant zu erachten.

Validität

Der Skindex-10 Fragebogen wurde für CKD-aP Patienten unter Hämodialyse entwickelt (33).

Die Validität des Skindex-10 wurde mit Hilfe einer Patientenpopulation der internationalen Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (n = 4.940) gezeigt. Die Patienten füllten sowohl den Skindex-10 als auch die Einzelfrage zur Juckreizsymptomatik des Kidney Disease Quality of Life (KDQOL-36™)-Fragebogens („During the past four weeks, to what extent were you bothered by itchy skin?“) aus. Die Spearman-Korrelation zwischen den Skindex-10-Scores und der Einzelfrage des KDQOL-36™-Fragebogens war hoch und lag bei r = 0,72 für den Gesamtscore und für die Domänen bei r = 0,72 (Erkrankung), r = 0,70 (emotionale Belastung) und r = 0,62 (soziale Funktionsfähigkeit). Die interne Konsistenz zwischen den Einzelfragen und dem Skindex-10-Gesamtscore bzw. den Domänen war ebenfalls sehr gut (Cronach alpha ≥ 0,83) (45).

Außerdem wurde durch Interviews mit 23 dialysepflichtigen CKD-aP Patienten eine ergänzende Untersuchung der Validität der Inhalte des Skindex-10 Fragebogens vorgenommen. Hierbei wurden die Teilnehmer zunächst um eine Beschreibung ihrer Erfahrung mit dem CKD-aP gebeten, wodurch Informationen zur Häufigkeit und Variabilität des Juckreizes sowie dessen Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patienten gesammelt wurden. Nachdem die Teilnehmer den Skindex-10 Fragebogen ausgefüllt hatten, erfolgte eine Feedbackrunde bezüglich des Verständnisses des Fragebogens, des zu bewertenden Zeitraums und der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten. Die Inhalte des Skindex-10 Fragebogens wurden durch die Teilnehmer als wichtig und relevant beurteilt. Zudem wurde die Verständlichkeit des Skindex-10 Fragebogens positiv bewertet und die Befragten erachteten es als einfach, den Fragebogen regelmäßig auszufüllen. Aus den Interviews resultierte somit keine Anpassung des publizierten Skindex-10 Fragebogens (20).

Im Rahmen einer qualitativen Substudie der Studien KALM-1 und KALM-2 (Exit Interview Study) mit 70 CKD-aP Patienten konnte für den Skindex-10 Gesamtscore und die einzelnen Domänen nach zwölf Behandlungswochen eine Konvergenzvalidität mit der WI-NRS gezeigt werden (Pearson Korrelation: Gesamtscore = 0,67; Erkrankung = 0,80; emotionale Belastung = 0,61; soziale Funktionsfähigkeit = 0,48). Es wurde außerdem eine positive Korrelation zwischen den unterschiedlichen Ausprägungsgraden des Skindex-10 und dem wöchentlichen Durchschnittscore der WI-NRS gezeigt (21). Somit ist der Skindex-10 Fragebogen als valide einzustufen.

In den Studien KALM-1 und KALM-2 wurde die Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Skindex-10 Fragebogen als Zielkriterium präspezifiziert (24-27). Dies entspricht 25 % der Skalenspannweite. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 können Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite ohne weitere Prüfung für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Darüber hinaus können post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden, wenn keine Responsekriterien präspezifiziert waren, um eine eher kleine, aber hinreichend sicher spürbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren (5). Im vorliegenden Dossier werden die präspezifizierten Responderanalysen mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Skindex-10 Gesamtscore dargestellt. Für die einzelnen Domänen wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 post hoc eine Veränderung von ≥ 3 (Erkrankung, emotionale Belastung) bzw. ≥ 4 Punkten (soziale Funktionsfähigkeit) als klinisch relevante Verbesserung definiert. Genau 15 % der Skalenspannweite würde einer Veränderung von 2,7 bzw. 3,6 Punkten entsprechen, jedoch sind diese krummen Veränderungen aufgrund der kleinstmöglichen Änderungsschritte der Domänenskalen von einem Punkt nicht erreichbar, sodass eine Auswertung der Veränderung von ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkten nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte zu den UE dargestellt.

Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer der Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende bzw. bis sieben Tage nach der letzten Studiendosis). Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um Studien mit einer initialen, doppelt-verblindeten Phase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen). UE mit Bezug zu der doppelt-verblindeten Studienphase wurden als diejenigen UE definiert, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, bis zum Zeitpunkt der Visite zum Ende der Behandlung oder sieben Tage nach der letzten Studiendosis, abhängig davon welcher der Zeitpunkte später eintrat. UE mit Bezug zu der Open Label Phase wurden als diejenigen UE definiert, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation innerhalb der Open Label Phase auftraten, bis zum Zeitpunkt der Visite zum Ende der Behandlung oder sieben Tage nach der letzten Dosis, abhängig davon welcher der Zeitpunkte später eintrat. Die Kodierung von UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0 (CLIN3101) bzw. Version 20.1 (KALM-1 und KALM-2) in SOC und PT.

Die Daten zur Verträglichkeit wurden laufend durch den Sponsor und ein Kontrollgremium überprüft.

Die Operationalisierung der Endpunkte zu den UE ist im Folgenden detailliert beschrieben.

<u>UE (Gesamt)</u>

Ein UE war definiert als jedwedes ungünstige, medizinische Vorkommnis, das nach Verabreichung der Studienmedikation auftrat. Das Ereignis musste hierbei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Folgende Veränderungen wurden als UE dokumentiert:

- Jedes neu auftretende Symptom bzw. jede neu auftretende Erkrankung
- Jeder neue, klinisch signifikante oder symptomatisch abnorme Laborparameter
- Jede klinisch relevante Verschlechterung abnormer Laborparameter
- Jede Verschlechterung (klinisch signifikante Änderung der Häufigkeit, Art und/oder Intensität) einer vorbestehenden Bedingung/Erkrankung

SUE

SUE wurden bis Studienende bzw. bis sieben Tage nach der letzten Dosis erhoben.

Ein UE wurde als SUE definiert, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- Führt zum Tode
- Ist lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung oder Invalidität
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler

UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer)

Die Einteilung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte gemäß der Abstufung mild, moderat und schwer, die gemäß Studienunterlagen wie folgt definiert war:

- Mildes UE: vorübergehend; macht keine besondere Behandlung erforderlich; wird vom Patienten leicht toleriert; verursacht minimale Beschwerden und beeinträchtigt die täglichen Aktivitäten des Patienten nicht
- Moderates UE: führt zu einem gewissen Maß an Unannehmlichkeiten oder Besorgnis bei dem Patienten, die tägliche Aktivitäten beeinträchtigen können; lässt sich für gewöhnlich durch einfache therapeutische Maßnahmen lindern
- Schweres UE: beeinträchtigt die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten und macht eine systemische medikamentöse Therapie oder andere Behandlung erforderlich

Die milden und moderaten UE wurden als nicht schwere UE zusammengefasst.

UE, die zum Therapieabbruch führten

UE, die zum Therapieabbruch führten, sind UE oder SUE, aufgrund derer ein Patient die Studienmedikation abbrach.

UE, die zum Tod führten

Jegliches UE, das zum Tod eines Patienten führte.

Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT

Die Detaildarstellung der UE, SUE und der schweren UE nach SOC und PT erfolgte anhand folgender Analysen:

- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die bei mindestens zehn Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Studienabbruch führten (deskriptiv)
- UE, die zum Tod führten (deskriptiv)

UE von besonderem Interesse

Die Definition der UE von besonderem Interesse basiert auf den Erkenntnissen aus dem klinischen Studienprogramm von Difelikefalin, auf dem relevanten Verträglichkeitsprofil von κ-Opioidrezeptor-Agonisten und auf der Abstimmung mit der Food and Drug Administration (FDA). Als UE von besonderem Interesse waren die folgenden CMQ Ereignisse definiert:

- Gangstörung
- Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen
- Schwindelgefühl
- Synkope
- Somnolenz
- Krampfanfall
- Gemüts- und kognitiver Zustand verändert
- Stimmungs- und Verhaltensänderung
- Gefühl anomal
- Tachykardie und Palpitationen

In Tabelle 4-151 in Anhang 4-G sind die PT, die unter einem CMQ zusammengefasst sind, gelistet.

Eine proaktive Identifizierung und Überwachung von UE von besonderem Interesse erfolgte während der doppelt-verblindeten Studienphase mittels einer wöchentlich stattfindenden strukturierten Sicherheitsauswertung.

Für die Analysen der UE aus den doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 wurden alle UE berücksichtigt, die innerhalb dieser Phasen aufgetreten sind (Woche 12 RCT). Für die Analysen der UE aus den Open Label Phasen der Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 wurden alle UE berücksichtigt, die innerhalb dieser Phasen bzw. der Studie aufgetreten sind (Woche 52 OL). Zusätzlich wurde die 52-wöchige Behandlungsperiode post hoc in vier Quartale unterteilt (1. Quartal: Woche 1-12, 2. Quartal: Woche 13-25, 3. Quartal: Woche 26-38 und 4. Quartal: Woche 39-52). Für die Open Label Phasen wurden außerdem diejenigen UE dargestellt, die innerhalb des ersten Quartals (bis einschließlich Woche 12) aufgetreten sind.

Die Analysen der drei Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 sowie der IPD Meta-Analyse bzw. der gepoolten Analyse der Studien KALM-1 und KALM-2, die im Dossier auf Basis der UE dargestellt werden, sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Tabelle 4-15: Auswertungen zu UE

Auswertung	**KALM-1**		**KALM-2**		**CLIN3101**	**IPD/pooled[a]**	
für Woche:	**12 (DB)**	**12+52 (OL)**	**12 (DB)**	**12+52 (OL)**	**12+52 (OL)**	**12 (DB)**	**12+52 (OL)**
UE (Gesamt)	X	X	X	X	X	X	X
SUE	X	X	X	X	X	X	X
UE differenziert nach Schweregrad							
nicht schwer	X	X	X	X	X	X	X
schwer	X	X	X	X	X	X	X
UE, die zum Therapieabbruch führten	X	X	X	X	X	X	X
UE, die zum Tod führten	X	X	X	X	X	X	X
Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT[b]							
UE (≥10 % der Patienten in einem Studienarm)	X	X	X	X	X	X	X
SUE (≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm)	X	X	X	X	X	X	X
Schwere UE (≥5 % der Patienten in einem Studienarm)	X	X	X	X	X	X	X
UE (≥ 10 Patienten und ≥1 % der Patienten in einem Studienarm)[c]	X	X	X	X	X	X	X
UE, die zum Studienabbruch führten (deskriptiv)	X	X	X	X	X	X	X
UE, die zum Tod führten (deskriptiv)[c]	X	X	X	X	X	X	X
UE von besonderem Interesse (CMQs)							
Gesamtrate	X	X	X	X	X	X	X
nicht schwer[b,c]	X	X	X	X	X	X	X
schwer[b]	X	X	X	X	X	X	X
schwerwiegend[b]	X	X	X	X	X	X	X

a: Die Daten aus den doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 werden in einer IPD Meta-Analyse für Woche 12 zusammengefasst und die Daten der beiden Studien aus den Open Label Phasen werden für Woche 12 und 52 in einer gepoolten Analyse zusammengefasst.
b: Diese Analysen wurden post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt.
c: Die Analysen werden im Anhang 4-H (RCT) bzw. Anhang 4-I (weitere Untersuchungen) dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Durch auftretende UE kommt es zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Patienten, da diese sich direkt auf dessen Gesundheitszustand auswirken. Somit sind UE als patientenrelevant zu erachten. Auch durch das IQWiG werden UE als patientenrelevant definiert (5).

Validität

UE wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 20.0 und höher) zusammengefasst. Die Validität von UE ist gegeben.

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Im Folgenden wird die statistische Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 dargestellt.

Analysepopulationen

Analysepopulationen der doppelt-verblindeten Phase (RCT)

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 beschrieben, die für die Analysen im Abschnitt 4.3.1 herangezogen wurden.

ITT-Population

Die Intention to treat (ITT)-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die ITT-Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte der doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 herangezogen.

Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Phase (SAF-S)

Diese Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenden Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte in der doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 herangezogen.

Analysepopulationen der Open Label Phase (weitere Untersuchungen)

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 bzw. der Open Label Studie CLIN3101 beschrieben, die für die Analysen im Abschnitt 4.3.2.3 herangezogen wurden.

Verträglichkeitspopulation der Open Label Phase (SAL-L)

Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Open Label Phase der Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 erhalten haben. Diese Population wurde für die Analysen aller Endpunkte der Open Label Phase herangezogen.

Completer Set der Open Label Phase (SAF-C, Sensitivitätsanalyse)

Die Population ist eine Teilpopulation der Verträglichkeitspopulation der Open Label Phase und schließt alle Studienteilnehmer ein, die bis zum Beginn des vierten Quartals (Woche 39 OL) in den Open Label Studien(-Phasen) mit Difelikefalin behandelt wurden. Diese Population wurde post hoc für die Nutzenbewertung definiert, um die Langzeitverträglichkeit beurteilen zu können. Da die Open Label Phasen der Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 aus administrativen Gründen vorzeitig abgebrochen wurden, hatte ein signifikanter Anteil der Patienten in der Verträglichkeitspopulation der Open Label Phase eine deutlich kürzere Behandlungszeit als die geplanten 52 Wochen. Die Analyse über das Completer Set dient somit als Sensitivitätsanalyse der präspezifizierten Auswertung über die Verträglichkeitspopulation.

Statistische Auswertungen

Erhebungszeitpunkte

Für die Studien KALM-1 und KALM-2 werden die Ergebnisse der 12-wöchigen, doppeltverblindeten, placebokontrollierten Studienphase für Woche 12 als bestverfügbare Evidenz dargestellt (Abschnitt 4.3.1).

Da zur Beurteilung der Therapie einer chronischen Erkrankung wie dem CKD-aP eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen vom G-BA als notwendig erachtet wird (9), werden außerdem nicht vergleichende Daten (insbesondere zur Verträglichkeit) der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 herangezogen, um Unsicherheiten zu begegnen, die sich aus den zu kurzen vergleichenden Studienphasen ergeben (Abschnitt 4.3.2.3). Für die Beurteilung der Langzeitverträglichkeit werden Studiendaten für Woche 52 der Open Label Studien(-Phasen) dargestellt. Zusätzlich werden die Verträglichkeitsdaten für Woche 12 (erstes Quartal der Open Label Studien(-Phasen)) präsentiert. Dieses Vorgehen ermöglicht beim Vorliegen von einarmigen, nicht-vergleichenden Studiendaten eine ungefähre Beurteilung des zeitlichen Auftretens von UE. Außerdem ist durch den Beobachtungszeitraum von zwölf Wochen auch ein quantitativer Vergleich mit den Daten der RCT-Phasen nach zwölf Wochen möglich.

Kontinuierliche Endpunkte (Verlaufsbeobachtungen)

Zur Auswertung der Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte wird die Anzahl der Studienteilnehmer (n), der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) sowie der Median inklusive Angaben zum Minimum und Maximum für alle geplanten Visiten bis Woche 12 (für RCT, Abschnitt 4.3.1) bzw. Woche 52 (für weitere Untersuchungen, Abschnitt 4.3.2.3) angegeben.

Doppelt-verblindete Phase (RCT)

Für die doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 werden deskriptive Zusammenfassungen der Veränderungen gegenüber den Baselinewerten pro Visite durch die folgenden Angaben bereitgestellt: Anzahl und Anteil der eingeschlossenen Beobachtungen, Least-Square MW (LS-MW), Standardfehler (Standard Error, SE) und 95 %-Konfidenzintervall (KI) pro Behandlungsarm sowie adjustierte LS-MW-Differenzen (LS-MWD) und zugehörige 2-seitige 95 %-KI aus einem linearen Modell mit wiederholter Messung (Mixed effect Model Repeat Measurement, MMRM). Zusätzlich wird der p-Wert zum Behandlungseffekt bereitgestellt.

Das MMRM enthält die Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte. Kovariaten sind die Baseline sowie die Stratifizierungsfaktoren „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz zur Baseline (ja, nein)“ und „Vorhandensein spezifischer medizinischer Bedingungen (ja, nein)“. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird für die Modellierung der Fehler innerhalb eines Patienten verwendet. Wenn das Modell nicht konvergiert, wird stattdessen eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzmatrix verwendet. Die Kenward-Rogers-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet. Wenn das Modell weiterhin nicht konvergiert, werden keine Ergebnisse bereitgestellt. Darüber hinaus wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form des Hedges‘ g für Veränderungen gegenüber dem Baselinewert zusammen mit 95 %-KI berechnet.

Die adjustierten LS-MW für die Behandlungsarme werden über die Zeit nach Behandlungsarm grafisch aufgetragen, um das Muster des Zeitverlaufs des kontinuierlichen Endpunktes darzustellen. Die Anzahl der verfügbaren Werte pro Visite ist ebenfalls Teil dieser Abbildung.

Open Label Phase (weitere Untersuchungen)

Für die Open Label Phasen der Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 werden deskriptive Zusammenfassungen der Veränderungen des 5-D-Pruritus Fragebogens gegenüber den Open Label Baseline-Scores pro Visite durch die folgenden Angaben bereitgestellt: Anzahl und Anteil der eingeschlossenen Beobachtungen, LS-MW sowie ein 2-seitiges 95 %-KI aus einem MMRM, das Zeit als festen Effekt und Baseline als Kovariate enthält. Es werden keine statistischen Tests durchgeführt.

Die LS-MW werden wie oben beschrieben ebenfalls graphisch dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Zur Auswertung der Ergebnisse der dichotomen Endpunkte werden die Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der Analysepopulation sowie die Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)) mit Ereignis zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt erfasst (Woche 12 für RCT, Abschnitt 4.3.1 und Woche 12 bzw. 52 für weitere Untersuchungen, Abschnitt 4.3.2.3).

Doppelt-verblindete Phase (RCT)

Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Difelikefalin und Placebo für Woche 12 werden außerdem das Odds Ratio (OR, Quotenverhältnis), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit dazugehörigem 95 %-KI dargestellt. Für RR und OR werden 2-seitige 95 %-Wald-KI berechnet, der p-Wert zum RR wird anhand des Chi^2-Tests ermittelt. Bei kleinen Ereigniszahlen werden die p-Werte mittels des exakten Tests nach Fisher ermittelt. Wenn kein RR oder OR berechnet werden können, werden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben. Für die RD wird 2-seitiges 95 %-KI nach Newcombe berechnet.

Für die patientenberichteten kontinuierlichen Endpunkte werden gemäß den Vorgaben des IQWiG ebenfalls Responderanalysen durchgeführt (5). Die statistische Auswertung erfolgt analog zu jener der dichotomen Endpunkte. Um den Einfluss fehlender Daten und möglicher Floor-/Ceiling-Effekte bezüglich der Response transparent darzustellen, werden zudem die Anzahl und der Anteil der Patienten zu folgenden Aspekten wiedergeben:

- Fehlende Baseline-Daten
- Floor-/Ceiling-Effekt: kein Ansprechen mit dem definierten Responsekriterium möglich (Beispiel: Der Baseline-Wert eines Patienten liegt bereits unterhalb des minimalen Responsekriteriums, sodass eine solche Verbesserung im Studienverlauf nicht erreicht werden kann (=Floor-Effekt)).

Open Label Phase (weitere Untersuchungen)

Die Verträglichkeitsdaten der Open Label Phasen werden mittel deskriptiver Statistik für die Nutzenbewertung dargestellt (siehe Angaben unter „Dichotome Endpunkte“).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Durchführbarkeit einer IPD Meta-Analyse müssen die Einzelstudien hinsichtlich ihres Studiendesigns bzw. -methodik, der Studienpopulation und deren Fragestellung ausreichend Ähnlichkeit aufweisen.

Im vorliegenden Dossier werden die vergleichenden Ergebnisse der pivotalen Studien KALM-1 und KALM-2 für Woche 12 als bestverfügbare Evidenz in dem Abschnitt 4.3.1 (RCT) dargestellt. Diese Studien sind für eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer IPD Meta-Analyse methodisch geeignet, da sie hinsichtlich Studiendesign, Studienpopulation und Fragestellung als Schwesterstudien konzipiert wurden.

Im Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) werden die Ergebnisse der Open Label Phasen der Schwesterstudien KALM-1 und KALM-2 ebenfalls quantitativ in Form einer gepoolten Analyse zusammengefasst. Da sich die Patientenpopulation in der Studie CLIN3101 von den Populationen in den Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) in Bezug auf ihre Vorbehandlung im Rahmen einer klinischen Studie unterscheidet, wird diese Studie nicht in der gepoolten Analyse berücksichtigt: Ein Großteil der Patienten in der Studie CLIN3101 wurde de novo für die Studie rekrutiert, d. h. es lagen zu Studienbeginn keine Erkenntnisse über die Difelikefalin-Toleranz oder die Patienten-Compliance vor. Außerdem war für die wenigen vortherapierten Patienten aus den Phase II Studien CLIN2005 (Teil B) und CLIN2101 (Teil A) die Zeitspanne zwischen dem Austritt aus der Phase II Studie und dem Beginn der Open Label Studie CLIN3101 sehr lang (> 0,5 Jahre). Des Weiteren erhielten die Patienten in den Phase II Studien teilweise höheren Konzentrationen von Difelikefalin, sodass die Studiendaten der Studie CLIN3101 aus methodischen Gründen (Studiendesign) nicht mit den Daten der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) zusammengefasst werden können.

IPD Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB)

Die metaanalytische Zusammenfassung der doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 wurde auf Basis von IPD durchgeführt (46). Dies gilt gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 als effizientes Auswertungsverfahren (5). Für die Bewertung des medizinischen Nutzens in der Indikation des mäßigen bis schweren CKD-aP wurde die meta-analytische Zusammenfassung der Studienpopulationen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 herangezogen.

Für die metaanalytische Zusammenfassung wurden die Endpunkte so definiert, wie sie auf Einzelstudienebene definiert waren. Auch Zensierungsregeln wurden so definiert wie in den Einzelstudien.

Zunächst wird die Heterogenität zwischen den Studien mittels p-Wert (Heterogenitäts-p-Wert) und dem Heterogenitätsmaß I^2 statistisch getestet. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine verlässliche Evaluierung der Heterogenität bei einer geringen Anzahl Studien, die meta-analytisch zusammengefasst werden sollen, nicht möglich ist. Liegt ein p-Wert von kleiner 0,05 vor, werden die Studien als heterogen eingestuft. Bei einem I^2 von ≥ 75 % werden die Studien als zu heterogen für eine statistische Zusammenfassung eingestuft (5).

Auswertung und Darstellung im Dossier

Die IPD Meta-Analyse wurde analog zur Auswertung der Einzelstudienergebnisse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) auf Basis der ITT-Population bzw. SAF-S durchgeführt. Die statistischen Auswertungen erfolgten anhand der selben statistischen Maße und Methoden wie bei der Auswertung auf Einzelstudienebene. Es folgte eine Berechnung anhand gepoolter IPD der Einzelstudien.

Die Heterogenität der Studienergebnisse auf Endpunktebene wurde für dichotome Analysen (RR) mittels Cochrane's Q Test bewertet. Die Heterogenität der Studienergebnissen für kontinuierliche Endpunkte wurde untersucht, indem im Rahmen eines MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Baseline und Stratifizierungs-faktoren auf die Interaktion zwischen Behandlung und Studie getestet wurde. Sofern keine Heterogenität zwischen den Studien, beurteilt anhand des p-Wertes und für dichotome Analyse ebenfalls anhand des I^2, bestand, wurden die Effektmaße aus der IPD Meta-Analyse für die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Nutzens von Difelikefalin berücksichtigt. Eine substanzielle Heterogenität war definiert als ein p-Wert < 0,05 und einem $I^2 \geq 75$ %.

Forest Plots wurden verwendet, um die Ergebnisse der Analysen auf Studienebene zusammen mit den gepoolten Effektschätzungen darzustellen.

Gepoolte Analyse der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 (weitere Untersuchungen)

Für die gepoolte Analyse der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 werden die Ergebnisse der beiden Studien wie auf Einzelstudienebene deskriptiv zusammengefasst (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen der doppelt-verblindeten Phase (RCT)

Für die Nutzenbewertung ist die ITT-Population bzw. die SAF-S das relevante Analyseset. In den Studienberichten der Studien KALM-1 und KALM-2 werden die Effekte aus den Hauptanalysen einiger Wirksamkeitsendpunkte von mehreren a priori definierten Sensitivitäts-analysen belegt. Unter anderem sind zusätzliche Analysen mit der Per-Protocol (PP)-Population durchgeführt worden, die den Einfluss von schwerwiegenden Protokollverletzungen untersuchen sollten. Die Analysen basierend auf der PP-Population bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass ein Effekt schwerer Protokollverletzungen auf die Studienergebnisse ausgeschlossen werden kann (47, 48).

Da für die vorliegende Nutzenbewertung kein Zuschnitt der Studienpopulationen erfolgen musste und sich die Dossier-Analysen an den präspezifizierten Analysen der statistischen Analysepläne orientieren, können die Aussagen der Sensitivitätsanalysen aus den Studien-berichten auf die vorliegenden Dossier-Analysen übertragen werden. Entsprechend wird auf eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen in diesem Modul 4A verzichtet.

Sensitivitätsanalysen der Open Label Phase (weitere Untersuchungen)

Die Open Label Phasen der Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 wurden aus administrativen Gründen vorzeitig durch den Sponsor beendet. Entsprechend sind die Beobachtungs- und Behandlungszeiten sowohl zwischen als auch innerhalb der einzelnen Studien sehr variabel. Die meisten der Studienteilnehmer konnten die geplanten 52 Wochen aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht durchlaufen (Tabelle 4-105, Tabelle 4-108 und Tabelle 4-114 in Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Für die vorliegende Nutzenbewertung dienen die Daten aus den Open Label Phasen als supportive Evidenz für die Langzeitwirksamkeit (5-D-Pruritus Fragebogen) und -verträglichkeit (Auftreten von UE) von Difelikefalin bei CKD-aP Patienten.

Um den Effekt der mitunter deutlich verkürzten Studiendauern zu berücksichtigen, wurde post hoc eine Analysepopulation definiert, die ausschließlich Patienten umfasst, die zu Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) der Open Label Phasen noch mit Difelikefalin behandelt wurden (Completer Set, siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.3). Der Vergleich der Auswertungen zwischen der gesamten Verträglichkeitspopulation (SAF-L, Hauptanalyse) und dem Completer Set (SAF-C, Sensitivitätsanalyse) für Woche 52 kann in diesem nicht-vergleichenden Studiensetting Aufschluss darüber bringen, ob eine längere Behandlungsdauer die Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit beeinflusst.

Darüber hinaus wurden diejenigen UE dargestellt, die innerhalb des ersten Quartals (12 Wochen) der Open Label Phasen innerhalb des SAF-L aufgetreten sind. Diese Darstellung ermöglich einen quantitativen Vergleich zwischen den doppelt-verblindeten und Open Label Studienphasen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen der doppelt-verblindeten Phasen (RCT)

Die Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 (5), das ausschließlich einen Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im Hauptteil des vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert < 0,05 dargestellt, verglichen und bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Subgruppenanalysen ohne Belege und statistische Signifikanz werden vollständig in Anhang 4-H dargestellt.

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 und Abschnitt 4.3.1.3.2 regelhaft nur dann durchgeführt werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind (5):

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Für dichotome Ereignisse müssen in einer der resultierenden Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sein.
- Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Für die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudien gelten diese Regeln für die gepoolte Analyse und nicht für die Einzelstudien.

Die in Tabelle 4-16 dargestellten Subgruppen sowie ihre Unterteilung anhand der Ausprägungsmerkmale waren in den Studien KALM-1 (DB) bzw. KALM-2 (DB) in den Studienunterlagen präspezifiziert (25, 27) und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Tabelle 4-16: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB)

Subgruppe	Ausprägung	KALM-1 (DB)	KALM-2 (DB)
Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz	ja nein	X	X
Spezifische medizinische Bedingungen[a]	ja nein	X	X
Region	USA Asien Osteuropa Westeuropa/europäischer Ursprung		X
Dialyseverfahren	Hämodialyse Hämodiafiltration		X

a: Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die in beiden Studien präspezifizierten Subgruppenanalysen „Studienzentren“ sowie „in der Interimsanalyse enthalten (ja vs. nein)“ werden aus den folgenden Gründen nicht durchgeführt:

- Es werden keine Subgruppenanalysen für Zentrumseffekte durchgeführt, da die Stichprobengröße innerhalb der Zentren in den betrachteten Studien zu gering ist (< 10 Patienten).

- Für die Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) wurde eine Interimsanalyse zum Zweck der erneuten Schätzung der Stichprobengröße durchgeführt. Um die potenziellen Auswirkungen der Interimsanalyse auf die Eigenschaften des statistischen Einflusses am Ende der doppelt-verblindeten Studienphasen zu bewerten, wurde die primäre Analyse auch für die Probanden der Interimsanalyse und die Probanden nach der Interimsanalyse getrennt als Sensitivitätsanalyse im Studienbericht ausgewertet. Diese Analysen bestätigten, dass die unterschiedlichen Rekrutierungsphasen keine Auswirkungen auf den Behandlungseffekt hatten (47, 48). Folglich wurde für das Merkmal „in der Interimsanalyse enthalten (ja vs. nein)“ keine erneute Subgruppenanalyse für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführt.

Für die Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) wurden gemäß den Vorgaben des G-BA zusätzlich die Subgruppen „Geschlecht“, „Alter“ und „Schweregrad der Erkrankung“ post hoc für die Nutzenbewertung definiert (Tabelle 4-17). Die Subgruppe „Ethnizität“ wurde durchgeführt, da diese nachträglich von der EMA im Rahmen der Zulassung gefordert wurde.

Tabelle 4-17: Post hoc für die Nutzenbewertung definierte Subgruppenanalysen

Subgruppe	Ausprägung	KALM-1 (DB)	KALM-2 (DB)
Geschlecht	männlich weiblich	X	X
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	X	X
Schweregrad der Erkrankung	mäßig (WI-NRS 4 - 6) schwer (WI-NRS ≥ 7)	X	X
Ethnizität	schwarz oder afroamerikanisch weiß andere	X	X
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Grundsätzlich werden Subgruppenanalysen zu den aggregierten Vergleichsdaten (IPD Meta-Analyse) nur für Subgruppen durchgeführt, die in allen Studien dieser Aggregation vorhanden sind. Andernfalls könnte die Interpretation von Subgruppeneffekten durch Studieneffekte verzerrt werden. Zum Beispiel wurde die Subgruppe „Region“ nur für die Studie KALM-2 (DB) untersucht, da die Studie KALM-1 (DB) ausschließlich in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) durchgeführt wurde.

Die Methodik der Subgruppenanalysen erfolgt analog zu den Hauptanalysen der entsprechenden Endpunkte. Zur Überprüfung der Homogenität des Behandlungseffektes bei dichotomen Endpunkten wird für die Analysen der Cochrane’s Q-Test angewendet. Für kontinuierliche Endpunkte wird das Modell der Hauptanalyse wiederholt. Falls eine Subgruppe auf Baseline-Werten basiert, wird die Baseline in allen Modellen nicht berücksichtigt. Der Test auf Homogenität schließt zusätzlich die Subgruppe und die Interaktion aus Subgruppe*Behandlung mit ein. Eine Übersicht mit den Interaktions-p-Werten wird in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Subgruppen der Open Label Phasen (weitere Untersuchungen)

Ziel von Subgruppenanalysen ist es, mögliche Unterschiede im Behandlungseffekt für bestimmte Patientengruppen oder Behandlungsmuster zu ermitteln. Als Basis dient dafür der Interaktionstest, der untersucht, ob sich der Therapieeffekt zwischen den Subgruppen unterscheidet.

In der vorliegenden Nutzenbewertung dienen die einarmigen Open Label Studien(-phasen) KALM-1 (OL), KALM-2 (OL) und CLIN3101 als supportive Evidenz für die vergleichenden Studiendaten für Woche 12 aus den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB). Die Berechnung von Interaktionstests und damit eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich.

Daher ist durch Subgruppenanalysen kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten und es wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen für die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CR845-CLIN2005	ja	nein[a]	abgeschlossen	**Studiendauer** 07/2014 bis 07/2015 **Behandlungsdauer** Teil A 1 Woche Teil B 2 Wochen	Teil A Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v. Difelikefalin 1 µg/kg i. v. Difelikefalin 2,5 µg/kg i. v. Placebo i. v. Teil B Difelikefalin 1 µg/kg i. v. Placebo i. v.
CR845-CLIN2101	ja	nein[a]	abgeschlossen	**Studiendauer** 07/2016 bis 03/2017 **Behandlungsdauer** Teil A 8 Wochen Teil B[b] 12 Wochen	Teil A Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v. Difelikefalin 1 µg/kg i. v. Difelikefalin 1,5 µg/kg i. v. Placebo i. v. Teil B[b] Difelikefalin Placebo i. v.
PR-13A9-P2-A	ja	nein[c]	abgeschlossen	**Studiendauer** 08/2016 bis 10/2017 **Behandlungsdauer** 2 Wochen	Difelikefalin 0,25 µg/kg i. v. Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v. Difelikefalin 1 µg/kg i. v. Difelikefalin 1,5 µg/kg i. v. Placebo i. v.
CR845-CLIN3102 (KALM-1 (DB))[d]	ja	nein[a]	abgeschlossen	**Studiendauer** 02/2018 bis 04/2019[e] **Datenschnitt** Interimsanalyse: 11/2018 **Behandlungsdauer** 12 Wochen[e]	Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v. Placebo i. v.
CR845-CLIN3103 (KALM-2 (DB))[d]	ja	nein[a]	abgeschlossen	**Studiendauer** 07/2018 bis 02/2020[e] **Datenschnitt** Interimsanalyse: 09/2019 **Behandlungsdauer** 12 Wochen[e]	Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v. Placebo i. v.

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
a: Die Studie ist von Cara Therapeutics, Inc. gesponsert. b: Teil B der Studie CLIN2101 wurde aus administrativen Gründen nicht durchgeführt. c: Die Studie ist von Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd. gesponsort. d: Die Studien CR845-CLIN3102 (KALM-1) und CR845-CLIN3103 (KALM-2) werden im Folgenden als KALM-1 und KALM-2 bezeichnet. Die Angabe DB verweist darauf, dass sich die Angaben nur auf die 12-wöchige, placebokontrollierte Studienphase bezieht. e: Die Angaben beziehen sich auf die doppelt-verblindete, initiale Studienphase. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.07.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CR845-CLIN2005 (NCT02229929)[a]	Studiendauer
CR845-CLIN2101 (NCT02858726)[a]	Studiendauer
PR-13A9-P2-A (JPRN-JapicCTI-163265)[b]	Studiendauer
a: Die Studie ist von Cara Therapeutics, Inc. gesponsert. b: Die Studie ist von Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd. gesponsort. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

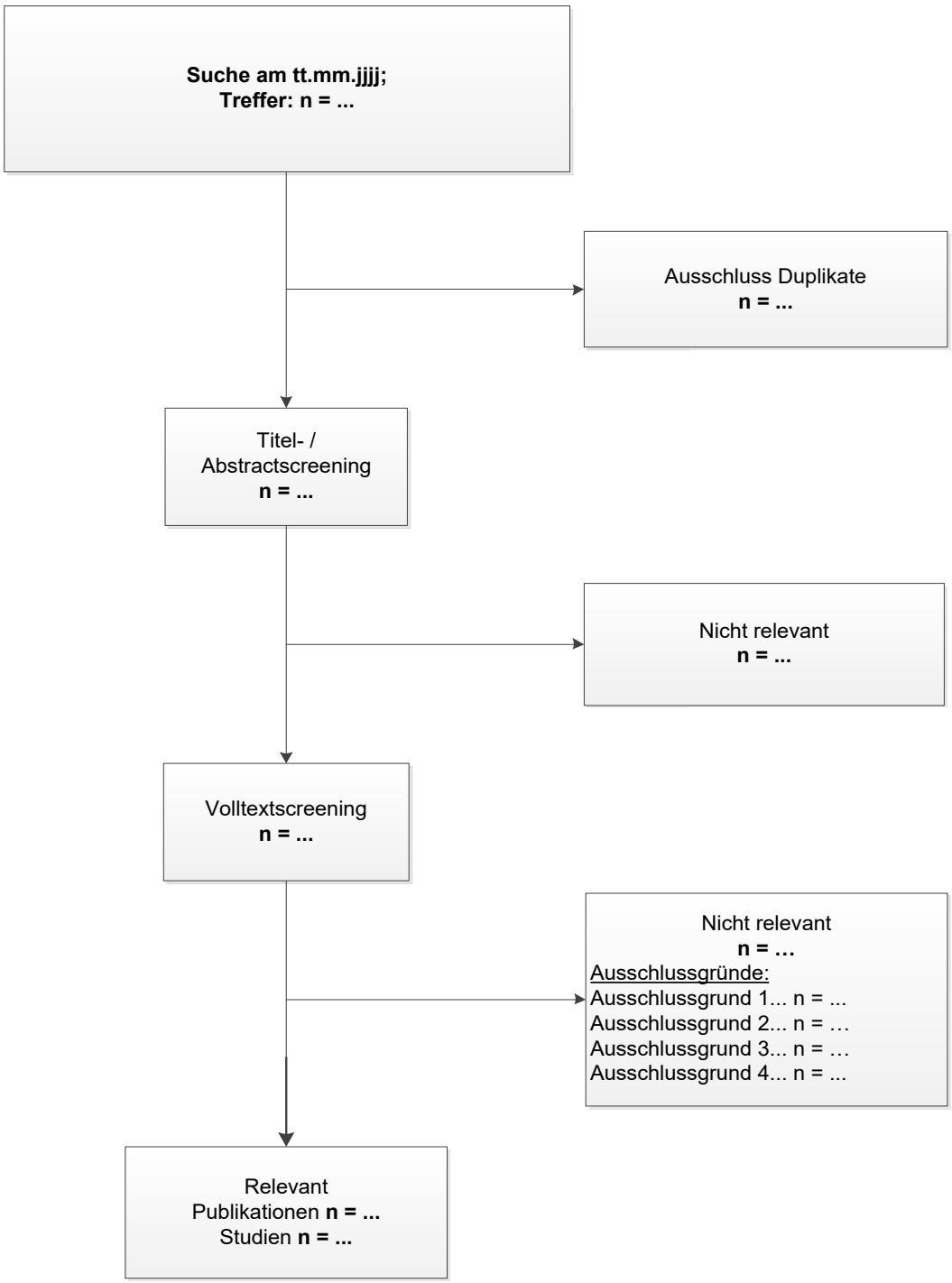


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

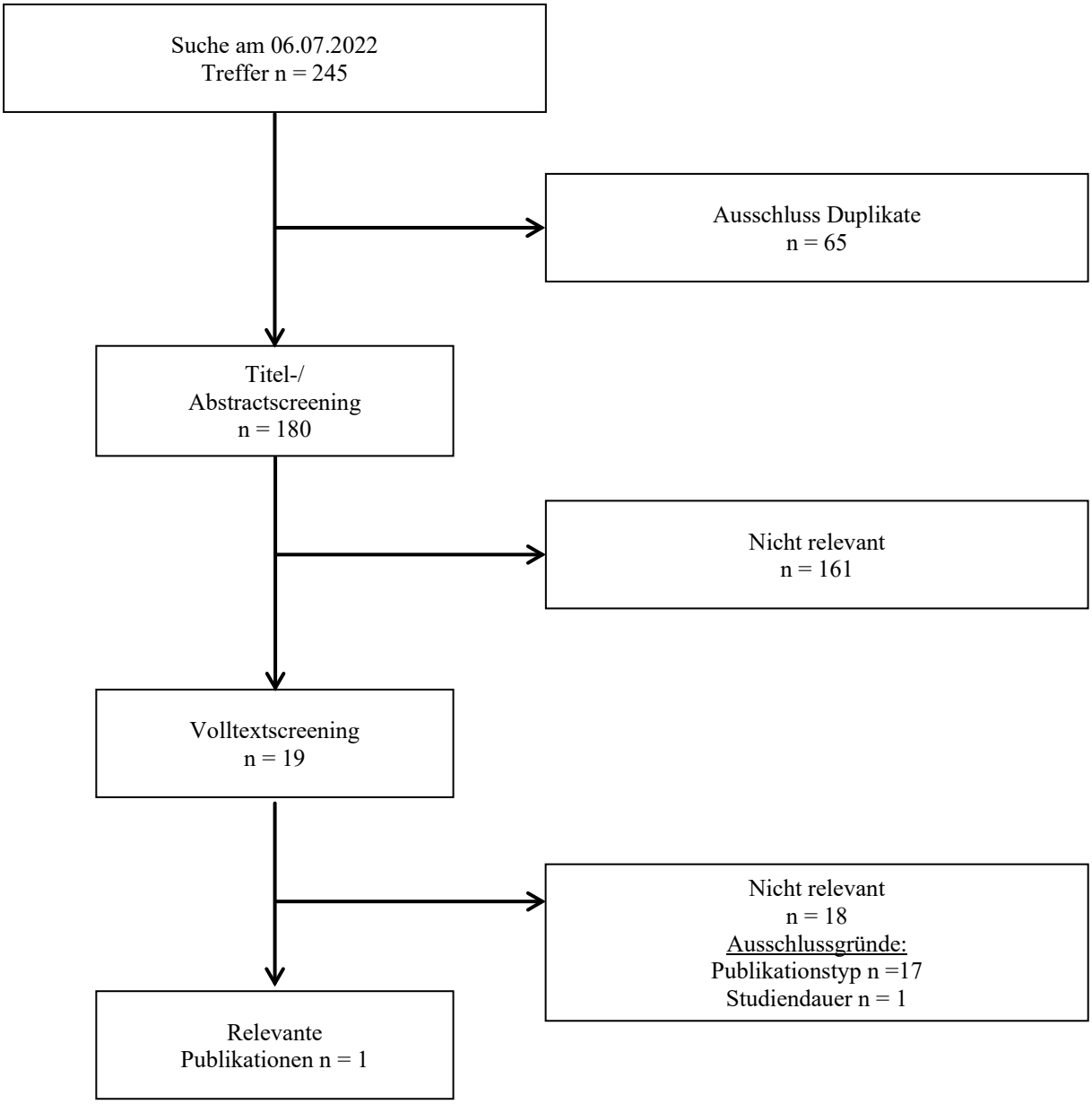


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 06.07.2022 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 245 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 65) wurden die verbleibenden 180 Publikationen gemäß der in Tabelle 4-4 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 19 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Letztendlich wurde einer der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft.

Die vollständige Suchstrategie sowie die Ergebnisse der über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführten Recherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane sind im Anhang 4-A1 hinterlegt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-18) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KALM-1 (DB)	ClinicalTrials.gov: NCT03422653 (49) WHO: NCT03422653 (50)	ja	ja[b] (51)	abgeschlossen
KALM-2 (DB)	ClinicalTrials.gov: NCT03636269 (52) EU-CTR: 2018-001930-17 (53) WHO: NCT03636269 (54) EUCTR2018-001930-17-CZ (55)	ja	nein[b]	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Aufgrund der Aktualität der Publikationen von Fishbane et al., 2022 und Topf et al., 2022 wurden diese bei der bibliographischen Literaturrecherche nicht identifiziert. Die Publikationen werden in Abschnitt 4.3.1.4 als Quellen für die Studien KALM-1 und KALM-2 gelistet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.07.2022

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-18) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.07.2022

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studienkategorie			**verfügbare Quellen[a]**		
Studie	**Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (ja/nein)**	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation[d] und sonstige Quellen[e] (ja/nein [Zitat])**
KALM-1 (DB)	ja	nein	ja[f]	ja (47)	ja (49, 50)	ja (51, 56, 57)
KALM-2 (DB)	ja	nein	ja[f]	ja (48)	ja (52-55)	ja (56, 57)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Aufgrund der Aktualität der Publikationen von Fishbane et al., 2022 und Topf et al., 2022 wurden diese bei der bibliographischen Literaturrecherche nicht identifiziert.
e: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
f: Die Studie ist von Cara Therapeutics, Inc. gesponsert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens erfolgt im vorliegenden Dossier unter anderem auf Grundlage der 12-wöchigen initialen randomisierten, placebokontrollierten, doppelt-verblindeten Phasen der pivotalen Phase III-Studien KALM-1 und KALM-2 als bestverfügbare Evidenz. An die doppelt-verblindete Phase schließt sich jeweils eine 52-wöchige Open Label Phase an, deren Ergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) dargestellt werden. Die Studien untersuchen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP unter Hämodialyse.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten, doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Die Charakterisierung der Studien sowie der Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24). In Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 werden die Studienpopulationen charakterisiert.

Die Angaben zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden den Studienberichten (47, 48), Studienprotokollen (24, 26) sowie den statistischen Analyseplänen (25, 27) der Studien KALM-1 und KALM-2 entnommen.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
KALM-1 (DB)	Phase III, RCT, doppelt-verblindet mit anschließender Unterbrechungsphase[a]	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) unter Hämodialyse mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	Difelikefalin (CR845) 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse n = 189 Placebo intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse n = 189	Screening: 7-28 Tage vor Randomisierung Run-in: 7 Tage vor Randomisierung Behandlung: 12 Wochen Unterbrechungsphase: 2 Wochen Follow-up: max. 30 Tage nach Ende der Behandlung. geplante Interimsanalyse[b]: 26.11.2018	80 Studienzentren in den USA Studiendauer: 02/2018 – 04/2019	Primärer Endpunkt • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 Sekundäre Endpunkte • Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12 • Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schwere-grad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
KALM-2 (DB)	Phase III, RCT, doppelt-verblindet[a]	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) unter Hämodialyse mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	<u>Difelikefalin (CR845)</u> 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse n = 237 <u>Placebo</u> intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse n = 236	<u>Screening:</u> 7-28 Tage vor Randomisierung <u>Run-in:</u> 7 Tage vor Randomisierung <u>Behandlung:</u> 12 Wochen <u>Follow-up:</u> max. 30 Tage nach Ende der Behandlung geplante Interims-analyse[b]: 11.09.2019	75 Studienzentren in 12 Ländern aufgeteilt in vier Regionen • USA • Asien (Taiwan, Südkorea) • Osteuropa (Polen, Ungarn, Rumänien, Tschechische Republik) • Westeuropa/euro-päischer Ursprung (Deutschland, Groß-britannien, Kanada, Australien, Neusee-land) Studiendauer: 07/2018 - 02/2020	<u>Primärer Endpunkt</u> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durch-schnittscores für Woche 12 <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durch-schnittscores für Woche 12 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 4 bzw. Woche 8 • Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12 • Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12

a: Die Darstellung der Open Label Phase erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2 (weitere Untersuchungen).
b: Die Interimsanalyse wurde zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße durchgeführt, als ca. 50 % der geplanten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und entweder die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (24-27, 47, 48)

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Studie	CR845	Placebo	Begleittherapie
KALM-1 (DB) / KALM-2 (DB)	Intravenöse Bolusinjektion von Difelikefalin in einer Dosis von 0,5 µg/kg zum Ende jeder Dialyse während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes (in der Regel drei Mal pro Woche, jedoch nicht mehr als vier Mal pro Woche)	Intravenöse Bolusinjektion von Placebo zum Ende jeder Dialyse während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes (in der Regel drei Mal pro Woche, jedoch nicht mehr als vier Mal pro Woche)	Die Anwendung von den folgenden antipruritischen Therapiemaßnahmen war im Rahmen der Studie erlaubt, wenn diese bereits seit mindestens 14 Tagen vor dem Screening stabil angewendet wurden: • Antihistaminika (p. o., i. v., topisch) • Kortikosteroide (p. o., i. v., topisch) • Andere Opioide als die unten genannten • Gabapentin und Pregabalin Änderungen der bestehenden Verschreibung oder eine Initiierung einer Therapie während der Studie sollten vermieden werden, führten jedoch nicht zum Studienausschluss. Explizit nicht erlaubte begleitende Therapiemaßnahmen waren die folgenden: • Andere Prüfpräparate, außer dem Studienmedikament • UVB-Lichttherapie • Naloxon, Naltrexon oder kombinierte Opioidrezeptor-Agonisten-Antagonisten (z. B. Buprenorphin oder Nalbuphin) • Während der doppelt-verblindeten Studienphase sollte keine neue, antipruritische Medikation initiiert werden
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (24, 26, 47, 48)			

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Demografische Charakteristika der Patienten

Studie	**KALM-1 (DB)**		**KALM-2 (DB)**		**IPD Meta-Analyse**	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Alter (in Jahren)						
n	189	189	237	236	426	425
MW (SD)	58,2 (11,16)	56,7 (13,89)	59,8 (13,20)	59,6 (13,07)	59,1 (12,35)	58,3 (13,50)
Median (Min; Max)	59,0 (22; 85)	57,0 (24; 88)	61,0 (23; 90)	60,0 (24; 85)	60,0 (22; 90)	59,0 (24; 88)
Altersgruppe, n (%)						
< 45 Jahre	22 (11,6)	36 (19,0)	28 (11,8)	28 (11,9)	50 (11,7)	64 (15,1)
45 - < 65 Jahre	113 (59,8)	101 (53,4)	119 (50,2)	125 (53,0)	232 (54,5)	226 (53,2)
65 - < 75 Jahre	44 (23,3)	32 (16,9)	55 (23,2)	49 (20,8)	99 (23,2)	81 (19,1)
≥ 75 Jahre	10 (5,3)	20 (10,6)	35 (14,8)	34 (14,4)	45 (10,6)	54 (12,7)
Geschlecht, n (%)						
weiblich	77 (40,7)	70 (37,0)	100 (42,2)	97 (41,1)	177 (41,5)	167 (39,3)
männlich	112 (59,3)	119 (63,0)	137 (57,8)	139 (58,9)	249 (58,5)	258 (60,7)
Abstammung, n (%)						
hispanisch oder Latino	64 (33,9)	68 (36,0)	69 (29,1)	68 (28,8)	133 (31,2)	136 (32,0)
nicht hispanisch oder Latino	123 (65,1)	121 (64,0)	164 (69,2)	166 (70,3)	287 (67,4)	287 (67,5)
unbekannt	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	4 (0,9)	0 (0,0)
nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,5)	2 (0,5)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Ethnizität, n (%)						
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	6 (3,2)	5 (2,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	7 (1,6)	6 (1,4)
asiatisch	6 (3,2)	7 (3,7)	12 (5,1)	20 (8,5)	18 (4,2)	27 (6,4)
schwarz oder afroamerikanisch	82 (43,4)	76 (40,2)	53 (22,4)	38 (16,1)	135 (31,7)	114 (26,8)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	2 (1,1)	4 (2,1)	1 (0,4)	3 (1,3)	3 (0,7)	7 (1,6)
weiß	91 (48,1)	93 (49,2)	164 (69,2)	169 (71,6)	255 (59,9)	262 (61,6)
andere	1 (0,5)	2 (1,1)	6 (2,5)	5 (2,1)	7 (1,6)	7 (1,6)
unbekannt	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	2 (0,5)
Land, n (%)						
Australien	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (7,2)	12 (5,1)	17 (4,0)	12 (2,8)
Kanada	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
Tschechische Republik	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,8)	1 (0,2)	2 (0,5)
Deutschland	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)	2 (0,8)	3 (0,7)	2 (0,5)
Großbritannien	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,5)	14 (5,9)	6 (1,4)	14 (3,3)
Ungarn	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (7,2)	25 (10,6)	17 (4,0)	25 (5,9)
Korea	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,0)	11 (4,7)	7 (1,6)	11 (2,6)
Neuseeland	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,8)	1 (0,2)	2 (0,5)
Polen	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (15,2)	33 (14,0)	36 (8,5)	33 (7,8)
Taiwan	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
USA	189 (100,0)	189 (100,0)	146 (61,6)	133 (56,4)	335 (78,6)	322 (75,8)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Region, n (%)						
USA	189 (100,0)	189 (100,0)	146 (61,6)	133 (56,4)	335 (78,6)	322 (75,8)
Asien	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,4)	12 (5,1)	8 (1,9)	12 (2,8)
Osteuropa	0 (0,0)	0 (0,0)	54 (22,8)	60 (25,4)	54 (12,7)	60 (14,1)
Westeuropa/ europäischer Ursprung	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (12,2)	31 (13,1)	29 (6,8)	31 (7,3)
Trockengewicht (kg)						
n	189	189	237	236	426	425
MW (SD)	85,91 (20,264)	85,34 (21,585)	81,43 (19,704)	79,95 (19,450)	83,42 (20,054)	82,35 (20,578)
Median (Min; Max)	84,0 (47; 135)	82,0 (42; 152)	79,0 (42; 130)	77,0 (44; 135)	81,0 (42; 135)	80,0 (42; 152)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: CTD Modul 2.7.3 Tabelle 9 (58); Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2BAG1_IOA0, BT2BAG1_IOA0, IT2BAG1_IOA0

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Klinische Charakteristika der Patienten

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Dauer des Pruritus (in Jahren)						
n	189	189	237	236	426	425
MW (SD)	3,19 (3,244)	3,44 (3,364)	3,21 (4,549)	3,20 (3,184)	3,20 (4,018)	3,31 (3,263)
Median (Min; Max)	2,20 (0,2; 26,5)	2,56 (0,1; 24,3)	2,03 (0,0; 58,4)	2,50 (0,0; 23,2)	2,05 (0,0; 58,4)	2,54 (0,0; 24,3)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Dauer seit der Diagnose der CKD (in Jahren)						
n	189	188	236	232	425	420
MW (SD)	6,92 (5,926)	7,01 (5,727)	9,24 (7,619)	9,76 (7,009)	8,21 (7,006)	8,53 (6,603)
Median (Min; Max)	5,50 (0,5; 42,9)	5,29 (0,3; 28,9)	7,19 (0,3; 46,3)	7,85 (0,6; 48,3)	6,45 (0,3; 46,3)	6,90 (0,3; 48,3)
Dauer seit der Diagnose der terminalen Niereninsuffizienz (in Jahren)						
n	189	189	237	236	426	425
MW (SD)	4,66 (3,898)	5,65 (5,165)	5,21 (4,664)	5,46 (4,509)	4,97 (4,344)	5,54 (4,807)
Median (Min; Max)	3,67 (0,3; 26,5)	4,11 (0,3; 28,7)	3,97 (0,3; 30,2)	4,11 (0,3; 27,9)	3,78 (0,3; 30,2)	4,11 (0,3; 28,7)
Dauer der chronischen Hämodialyse (in Jahren)						
n	189	189	237	236	426	425
MW (SD)	4,37 (3,982)	4,72 (4,208)	4,82 (4,576)	5,09 (4,327)	4,62 (4,323)	4,93 (4,273)
Median (Min; Max)	3,27 (0,2; 26,5)	3,56 (0,0; 22,9)	3,68 (0,3; 30,2)	4,00 (0,3; 27,9)	3,46 (0,2; 30,2)	3,86 (0,0; 27,9)
Ursache(n) der CKD, n (%)[a]						
Zystische Niere	0 (0,0)	2 (1,1)	14 (5,9)	13 (5,5)	14 (3,3)	15 (3,5)
ausschl. Diabetes	40 (21,2)	27 (14,3)	53 (22,4)	54 (22,9)	93 (21,8)	81 (19,1)
Diabetes, Hypertonie	65 (34,4)	57 (30,2)	58 (24,5)	45 (19,1)	123 (28,9)	102 (24,0)
Diabetes, Hypertonie, andere Ursache	2 (1,1)	5 (2,6)	6 (2,5)	9 (3,8)	8 (1,9)	14 (3,3)
Diabetes, andere Ursache	0 (0,0)	5 (2,6)	1 (0,4)	4 (1,7)	1 (0,2)	9 (2,1)
ausschl. Glomerulo-nephritis	6 (3,2)	3 (1,6)	9 (3,8)	8 (3,4)	15 (3,5)	11 (2,6)
Glomerulonephritis, andere Ursache	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,8)	4 (1,7)	3 (0,7)	5 (1,2)
ausschl. Hypertonie	54 (28,6)	69 (36,5)	49 (20,7)	45 (19,1)	103 (24,2)	114 (26,8)
Hypertonie, andere Ursache	9 (4,8)	9 (4,8)	10 (4,2)	15 (6,4)	19 (4,5)	24 (5,6)
andere Ursache	12 (6,3)	11 (5,8)	35 (14,8)	39 (16,5)	47 (11,0)	50 (11,8)
Dialyseverfahren, n (%)						
Hämodialyse	-[b]	-[b]	222 (93,7)	199 (84,3)	-	-
Hämodiafiltration	-[b]	-[b]	15 (6,3)	37 (15,7)	-	-

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Wöchentlicher WI-NRS Durchschnittscore zur Baseline						
n	189	189	237	236	426	425
MW (SD)	7,06 (1,439)	7,24 (1,605)	7,26 (1,358)	7,12 (1,363)	7,17 (1,396)	7,17 (1,475)
Median (Min; Max)	7,00 (4,2; 10,0)	7,38 (4,1; 10,0)	7,13 (4,5; 10,0)	7,00 (4,8; 10,0)	7,06 (4,2; 10,0)	7,13 (4,1; 10,0)
Vorhandensein von spezifischen medizinischen Bedingungen, n (%)[c]						
ja	25 (13,2)	28 (14,8)	42 (17,7)	37 (15,7)	67 (15,7)	65 (15,3)
nein	164 (86,8)	161 (85,2)	195 (82,3)	199 (84,3)	359 (84,3)	360 (84,7)

a: Mehrfachnennungen sind möglich.
b: Die Angaben wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben.
c: Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung (Stratifizierungsfaktor)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: KALM-2 (DB) CSR (59), Tabelle 14.2.6.2.4; CTD Modul 2.7.3 (58), Tabelle 10

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Juckreiz-stillende Vor- und Begleittherapien

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz zur Baseline, n (%)[a]						
ja	72 (38,1)	78 (41,3)	87 (36,7)	85 (36,0)	159 (37,3)	163 (38,4)
nein	117 (61,9)	111 (58,7)	150 (63,3)	151 (64,0)	267 (62,7)	262 (61,6)
Patienten mit mindestens einer begleitenden Medikation gegen Juckreiz, n (%)[b]						
ja	85 (45,0)	94 (49,7)	94 (39,7)	91 (38,6)	179 (42,0)	185 (43,5)
nein	104 (55,0)	95 (50,3)	143 (60,3)	145 (61,4)	247 (58,0)	240 (56,5)
Art der begleitenden Medikation gegen Juckreiz, n (%)[b]						
Diphenhydramin	63 (33,3)	71 (37,6)	45 (19,0)	26 (11,0)	108 (25,4)	97 (22,8)
Hydroxyzin	18 (9,5)	19 (10,1)	22 (9,3)	27 (11,4)	40 (9,4)	46 (10,8)
Hydrocortison	6 (3,2)	8 (4,2)	4 (1,7)	8 (3,4)	10 (2,3)	16 (3,8)
Cetirizin	3 (1,6)	3 (1,6)	4 (1,7)	7 (3,0)	7 (1,6)	10 (2,4)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Clemastin	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,4)	10 (4,2)	8 (1,9)	10 (2,4)
Loratadin	1 (0,5)	3 (1,6)	5 (2,1)	4 (1,7)	6 (1,4)	7 (1,6)
Triamcinolon	5 (2,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,2)	3 (0,7)
Gabapentin	1 (0,5)	3 (1,6)	2 (0,8)	3 (1,3)	3 (0,7)	6 (1,4)
Chlorphenamin	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	5 (2,1)	2 (0,5)	5 (1,2)
Ammoniumlaktat	2 (1,1)	4 (2,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,7)	4 (0,9)
Levocitirizin	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	4 (1,7)	0 (0,0)	5 (1,2)
Clobetasol	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
Cyproheptadin	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (0,2)	2 (0,5)
Methylprednisolon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,7)
Betamethason	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	1 (0,5)	3 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,7)	1 (0,2)
Calamin	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)
Menthol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,8)	1 (0,2)	2 (0,5)
Menthol; Zinkoxid	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
andere Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Pregabalin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Benzalkonium chlorid; Chlorhexidin-hydrochlorid; Isopropylmyristat; Paraffin, flüssig	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
Bisulpin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,5)
Doxepin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Fexofenadin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lidocain; Prilocain	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Promethazin	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Zink	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Avena Sativa Flüssigextrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Kampfer; Eukalyptus Globulus Öl; Menthol	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Kampfer; Menthol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Ciclopirox	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Clindamycin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Clotrimazol	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Steinkohleteer; Trolaminlaurylsulfat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Cortison	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Crotamiton	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Desloratadin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Desonid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Desoximethason	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Dexamethason	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Diazepam	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Dicycloverin	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Dimeticone; Menthol; Pramocainhydro-chlorid	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Diphenhydramin-hydrochlorid; Paracetamol	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Doxycyclin	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Emu-Öl, Trolamin-Salicylat	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Famotidin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Fluocinolonacetonid	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Glycerol; Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydralazin	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hydrocodon	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydrocortison; Neomycinsulfat; Polymyxin-B-Sulfat	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydromorphon	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
hypochlorige Säure; Natriumchlorid; Natriumhypochlorit; Natrium-Magnesium-Fluorosilikat; Natriumphosphat	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Eisen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Isopropanol	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ketoconazol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Ketotifen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lidocain	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Leichtes flüssiges Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Menthol; Methylsalicylat	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Mometason	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Paracetamol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Piperacillin; Tazobactam	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pramocainhydro-chlorid	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Tramadol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Triamcinolon-acetonid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Patienten mit mindestens einer Vortherapie gegen Juckreiz[c], n (%)						
ja	85 (45,0)	96 (50,8)	92 (38,8)	91 (38,6)	177 (41,5)	187 (44,0)
nein	104 (55,0)	93 (49,2)	145 (61,2)	145 (61,4)	249 (58,5)	238 (56,0)
Art der Vortherapien gegen Juckreiz[c], n (%)						
Diphenhydramin	61 (32,3)	71 (37,6)	43 (18,1)	24 (10,2)	104 (24,4)	95 (22,4)
Hydroxyzin	20 (10,6)	21 (11,1)	22 (9,3)	31 (13,1)	42 (9,9)	52 (12,2)
Hydrocortison	6 (3,2)	8 (4,2)	5 (2,1)	8 (3,4)	11 (2,6)	16 (3,8)
Cetirizin	3 (1,6)	3 (1,6)	4 (1,7)	7 (3,0)	7 (1,6)	10 (2,4)
Clemastin	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,0)	10 (4,2)	7 (1,6)	10 (2,4)
Loratadin	1 (0,5)	4 (2,1)	5 (2,1)	4 (1,7)	6 (1,4)	8 (1,9)
Triamcinolon	5 (2,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,2)	3 (0,7)
Gabapentin	1 (0,5)	3 (1,6)	4 (1,7)	3 (1,3)	5 (1,2)	6 (1,4)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Chlorphenamin	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	5 (2,1)	2 (0,5)	5 (1,2)
Ammoniumlaktat	2 (1,1)	4 (2,1)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,7)	4 (0,9)
Levocitirizin	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	4 (1,7)	1 (0,2)	5 (1,2)
Clobetasol	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,7)	2 (0,5)
Cyproheptadin	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)	1 (0,2)	3 (0,7)
Methylprednisolon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,7)
Betamethason	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
Calamin	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)
Menthol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Menthol; Zinkoxid	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,5)	1 (0,2)
andere Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Pregabalin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,8)	1 (0,2)	2 (0,5)
Benzalkonium chlorid; Chlorhexidin-hydrochlorid; Isopropylmyristat; Paraffin, flüssig	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
Bisulpin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,5)
Doxepin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Fexofenadin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lidocain; Prilocain	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Nalfurafinhydro-chlorid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
Promethazin	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Zink	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Avena Sativa Flüssigextrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Bilastin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Kampfer; Eukalyptus Globulus Öl; Menthol	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Kampfer; Menthol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
Ciclopirox	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Clindamycin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Clotrimazol	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Steinkohleteer; Trolaminlaurylsulfat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Cortison	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Crotamiton	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Desloratadin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Desonid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Desoximethason	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Diazepam	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Dimeticone; Menthol; Pramocainhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Diphenhydraminhydrochlorid; Paracetamol	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Diphenhydramin; Zinkacetat	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Doxycyclin	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Emu-Öl, Trolamin-Salicylat	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Famotidin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Fluocinolonacetonid	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Glycerol; Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Gramicidin; Neomycin; Nystatin; Triamcinilonacetonid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydralazin	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Hydrocodon	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydrocodon; Paracetamol	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydrocortison; Neomycinsulfat; Polymyxin-B-Sulfat	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Hydromorphon	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845 N = 189	Placebo N = 189	CR845 N = 237	Placebo N = 236	CR845 N = 426	Placebo N = 425
hypochlorige Säure; Natriumchlorid; Natriumhypochlorit; Natrium-Magnesium-Fluorosilikat; Natriumphosphat	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Eisen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Isopropanol	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Ketotifen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Lidocain	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Leichtes flüssiges Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Menthol; Methylsalicylat	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Mequitazin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Mometason	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Paracetamol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Pramocainhydro-chlorid	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Triamcinalonacetonid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)

a: Stratifizierungsfaktor der doppelt-verblindeten Phase (RCT)
b: Die begleitende Medikation gegen Juckreiz umfasst alle Therapien, die zur Baseline bereits angewendet wurden oder die während der doppelt-verblindeten Phase begonnen wurden.
c: Die Vortherapien gegen Juckreiz umfassen alle Therapien, die die Patienten in den letzten drei Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation angewendet haben. Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: CTD Modul 2.7.3 (58), Tabelle 10; Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2MC_IOA0, AT2MCT_IOM0; AT2MP_IOA0, AT2MPT_IOM0, BT2MC_IOA0, BT2MCT_IOM0, BT2MP_IOA0, BT2MPT_IOM0, IT2MC_IOA0, IT2MCT_IOM0, IT2MP_IOA0, IT2MPT_IOM0

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Im Folgenden werden die Studien KALM-1 und KALM-2 gemeinsam beschrieben, da es sich um Schwesterstudien mit überwiegend identischem Studiendesign handelt. Unterschiede im Studiendesign werden entsprechend herausgestellt.

Studiendesign

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um multizentrische Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus untersuchen. In der Studie KALM-1 durchliefen die Patienten zwischen der initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase und der Open Label Phase eine 2-wöchige, doppelt-verblindete Unterbrechungsphase, in der die Patienten keine Studienmedikation erhielten. In dieser Phase wurden die Patienten auf potenzielle Abhängigkeits- und Entzugserscheinungen untersucht.

Zu Studienbeginn wurden die Studienteilnehmer mittels Interactive Web Response System (IWRS) im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Difelikefalin und Placebo randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach der Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der Woche vor der Randomisierung (ja/nein) sowie dem Vorhandensein spezifischer medizinischer Bedingungen (Sturz oder Fraktur, Verwirrtheitszustand, Gemütszustand verändert oder Desorientiertheit oder Gang- oder Bewegungsstörung) (ja/nein).

Es wurden erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren eingeschlossen (in der Studie KALM-2 wurden in Korea Patienten im Alter von 19 bis 85 Jahren eingeschlossen), die an einem mäßigem bis schwerem CKD-aP litten (definiert als wöchentlicher WI-NRS Durchschnittscore von ≥ 5). Die Studienteilnehmer mussten zudem an einer terminalen Niereninsuffizienz leiden und seit mindestens drei Monaten drei Mal pro Woche eine Hämodialyse erhalten haben. Weitere Voraussetzungen für die Studienteilnahme waren ein Trockengewicht von 40,0 kg bis 135,0 kg und das Erfüllen eines der folgenden Kriterien:

- Mindestens zwei Single-Pool Kt/V-Messungen ≥ 1,2 an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening
- Mindestens zwei Harnstoffreduktionsraten ≥ 65 % an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening
- Eine Single-Pool Kt/V-Messung ≥ 1,2 und eine Harnstoffreduktionsrate ≥ 65 % an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening

Die Studienteilnehmer erhielten in der doppelt-verblindeten Studienphase für 12 Wochen zum Ende jeder Dialysebehandlung (in der Regel drei Mal pro Woche, jedoch nicht häufiger als vier Mal pro Woche) intravenöse Bolusinjektionen von Difelikefalin in einer Dosis von 0,5 µg/kg Trockengewicht. Placebo-Bolusinjektionen bei Patienten im Kontrollarm wurden analog verabreicht. Die Verabreichung erfolgte während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes.

Eine Anwendung begleitender antipruritischer Maßnahmen war im Rahmen der Studien mit folgenden Einschränkungen gestattet: Es sollten keine neuen antipruritischen Therapien initiiert werden und Änderungen bestehender Verschreibungen von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Opioiden, Gabapentin und Pregabalin sollten vermieden werden. Eine UVB-Lichttherapie oder die Anwendung von Naloxon, Naltotrexon oder von kombinierten Opioidrezeptor-Agonisten-Antagonisten (z. B. Buprenorphin oder Nalbuphin) sollte nicht erfolgen. Die Anwendung von antipruritischen Arzneimitteln, einschließlich frei verkäuflichen Medikationen, mussten über die gesamte Studiendauer im elektronischen Fallberichtsformular (electronic Case Report Form, eCRF) dokumentiert werden.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studien wurde der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 analysiert. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte basierten auf dem WI-NRS Fragebogen (Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12), dem 5-D-Pruritus Fragebogen sowie dem Skindex-10 Fragebogen (beide als Veränderung im Vergleich zur Baseline für Woche 12). In der Studie KALM-2 waren außerdem die Verbesserung um ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 4 und Woche 8 als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte definiert.

KALM-1 (DB)

Der erste Studienteilnehmer wurde am 06.02.2018 in die doppelt-verblindete Phase der Studie KALM-1 aufgenommen. Die letzte Visite der doppelt-verblindeten Phase erfolgte für den letzten Studienteilnehmer am 14.04.2019. Geplante Interimsanalysen wurden zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße durchgeführt, als ca. 50 % der geplanten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und entweder die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Der Datenschnitt zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße der Studie KALM-1 erfolgte am 26.11.2018. Daraufhin blieb die Stichprobengröße unverändert.

An die 12-wöchigen Behandlungsphase schloss sich eine 2-wöchige, doppelt-verblindete Unterbrechungsphase an, die der Untersuchung von potenziellen Abhängigkeits- und Entzugserscheinungen diente. Studienteilnehmer, die mindestens 30 der 36 geplanten Dosen der Studienmedikation in der doppelt-verblindeten Phase erhalten hatten, konnten an der anschließenden 52-wöchigen Open Label Phase teilnehmen. Eine detaillierte Beschreibung der Open Label Phase erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

KALM-2 (DB)

Der erste Studienteilnehmer wurde am 20.07.2018 in die doppelt-verblindete Phase der Studie KALM-2 aufgenommen. Die letzte Visite der doppelt-verblindeten Phase erfolgte für den letzten Studienteilnehmer am 28.02.2020. Geplante Interimsanalysen wurden zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße durchgeführt, als ca. 50 % der geplanten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und entweder die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Der Datenschnitt zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße der Studie KALM-2 erfolgte am 11.09.2019. Daraufhin erfolgte eine Korrektur der Stichprobengröße um ca. 20 % auf 430 Studienteilnehmer.

Studienteilnehmer, die mindestens 30 der 36 geplanten Dosen der Studienmedikation in der doppelt-verblindeten Phase erhalten hatten, konnten an der anschließenden 52-wöchigen Open Label Phase teilnehmen. Eine detaillierte Beschreibung der Open Label Phase erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

Studienpopulation

KALM-1 (DB)

In die doppelt-verblindete Phase der Studie KALM-1 wurden insgesamt 378 Studienteilnehmer aus 80 Studienzentren in den USA eingeschlossen. 189 Studienteilnehmer wurden in den Difelikefalin-Behandlungsarm randomisiert und 189 Studienteilnehmer in den Placebo-Behandlungsarm. Aus der 12-wöchigen Behandlungsphase traten 176 Studienteilnehmer des Difelikefalin-Behandlungsarms und 179 Studienteilnehmer des Placebo-Behandlungsarms in eine 2-wöchige, doppelt-verblindete Unterbrechungsphase über.

Die Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27). Das Alter lag im Mittel zwischen 57 und 58 Jahren. In beiden Behandlungsarmen waren mehr Männer als Frauen vertreten. Die Studienteilnehmer waren größtenteils weiß (ca. 50 %) bzw. afroamerikanisch (ca. 40 %). Das Trockengewicht der Studienteilnehmer betrug im Durchschnitt ca. 85 kg.

Die mittlere Krankheitsdauer bezogen auf den Pruritus (ca. 3 Jahre), die CKD (ca. 7 Jahre), die terminale Niereninsuffizienz (ca. 5 Jahre) sowie die mittlere Dauer der chronischen Hämodialyse (ca. 4 Jahre) war in beiden Behandlungsarmen jeweils vergleichbar. Die Hauptursachen der CKD stellten in beiden Behandlungsarmen Diabetes und Hypertonie dar. Der wöchentliche WI-NRS Durchschnittscore betrug zur Baseline in beiden Behandlungsarmen ca. 7 Punkte.

38 % bis 41 % der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen verwendete zur Baseline Medikamente gegen Juckreiz, 85 % bis 87 % wiesen keine spezifischen medizinischen Bedingungen auf.

45 % bis 50 % der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen erhielten mindestens eine begleitende Medikation gegen Juckreiz. Die Art der begleitenden Mediation gegen Juckreiz war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Am häufigsten kamen hierbei Diphenhydramin (33 % bis 38 %), Hydroxyzin (10 % in beiden Behandlungsarmen) und Hydrocortison (3 % bis 4 %) zum Einsatz. 45 % bis 51 % der Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Vortherapie gegen Juckreiz. Die Art der Vortherapie gegen Juckreiz war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Am häufigsten kamen hierbei Diphenhydramin (32 % bis 38 %), Hydroxyzin (11 % in beiden Behandlungsarmen) und Hydrocortison (3 % bis 4 %) zum Einsatz.

Die Studienabbruchraten und -gründe bis Woche 12 unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant voneinander (Tabelle 4-28). Die Behandlungsdauer war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-29) und entspricht der geplanten Behandlungsdauer von zwölf Wochen (84 Tage).

Tabelle 4-28: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (DB) – ITT-Population)

Abbruchgründe bis Woche 12	**CR845 N = 189 n (%)**	**Placebo N = 189 n (%)**
Gesamt	27 (14,3)	18 (9,6)
UE	14 (7,4)	9 (4,8)
Teilnahmeberechtigung	1 (0,5)	2 (1,1)
Protokollverletzung	1 (0,5)	1 (0,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	8 (4,2)	6 (3,2)
Andere Gründe	3 (1,6)	0 (0,0)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungen zu Difelikefalin (6), Tabelle: AT2RD_IMA0

Tabelle 4-29: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (DB) – ITT-Population)

	CR845 N = 189	**Placebo N = 189**
Behandlungsdauer		
n	189	188
MW (SD)	78,2 (18,8)	80,4 (16,8)
Median (Min; Max)	85,0 (5; 93)	85,0 (3; 94)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungen zu Difelikefalin (6), Tabelle: AT2FS_IOB0

KALM-2 (DB)

In die doppelt-verblindete Phase der Studie KALM-2 wurden insgesamt 473 Studienteilnehmer aus 75 Studienzentren aus 12 Ländern eingeschlossen. 237 Studienteilnehmer wurden in den Difelikefalin-Behandlungsarm randomisiert und 236 Studienteilnehmer in den Placebo-Behandlungsarm.

Die Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27). Das Alter lag im Mittel bei ca. 60 Jahren. In beiden Behandlungsarmen waren mehr Männer als Frauen vertreten. Die Studienteilnehmer waren größtenteils weiß (ca. 70 %) und stammten überwiegend aus den USA. Das Trockengewicht der Studienteilnehmer betrug im Durchschnitt zwischen 80 und 81 kg.

Die mittlere Krankheitsdauer bezogen auf den Pruritus (ca. 3 Jahre), die CKD (ca. 9 Jahre), die terminale Niereninsuffizienz (ca. 5,5 Jahre) sowie die mittlere Dauer der chronischen Hämodialyse (ca. 5 Jahre) war in beiden Behandlungsarmen jeweils vergleichbar. Das eingesetzte Dialyseverfahren war für die meisten Studienteilnehmer eine Hämodialyse (84 % bis 94 %). Die anderen Studienteilnehmer erhielten eine Hämodiafiltration. Die Hauptursachen der CKD stellten in beiden Behandlungsarmen Diabetes und Hypertonie dar. Der wöchentliche WI-NRS Durchschnittscore betrug zur Baseline in beiden Behandlungsarmen ca. 7 Punkte.

Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen verwendete zur Baseline Medikamente gegen Juckreiz (37 % bzw. 36 %), 82 % bis 84 % wiesen keine spezifischen medizinischen Bedingungen auf.

Etwa 40 % der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen erhielten mindestens eine begleitende Medikation gegen Juckreiz. Die Art der begleitenden Mediation gegen Juckreiz war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Am häufigsten kamen hierbei Diphenhydramin (11 % bis 19 %), Hydroxyzin (9 % bis 11 %) und Clemastin (2 % bis 3 %) zum Einsatz. 39% der Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Vortherapie gegen Juckreiz. Die Art der Vortherapie gegen Juckreiz war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Am häufigsten kamen hierbei Diphenhydramin (10 % bis 18 %), Hydroxyzin (9 % bis 13 %) und Clemastin (2 % bis 3 %) zum Einsatz.

Die Studienabbruchraten und -gründe bis Woche 12 unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant voneinander (Tabelle 4-30). Die Behandlungsdauer war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-31) und entspricht der geplanten Behandlungsdauer von zwölf Wochen (84 Tage).

Tabelle 4-30: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (DB) – ITT-Population)

Abbruchgründe bis Woche 12	**CR845 N = 237 n (%)**	**Placebo N = 236 n (%)**
Gesamt	29 (12,2)	13 (5,5)
UE	13 (5,5)	7 (3,0)
Fehlende therapeutische Wirksamkeit	1 (0,4)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	0 (0,0)
Teilnahmeberechtigung	2 (0,8)	0 (0,0)
Protokollverletzung	1 (0,4)	2 (0,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung	5 (2,1)	1 (0,4)
Andere Gründe	6 (2,5)	3 (1,3)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Tabelle: BT2RD_IMA0

Tabelle 4-31: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (DB) – ITT-Population)

	CR845 N = 235	**Placebo N = 236**
Behandlungsdauer		
n	235	236
MW (SD)	78,8 (18,3)	82,5 (11,5)
Median (Min; Max)	85,0 (3; 90)	85,0 (7; 91)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Tabelle: BT2FS_IOB0

IPD Meta-Analyse

In die IPD Meta-Analyse der doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 wurden insgesamt 851 Studienteilnehmer aus 11 Ländern eingeschlossen. 426 Studienteilnehmer wurden in den Difelikefalin-Behandlungsarm randomisiert und 425 Studienteilnehmer in den Placebo-Behandlungsarm.

Die Baselinecharakteristika der Studienteilnehmer waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27). Das Alter lag im Mittel bei 58 bis 59 Jahren. In beiden Behandlungsarmen waren mehr Männer als Frauen vertreten. Die Studienteilnehmer waren größtenteils weiß (ca. 60 %) und stammten überwiegend aus den USA. Das Trockengewicht der Studienteilnehmer betrug im Durchschnitt zwischen 82 kg und 83 kg.

Die mittlere Krankheitsdauer bezogen auf den Pruritus (ca. 3 Jahre), die CKD (ca. 8 Jahre), die terminale Niereninsuffizienz (ca. 5 Jahre) sowie die mittlere Dauer der chronischen Hämodialyse (ca. 5 Jahre) war in beiden Behandlungsarmen jeweils vergleichbar. Die Hauptursachen der CKD stellten in beiden Behandlungsarmen Diabetes und Hypertonie dar. Der wöchentliche WI-NRS Durchschnittscore betrug zur Baseline in beiden Behandlungsarmen ca. 7 Punkte.

Etwa ein Drittel der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen verwendete zur Baseline Medikamente gegen Juckreiz (37 % bzw. 38 %), 84 % bis 85 % wiesen keine spezifischen medizinischen Bedingungen auf.

Etwa 40 % der Studienteilnehmer in beiden Behandlungsarmen erhielten mindestens eine begleitende Medikation gegen Juckreiz. Die Art der begleitenden Mediation gegen Juckreiz war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Am häufigsten kamen hierbei Diphenhydramin (23 % bis 25 %), Hydroxyzin (9 % bis 11 %), Clemastin und Cetirizin (jeweils 2 % bis 3 %) zum Einsatz. 42 bis 44% der Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Vortherapie gegen Juckreiz. Die Art der Vortherapie gegen Juckreiz war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Am häufigsten kamen hierbei Diphenhydramin (22 % bis 24 %), Hydroxyzin (10 % bis 12 %), Hydrocortison (3 % bis 4 %), Clemastin und Cetirizin (jeweils ca. 2 %) zum Einsatz.

Die Studienabbruchraten und -gründe bis Woche 12 unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant voneinander (Tabelle 4-32). Die Behandlungsdauer war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-33) und entspricht der geplanten Behandlungsdauer von zwölf Wochen (84 Tage).

Tabelle 4-32: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD Meta-Analyse – ITT-Population)

Abbruchgründe bis Woche 12	**CR845 N = 426 n (%)**	**Placebo N = 425 n (%)**
Gesamt	56 (13,1)	31 (7,3)
UE	27 (6,3)	16 (3,8)
Fehlende therapeutische Wirksamkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	1 (0,2)	0 (0,0)
Teilnahmeberechtigung	3 (0,7)	2 (0,5)
Protokollverletzung	2 (0,5)	3 (0,7)
Rücknahme der Einverständniserklärung	13 (3,1)	7 (1,6)
Andere Gründe	9 (2,1)	3 (0,7)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Tabelle: IT2RD_IMA0

Tabelle 4-33: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 12 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD Meta-Analyse – ITT-Population)

	CR845 N = 426	**Placebo N = 425**
Behandlungsdauer		
n	424	424
MW (SD)	78,6 (18,5)	81,6 (14,1)
Median (Min; Max)	85,0 (3; 93)	85,0 (3; 94)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Tabelle: IT2FS_IOB0

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

KALM-1 (DB)

Bei der Studie KALM-1 handelt es sich um eine multizentrische Studie, deren Studienzentren in den USA lokalisiert waren. Circa 50 % der Studienteilnehmer waren weiß und ca. 40 % waren schwarz oder afroamerikanisch. Eine post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte, dass die Ethnizität keinen Effekt auf die Wirksamkeit von Difelikefalin hat (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), sodass die Studienergebnisse vollumfänglich auf die überwiegend kaukasische Bevölkerung in Deutschland übertragbar sind.

Im Rahmen der internationalen DOPPS, einer prospektiven Kohortenstudie, die auf der Erhebung von Längsschnittbeobachtungsdaten beruht, wurde auch die Population der Hämodialysepatienten in Deutschland charakterisiert. So ist die Geschlechterverteilung innerhalb der deutschen DOPPS Patientenpopulation mit der Studienpopulation der KALM-1 vergleichbar (ca. ein Drittel Frauen und ca. zwei Drittel Männer). Mit einem Durchschnittsalter von etwa 60 Jahren weist die Studienpopulation der KALM-1 zudem ein mit der deutschen DOPPS-Population vergleichbares Alter (etwa 67 Jahre) auf (60). In der Studienpopulation der KALM-1 sind vor allem Diabetes und Hypertonie die häufigsten Komorbiditäten der Hämodialysepatienten. Dies trifft ebenfalls auf die deutsche Patientenpopulation zu (61).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

KALM-2 (DB)

Bei der Studie KALM-2 handelt es sich um eine multizentrische Studie, die in 12 Ländern durchgeführt wurde. Circa 70 % der Studienteilnehmer waren weiß und stammten größtenteils aus Europa (35 bis 38 %) und den USA (56 bis 62 %). Eine post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte, dass die Ethnizität keinen Effekt auf die Wirksamkeit von Difelikefalin hat (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), sodass die Studienergebnisse vollumfänglich auf die überwiegend kaukasische Bevölkerung in Deutschland übertragbar sind.

In der Studie KALM-2 ist die Geschlechterverteilung ebenfalls mit der der deutschen DOPPS Patientenpopulation vergleichbar (ca. ein Drittel Frauen und ca. zwei Drittel Männer). Mit einem Durchschnittsalter von etwa 60 Jahren weist die Studienpopulation der KALM-2 zudem ein mit der deutschen DOPPS-Population vergleichbares Alter (etwa 67 Jahre) auf (60). In der Studienpopulation der KALM-2 sind vor allem Diabetes und Hypertonie die häufigsten Komorbiditäten der Hämodialysepatienten. Dies trifft ebenfalls auf die deutsche Patienten-population zu (61).

IPD Meta-Analyse

Die beiden multizentrischen Schwesterstudien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) wurden metaanalytisch zusammengefasst. Da die Studienergebnisse auf Ebene der Einzelstudien auf Basis der oben beschriebenen Charakteristika der jeweiligen Studienpopulation auf die deutsche Patientenpopulation übertragbar sind, gilt dies ebenfalls für die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KALM-1 (DB)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KALM-2 (DB)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (24-27, 47, 48)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um multizentrische Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus untersucht. Dieser Abschnitt bezieht sich ausschließlich auf das Verzerrungspotenzial der randomisierten, doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2. Die Open Label Phasen werden in Abschnitt 4.3.2.3.2.2 des vorliegenden Dossiers beschrieben.

Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Difelikefalin und Placebo und wurde computergestützt mittels IWRS vorgenommen. Eine Stratifizierung erfolgte für die Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der einwöchigen Einlaufphase vor der Randomisierung (ja/nein) und dem Vorhandensein spezifischer medizinischer Bedingungen (Sturz oder Fraktur in der medizinischen Vorgeschichte; Verwirrtheitszustand, Gemütszustand verändert oder Desorientierung; Gang- oder Bewegungsstörungen) (ja/nein).

Die Studienmedikation wurde in 2 ml Glasvials mit einem minimalen extrahierbaren Volumen von 1,3 ml in Box-Sets zur Verfügung gestellt (40 Vials pro Kit einschließlich vier Backup Vials). Jedes Kit wurde einem Patienten zugeordnet und mit der Patienten-Identifikationsnummer und der Kit-Nummer beschriftet. Die Vials enthielten entweder Difelikefalin oder Placebo mit identischem Aussehen. Die Pufferlösung des Placebos hatte die gleiche Zusammensetzung wie die der Difelikefalin-Lösung.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren in den Studien KALM-1 und KALM-2 hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IWRS aufgehoben werden. Eine unverblindete Interimsanalyse zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße wurde durchgeführt als ca. 50 % der ersten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und diese entweder die 12-wöchige, doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Die Interimsanalyse erfolgte durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC). Ein unverblindeter Statistiker, der nicht Teil des Studienteams war, stellte Komiteemitgliedern, die nicht am Data Safety Monitoring Board (DSMB) beteiligt waren, die Ergebnisse der Interimsanalyse bereit. Das IDMC erhielt jedoch unverblindete, zusammenfassende Ergebnisse, um den benötigten Stichprobenumfang erneut zu schätzen. Diese Daten wurden nicht in das verblindete Studienteam kommuniziert. Auch dem DSMB wurde lediglich die Entscheidung über die Stichprobengröße mitgeteilt, es erhielt jedoch keine Informationen über die Zwischenergebnisse.

Für die doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung aller relevanten Endpunkte oder sonstige sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nutzen-dimension/ Endpunkt	**Mortalität**	**Morbidität**			**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
Studie	**Todesfälle[a]**	**WI-NRS**	**5-D-Pruritus Fragebogen**	**PGIC**	**Skindex-10 Fragebogen**	**UE**
KALM-1 (DB)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
KALM-2 (DB)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.1). In den Studie KALM-1 und KALM-1 traten in beiden Behandlungsgruppen jeweils zwei UE auf, die zum Tod führten (Tabelle 4-57).

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 WI-NRS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung der WI-NRS

Studie	Operationalisierung
KALM-1 (DB) / KALM-2 (DB)	**Erhebung** Bei der WI-NRS handelt es sich um eine eindimensionale Skala, die ein valides und eines der gebräuchlichsten Instrumente zur Selbsteinschätzung der Juckreizintensität durch den Patienten zählt (12, 13). Auch in den relevanten Leitlinien in der Indikation „chronischer Pruritus“ wird die Verwendung der WI-NRS zur Quantifizierung der Juckreizintensität empfohlen (14, 15). Auf einer Skala von null (kein Juckreiz) bis zehn (schlimmster, vorstellbarer Juckreiz) wird die Juckreizintensität in den letzten 24 Stunden bestimmt. Aus den täglichen WI-NRS Scores wurde ein wöchentlicher WI-NRS Durchschnittscore berechnet. Für den wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscore wurde die Summe der täglichen WI-NRS Scores durch die Anzahl der Tage, für die ein WI-NRS Score vorlag, dividiert. Die WI-NRS wurde täglich durch die Studienteilnehmer ausgefüllt. Lagen für mehr als drei Tage keine WI-NRS Scores vor, wurde der wöchentliche WI-NRS Durchschnittscore als fehlend bewertet. **Analysesets** • Die Ergebnisse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) werden einzeln und zusammengefasst als IPD Meta-Analyse dargestellt • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population • Die ITT-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. **Analysen** • Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores im Vergleich zur Baseline für Woche 12 • Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkte für Woche 12 • Anteil Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1[a]) für Woche 12

Studie	Operationalisierung
	Statistische Methoden Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt • LS-MW (SE) für die Veränderung zur Baseline • LS-MWD (95 %-KI), p-Wert und Hedges'g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ X Punkte; Anteil Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1[a]) • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarme • Anzahl der Patienten mit fehlenden Baselinewerten und bei denen ein Ansprechen gemäß des definierten Ansprechkriteriums nicht möglich ist (Floor-Effekt) im Anhang 4-H
a: Ein vollständiges Ansprechen lag vor, wenn für Woche 12 mindestens 80 % der täglichen WI-NRS Scores bei 0 oder 1 lagen. Abbrecher und Patienten, die für Woche 12 weniger als vier WI-NRS Scores vorliegen hatten, wurden als Nicht-Ansprecher bewertet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die WI-NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KALM-1 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KALM-2 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Inhaltsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt WI-NRS als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um multizentrische Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open Label Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die initiale, randomisierte, doppelt-verblindeten Studienphase von 12 Wochen.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum WI-NRS erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.

Die Erhebung des primären (Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte für Woche 12) und des sekundären Endpunktes der Studien zur WI-NRS (Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte für Woche 12) erfolgte zudem als Sensitivitätsanalyse auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Analysen, die nach den Vorgaben der VerfO post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten.

Sonstige Endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt WI-NRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores

Tabelle 4-38: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „WI-NRS“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Zeitpunkt	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
	n[b] (%) MW (SD)					
	CR845 N[a] = 189	Placebo N[a] = 189	CR845 N[a] = 237	Placebo N[a] = 236	CR845 N[a] = 426	Placebo N[a] = 425
WI-NRS Durchschnittscore						
Baseline	189 (100) 7,1 (1,4)	189 (100) 7,2 (1,6)	237 (100,0) 7,3 (1,4)	236 (100,0) 7,1 (1,4)	426 (100,0) 7,2 (1,4)	425 (100,0) 7,2 (1,5)
Woche 1	183 (96,8) 6,1 (1,9)	181 (95,8) 6,7 (1,9)	231 (97,5) 6,5 (1,8)	232 (98,3) 6,6 (1,6)	414 (97,2) 6,3 (1,9)	413 (97,2) 6,6 (1,8)
Woche 2	179 (94,7) 5,6 (2,1)	178 (94,2) 6,3 (2,1)	225 (94,9) 5,7 (2,3)	232 (98,3) 6,1 (2,0)	404 (94,8) 5,7 (2,2)	410 (96,5) 6,2 (2,0)
Woche 3	178 (94,2) 5,1 (2,3)	176 (93,1) 6,2 (2,1)	221 (93,2) 5,4 (2,5)	227 (96,2) 5,8 (2,1)	399 (93,7) 5,2 (2,4)	403 (94,8) 6,0 (2,1)
Woche 4	176 (93,1) 4,8 (2,4)	178 (94,2) 5,9 (2,3)	214 (90,3) 5,0 (2,5)	225 (95,3) 5,6 (2,2)	390 (91,5) 4,9 (2,5)	403 (94,8) 5,7 (2,3)
Woche 5	172 (91,0) 4,7 (2,4)	176 (93,1) 5,8 (2,3)	216 (91,1) 4,8 (2,6)	226 (95,8) 5,3 (2,3)	388 (91,1) 4,8 (2,5)	402 (94,6) 5,5 (2,3)
Woche 6	170 (89,9) 4,5 (2,3)	176 (93,1) 5,6 (2,4)	212 (89,5) 4,6 (2,6)	224 (94,9) 5,2 (2,4)	382 (89,7) 4,6 (2,5)	400 (94,1) 5,4 (2,4)
Woche 7	166 (87,8) 4,4 (2,4)	173 (91,5) 5,5 (2,5)	213 (89,9) 4,5 (2,6)	224 (94,9) 5,2 (2,4)	379 (89,0) 4,5 (2,5)	397 (93,4) 5,3 (2,4)
Woche 8	167 (88,4) 4,4 (2,4)	173 (91,5) 5,4 (2,5)	209 (88,2) 4,5 (2,6)	221 (93,6) 5,1 (2,4)	376 (88,3) 4,4 (2,5)	394 (92,7) 5,2 (2,4)
Woche 9	165 (87,3) 4,1 (2,3)	174 (92,1) 5,4 (2,6)	207 (87,3) 4,5 (2,7)	222 (94,1) 4,9 (2,4)	372 (87,3) 4,3 (2,5)	396 (93,2) 5,1 (2,5)
Woche 10	165 (87,3) 4,0 (2,4)	173 (91,5) 5,3 (2,6)	207 (87,3) 4,4 (2,7)	220 (93,2) 4,9 (2,4)	372 (87,3) 4,2 (2,6)	393 (92,5) 5,1 (2,5)
Woche 11	157 (83,1) 3,9 (2,4)	168 (88,9) 5,3 (2,5)	202 (85,2) 4,3 (2,7)	219 (92,8) 4,8 (2,5)	359 (84,3) 4,1 (2,6)	387 (91,1) 5,0 (2,5)
Woche 12	157 (83,1) 3,9 (2,4)	165 (87,3) 5,2 (2,6)	191 (80,6) 4,1 (2,7)	207 (87,7) 4,7 (2,5)	348 (81,7) 4,0 (2,6)	372 (87,5) 4,9 (2,6)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2WIC_IMH0, BT2WIC_IMH0, IT2WIC_IMH0

In Tabelle 4-38 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des WI-NRS Durchschnittscores über die zwölf Wochen der doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie deren IPD Meta-Analyse gelistet. Die Rücklaufquoten betrugen in jeder Woche über 80 %.

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie für die IPD Meta-Analyse grafisch dargestellt:

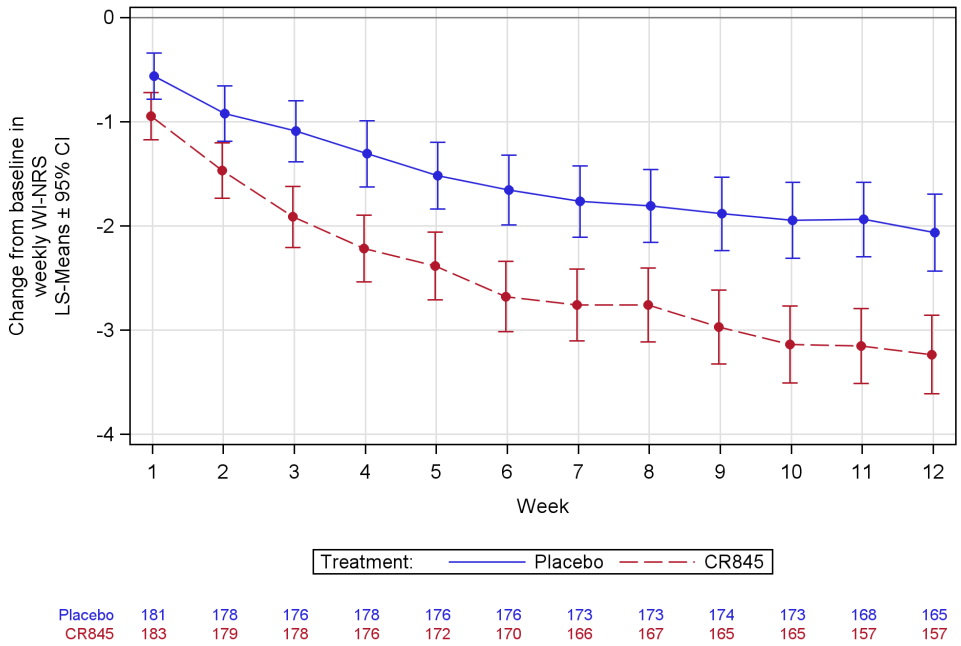


Abbildung 4-3: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (DB) (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6), Abbildung: AF2WIC_IMG0

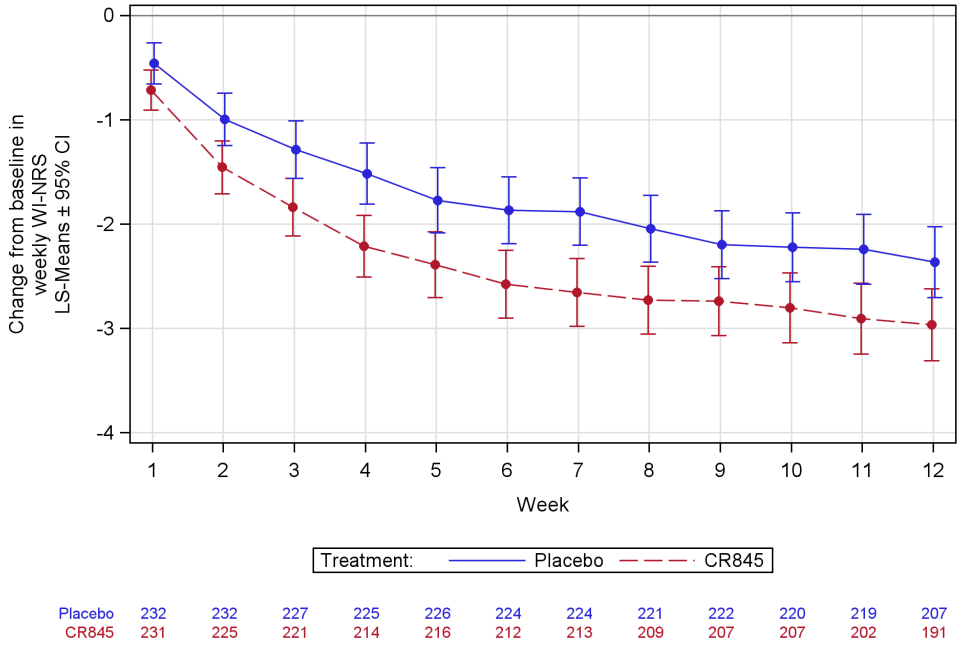


Abbildung 4-4: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (DB) (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2WIC_IMG0

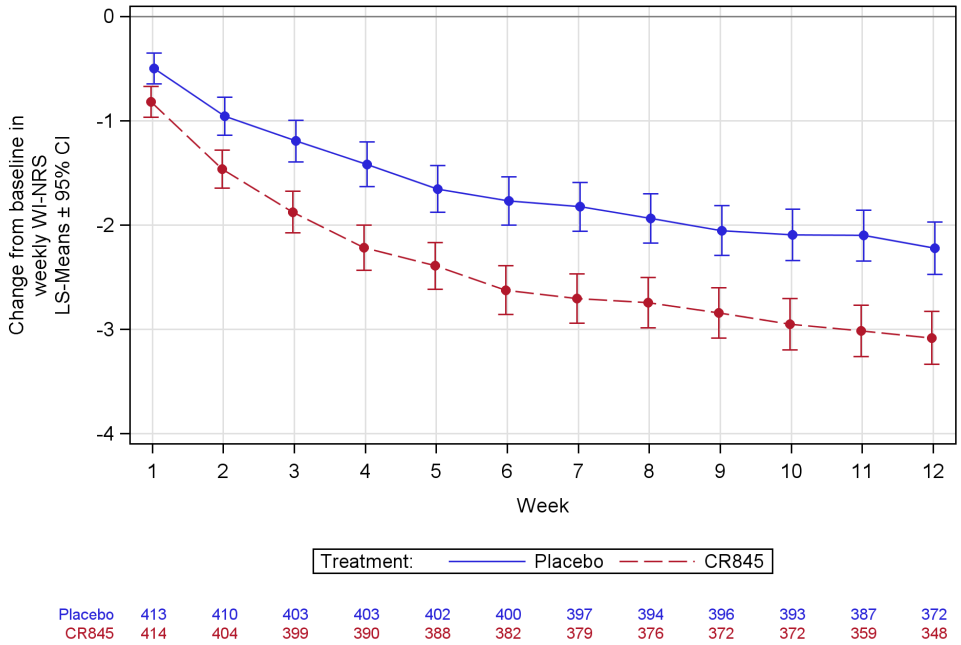


Abbildung 4-5: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf der IPD Meta-Analyse (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WIC_IMG0

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Analyse Studie Behandlung	N[a]	Baseline		Woche 12		Veränderung von Baseline für Woche 12	CR845 vs. Placebo	
		n[b]	MW (SD)	n[b]	MW (SD)	LS-MW[c] (SE)	LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores								
KALM-1 (DB)								
CR845	189	189	7,1 (1,4)	157	3,9 (2,4)	-3,2 (0,2)	-1,2 [-1,7; -0,7] < 0,001	-0,47 [-0,69; -0,25]
Placebo	189	189	7,2 (1,6)	165	5,2 (2,6)	-2,1 (0,2)		
KALM-2 (DB)								
CR845	237	237	7,3 (1,4)	191	4,1 (2,7)	-3,0 (0,2)	-0,6 [-1,1; -0,1] 0,010	-0,30 [-0,49; -0,10]
Placebo	236	236	7,1 (1,4)	207	4,7 (2,5)	-2,4 (0,2)		
IPD Meta-Analyse[d]								
CR845	426	426	7,2 (1,4)	348	4,0 (2,6)	-3,1 (0,1)	-0,9 [-1,2; -0,5] < 0,001	-0,37 [-0,52; -0,23]
Placebo	425	425	7,2 (1,5)	372	4,9 (2,6)	-2,2 (0,1)		

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: LS-MW sowie LS-MWD werden mit einem MMRM ermittelt, das Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Baseline als Kovariate enthält. Die Stratifikationsfaktoren werden ebenfalls in dem Modell berücksichtigt.
d: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2WIC_IMH0, AT2WIC_IMC0, BT2WIC_IMH0, BT2WIC_IMC0, IT2WIC_IMH0, IT2WIC_IMC0

In der Studie KALM-1 (DB) konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des WI-NRS Durchschnittscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -3,23 (0,19)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -2,06 (0,19)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -1,17 [-1,66; -0,68]; $p < 0,001$).

In der Studie KALM-2 (DB) konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des WI-NRS Durchschnittscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -3,0 (0,2)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -2,4 (0,2)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -0,6 [-1,1; -0,1]; p = 0,010).

In der IPD Meta-Analyse konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des WI-NRS Durchschnittscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -3,1 (0,1)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -2,2 (0,1)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -0,9 [-1,2; -0,5]; p < 0,001).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores

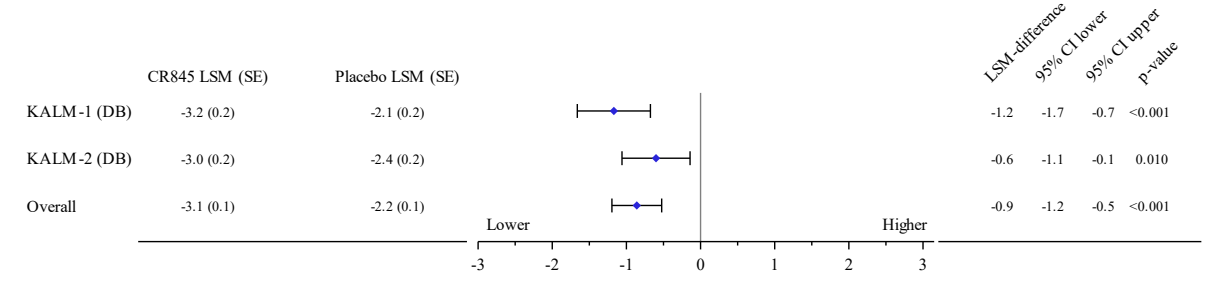


Abbildung 4-6: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WIC_IMVC0

Der p-Wert des Heterogenitätstests zeigte, dass für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ für Woche 12 (p = 0,308) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von Difelikefalin gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bezüglich des Endpunktes „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ für Woche 12 konnte auch bei der IPD Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienergebnisse (Tabelle 4-39). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -0,9 [-1,2; -0,5]; $p < 0,001$).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Verbesserung im WI-NRS

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im WI-NRS“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Ansprechen Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	82 (43,4)	2,074 [1,347; 3,191]	1,608 [1,208; 2,139] <0,001	16,4 [6,4; 26,4]
Placebo	189	51 (27,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	95 (40,1)	1,381 [0,948; 2,012]	1,229 [0,966; 1,563] 0,092	7,5 [-1,6; 16,5]
Placebo	236	77 (32,6)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	426	177 (41,5)	1,649 [1,243; 2,189]	1,380 [1,148; 1,657] <0,001	11,4 [4,8; 18,1]
Placebo	425	128 (30,1)			
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	64 (33,9)	2,253 [1,401; 3,622]	1,829 [1,277; 2,619] <0,001	15,3 [6,1; 24,6]
Placebo	189	35 (18,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	72 (30,4)	1,544 [1,021; 2,336]	1,379 [1,013; 1,876] 0,039	8,3 [0,0; 16,7]
Placebo	236	52 (22,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	426	136 (31,9)	1,822 [1,334; 2,488]	1,560 [1,235; 1,969] <0,001	11,5 [5,4; 17,5]
Placebo	425	87 (20,5)			
Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1[h])					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	26 (13,8)	2,160 [1,073; 4,344]	2,000 [1,060; 3,772] 0,028	6,9 [0,3; 13,5]
Placebo	189	13 (6,9)			

Ansprechen Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)					
CR845	237	29 (12,2)	1,689 [0,910; 3,133]	1,604 [0,917; 2,808] 0,094	4,6 [-1,2; 10,4]
Placebo	236	18 (7,6)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	426	55 (12,9)	1,884 [1,187; 2,992]	1,770 [1,164; 2,692] 0,007	5,6 [1,4; 9,9]
Placebo	425	31 (7,3)			

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.).
h: Ein vollständiges Ansprechen lag vor, wenn für Woche 12 mindestens 80 % der täglichen WI-NRS Scores bei 0 oder 1 lagen. Abbrecher und Patienten, die für Woche 12 weniger als vier WI-NRS Scores vorliegen hatten, wurden als Nicht-Ansprecher bewertet.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2WICD3_IMP0, BT2WICD3_IMP0, IT2WICD3_IMP0, AT2WICD4_IMP0, BT2WICD4_IMP0, IT2WICD4_IMP0, AT2WIR_IMP0, BT2WIR_IMP0, IT2WIR_IMP0,

In Tabelle 4-40 sind die Ergebnisse für Auswertungen zur Verbesserung im WI-NRS dargestellt.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 43,4 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 27,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,608 [1,208; 2,139]; p < 0,001).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 40,1 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 32,6 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,229 [0,966; 1,563]; p = 0,092).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 41,5 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 30,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,380 [1,148; 1,657]; p < 0,001).

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 33,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 18,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,829 [1,277; 2,619]; p < 0,001).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 30,4 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 22,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,379 [1,013; 1,876]; p = 0,039).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 31,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 20,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,560 [1,235; 1,969]; p < 0,001).

Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 13,8 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 6,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein vollständiges Ansprechen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,000 [1,060; 3,772]; p = 0,028).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 12,2 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 7,6 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein vollständiges Ansprechen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,604 [0,917; 2,808]; p = 0,094).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 12,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 7,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein vollständiges Ansprechen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,770 [1,164; 2,692]; p = 0,007).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte

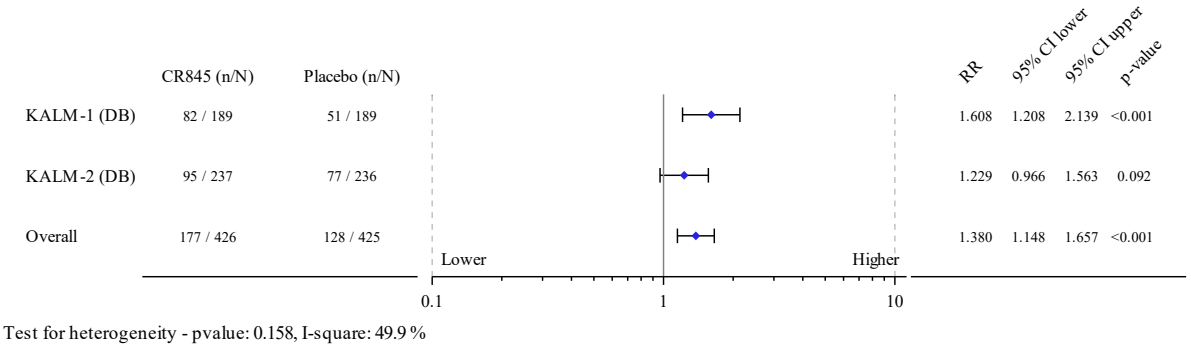


Abbildung 4-7: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WICD3_IMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte“ für Woche 12 ($p = 0{,}158$; $I^2 = 49{,}9$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-40). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,380 [1,148; 1,657]; $p < 0{,}001$).

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte

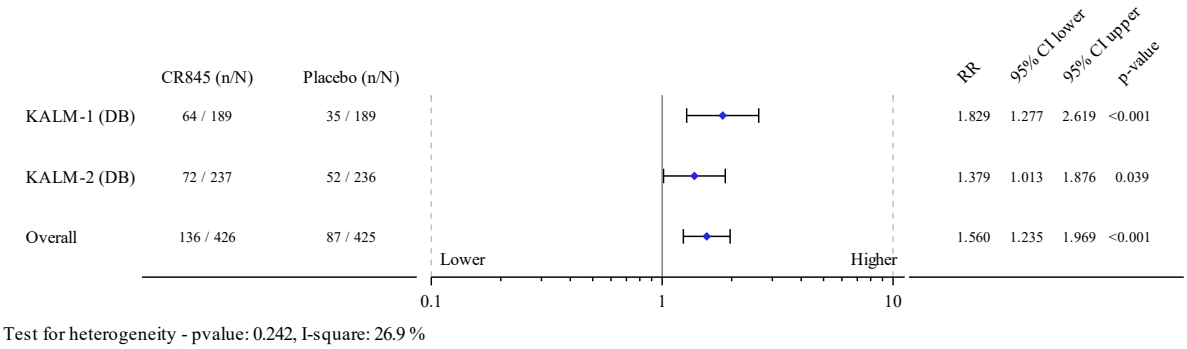


Abbildung 4-8: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WICD4_IMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte“ für Woche 12 (p = 0,242; I^2 = 26,9 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von Difelikefalin gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bezüglich des Endpunktes „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte“ für Woche 12 konnte auch bei der IPD Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienergebnisse (Tabelle 4-40). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,560 [1,235; 1,969]; p < 0,001).

Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)

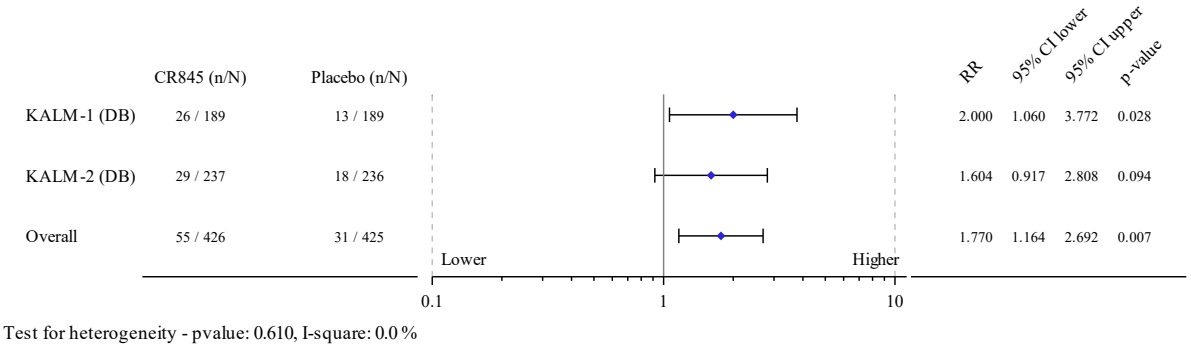


Abbildung 4-9: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WIR_IMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)“ für Woche 12 (p = 0,610; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-40). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,770 [1,164; 2,692]; p = 0,007).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.2.2 5-D-Pruritus Fragebogen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des 5-D-Pruritus Fragebogens

Studie	Operationalisierung
KALM-1 (DB) / KALM-2 (DB)	**Erhebung** Der 5-D-Pruritus Fragebogen ist ein valides Instrument für die Bestimmung des Juckreizes (36). Der 5-D-Pruritus Fragebogen ist ein fünfdimensionaler Fragebogen mit insgesamt acht Fragen, die den Domänen Dauer, Grad, Richtung, Behinderung und Verteilung zugeordnet sind und sich auf den Juckreiz in den letzten zwei Wochen bezieht. Jede der Domänen wird mit einem Score von eins (beste Antwortmöglichkeit) bis fünf (schlechteste Antwortmöglichkeit) bewertet. Für die Domänen Dauer, Grad und Richtung entsprechen die Scores den Antwortmöglichkeiten der Likert-Skala. Die Domäne Behinderung beinhaltet vier Fragen, die den Einfluss des Juckreizes auf tägliche Aktivitäten bewerten (Schlaf, Freizeit/soziale Aktivitäten, Hausarbeit/Besorgungen sowie Arbeit/Schule). Die höchste Punktzahl in einer der vier Fragen ergibt den Domänenscore. Für die Domäne Verteilung wird die Anzahl der betroffenen Körperteile gezählt (mögliche Summe: 0 bis 16). Diese Summe wird in fünf Wertungsbereiche unterteilt, die einem Score von eins bis fünf entsprechen: 0 bis 2 = 1, 3 bis 5 = 2, 6 bis 10 = 3, 11 bis 13 = 4 und 14 bis 16 = 5. Die Bestimmung des 5-D-Pruritus Gesamtscores erfolgt durch die Summierung der einzelnen Domänenscores, sodass ein Gesamtscore von fünf (kein Juckreiz) bis 25 (schwerster Juckreiz) erreicht werden kann. Der 5-D-Pruritus Fragebogen wurde während der doppelt verblindeten Phase an Tag 1 (Baseline), Tag 29 (Woche 4), Tag 57 (Woche 8), Tag 71 (Woche 10) und Tag 85 (Woche 12) durch die Studienteilnehmer ausgefüllt. Jeder Domänenscore sowie der Gesamtscore werden als fehlend behandelt, wenn eine ihrer einzelnen Komponenten nicht beantwortet wurde. Ausgenommen hiervon ist die Domäne Behinderung, für die die höchste Punktzahl der vorliegenden Antworten verwendet wird. **Datenanalyse** • Die Ergebnisse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) werden einzeln und zusammengefasst als IPD Meta-Analyse dargestellt • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population • Die ITT-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. **Analysen** • Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12 • Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte für Woche 12 • Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung für Woche 12[a] • Anteil Patienten mit einer Verbesserung der 5-D-Pruritus Domänenscores um ≥ 1 Punkt für Woche 12[a]

Studie	Operationalisierung
	Statistische Methoden Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores und der 5-D-Pruritus Domänenscores[a] • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt • LS-MW (SE) für die Veränderung zur Baseline • LS-MWD (95 %-KI), p-Wert und Hedges'g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores und der 5-D-Pruritus Domänenscores[a] um ≥ X Punkte • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen • Anzahl der Patienten mit fehlenden Baselinewerten und bei denen ein Ansprechen gemäß des definierten Ansprechkriteriums nicht möglich ist (Floor-Effekt) im Anhang 4-H
a: Die Auswertungen zu den Domänenscores werden in Anhang 4-H dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den 5-D-Pruritus Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KALM-1 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KALM-2 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden in Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt 5-D-Pruritus Fragebogen als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um multizentrische Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open Label Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die initiale, randomisierte, doppeltverblindeten Studienphase von 12 Wochen.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum 5-D-Pruritus Fragebogen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.

Die Erhebung der sekundären Endpunkte der Studien zum 5-D-Pruritus Fragebogen (Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12) erfolgte zudem auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Analysen, die nach den Vorgaben der VerfO post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten.

Sonstige Endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 5-D-Pruritus Fragebogen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores

Tabelle 4-43: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „5-D-Pruritus Gesamtscore“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Zeitpunkt	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
	n[b] (%) MW (SD)					
	CR845 N[a] = 189	Placebo N[a] = 189	CR845 N[a] = 237	Placebo N[a] = 236	CR845 N[a] = 426	Placebo N[a] = 425
5-D-Pruritus Gesamtscore						
Baseline	185 (97,9) 16,9 (3,5)	189 (100,0) 17,9 (3,5)	232 (97,9) 16,7 (3,5)	236 (100,0) 16,2 (3,3)	417 (97,9) 16,8 (3,5)	425 (100,0) 16,9 (3,5)
Woche 4	169 (89,4) 13,5 (3,5)	165 (87,3) 15,6 (4,0)	213 (89,9) 12,8 (3,8)	225 (95,3) 13,8 (3,9)	382 (89,7) 13,1 (3,7)	390 (91,8) 14,6 (4,0)
Woche 8	159 (84,1) 12,6 (3,5)	170 (89,9) 14,5 (4,3)	209 (88,2) 12,2 (4,1)	222 (94,1) 13,0 (3,8)	368 (86,4) 12,4 (3,9)	392 (92,2) 13,6 (4,1)
Woche 10	157 (83,1) 12,1 (3,5)	167 (88,4) 14,0 (4,3)	206 (86,9) 12,0 (4,1)	217 (91,9) 13,0 (3,9)	363 (85,2) 12,1 (3,8)	384 (90,4) 13,4 (4,1)
Woche 12	160 (84,7) 12,0 (3,8)	166 (87,8) 13,7 (4,4)	204 (86,1) 11,9 (4,3)	219 (92,8) 12,8 (4,1)	364 (85,4) 11,9 (4,0)	385 (90,6) 13,2 (4,2)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2DTC_IMH0, BT2DTC_IMH0, IT2DTC_IMH0

In Tabelle 4-43 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des 5-D-Pruritus Gesamtscores über die zwölf Wochen der doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie deren IPD Meta-Analyse gelistet. Die Rücklaufquoten betrugen in jeder Woche deutlich über 80 %.

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie für die IPD Meta-Analyse grafisch dargestellt:

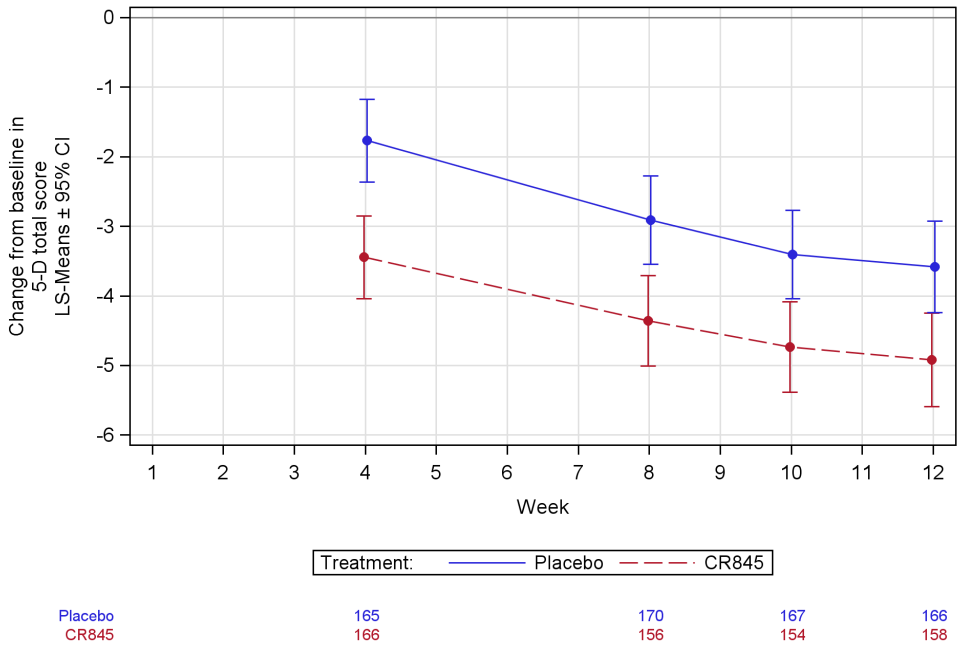


Abbildung 4-10: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (DB) (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6), Abbildung: AF2DTC_IMG0

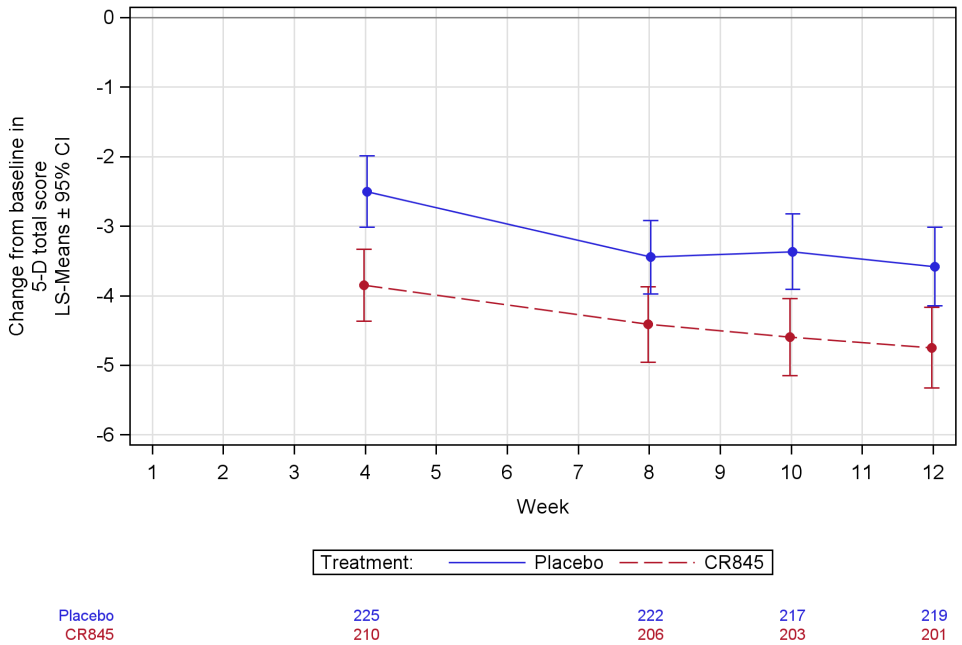


Abbildung 4-11: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (DB) (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2DTC_IMG0

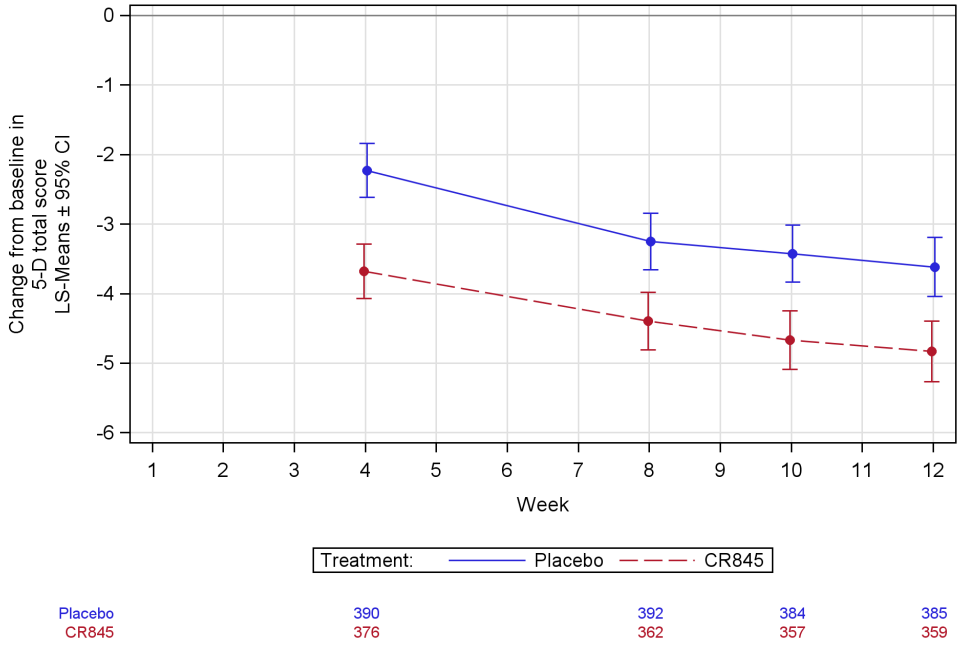


Abbildung 4-12: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der IPD Meta-Analyse (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2DTC_IMG0

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Studien	N[a]	Baseline		Woche 12		Veränderung von Baseline für Woche 12	CR845 vs. Placebo	
		n[b]	MW (SD)	n[b]	MW (SD)	LS-MW[c] (SE)	LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert	Hedges’g [95 %-KI]
Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores								
KALM-1 (DB)								
CR845	189	185	16,9 (3,5)	160	12,0 (3,8)	-4,9 (0,3)	-1,3 [-2,2; -0,5] 0,002	-0,20 [-0,42; 0,02]
Placebo	189	189	17,9 (3,5)	166	13,7 (4,4)	-3,6 (0,3)		
KALM-2 (DB)								
CR845	237	232	16,7 (3,5)	204	11,9 (4,3)	-4,7 (0,3)	-1,2 [-1,9; -0,4] 0,002	-0,34 [-0,53; -0,14]
Placebo	236	236	16,2 (3,3)	219	12,8 (4,1)	-3,6 (0,3)		

Studien	N[a]	Baseline		Woche 12		Veränderung von Baseline für Woche 12	CR845 vs. Placebo	
		n[b]	MW (SD)	n[b]	MW (SD)	LS-MW[c] (SE)	LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
IPD Meta-Analyse[d]								
CR845	426	417	16,8 (3,5)	364	11,9 (4,0)	-4,8 (0,2)	-1,2 [-1,8; -0,7] < 0,001	-0,28 [-0,42; -0,13]
Placebo	425	425	16,9 (3,5)	385	13,2 (4,2)	-3,6 (0,2)		

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: LS-MW sowie LS-MWD werden mit einem MMRM ermittelt, das Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Baseline als Kovariate enthält. Die Stratifikationsfaktoren werden ebenfalls in dem Modell berücksichtigt.
d: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2DTC_IMH0, AT2DTC_IMC0, BT2DTC_IMH0, BT2DTC_IMC0, IT2DTC_IMH0, IT2DTC_IMC0

In der Studie KALM-1 (DB) konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des 5-D-Pruritus Gesamtscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -4,9 (0,3)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -3,6 (0,3)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -1,3 [-2,2; -0,5]; p = 0,002).

In der Studie KALM-2 (DB) konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des 5-D-Pruritus Gesamtscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -4,7 (0,3)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -3,6 (0,3)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -1,2 [-1,9; -0,4]; p = 0,002).

In der IPD Meta-Analyse konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des 5-D-Pruritus Gesamtscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -4,8 (0,2)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -3,6 (0,2)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -1,2 [-1,8; -0,7]; p < 0,001).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores

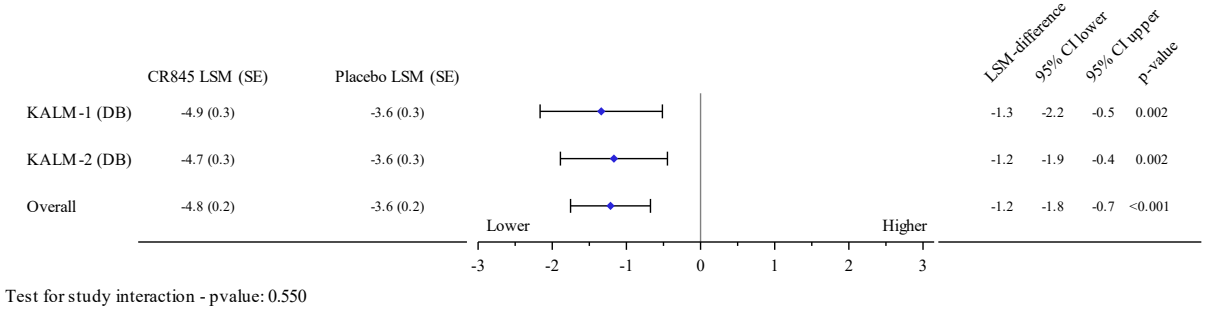


Abbildung 4-13: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2DTC_IMVC0

Der p-Wert des Heterogenitätstests zeigte, dass für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ für Woche 12 (p = 0,550) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von Difelikefalin gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bezüglich des Endpunktes „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ für Woche 12 konnte auch bei der IPD Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienergebnisse (Tabelle 4-44). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -1,2 [-1,8; -0,7]; p < 0,001).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Verbesserung im 5-D-Pruritus Gesamtscore

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im 5-D-Pruritus Gesamtscore“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Ansprechen Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	81 (42,9)	1,140 [0,757; 1,717]	1,080 [0,849; 1,374] 0,531	3,2 [-7,3; 13,6]
Placebo	189	75 (39,7)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	102 (43,0)	1,226 [0,849; 1,770]	1,129 [0,907; 1,405] 0,278	4,9 [-4,4; 14,2]
Placebo	236	90 (38,1)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	426	183 (43,0)	1,187 [0,903; 1,560]	1,106 [0,941; 1,301] 0,220	4,1 [-2,7; 11,0]
Placebo	425	165 (38,8)			

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2DTCD5, BT2DTCD5, IT2DTCD5

In Tabelle 4-45 sind die Ergebnisse für Auswertungen zur Verbesserung im 5-D-Pruritus Gesamtscore dargestellt.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 42,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 39,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des 5-D-Pruritus-Gesamtscores um ≥ 5 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,080 [0,849; 1,374]; p = 0,531).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 43,0 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 38,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des 5-D-Pruritus-Gesamtscores um ≥ 5 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,129 [0,907; 1,405]; p = 0,278).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 43,0 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 38,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des 5-D-Pruritus-Gesamtscores um ≥ 5 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,106 [0,941; 1,301]; p = 0,220).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte

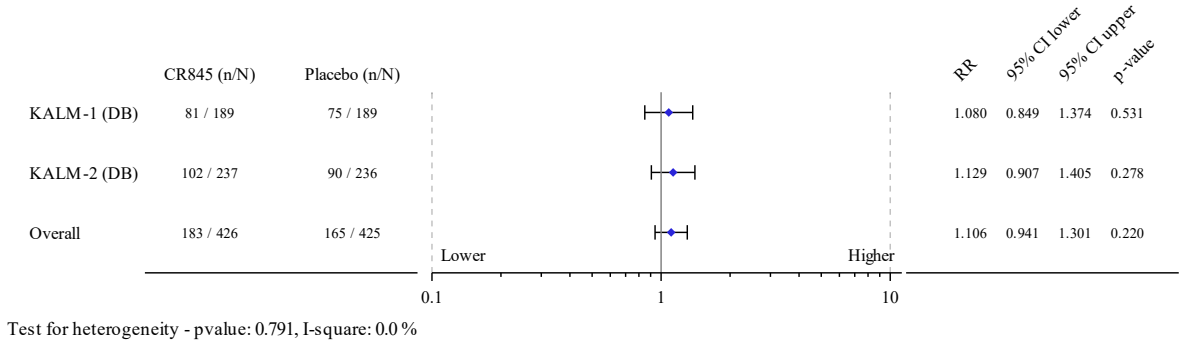


Abbildung 4-14: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2DTCD5_IMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte“ für Woche 12 ($p = 0,791$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse der ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-45). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,106 [0,941; 1,301]; $p = 0,220$).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.2.3 PGIC Fragebogen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des PGIC Fragebogens

Studie	Operationalisierung
KALM-1 (DB) / KALM-2 (DB)	**Erhebung** Der PGIC Fragebogen ist ein valides Instrument für die Bestimmung des Behandlungserfolgs aus Patientensicht. Der PGIC Fragebogen besteht aus einer einzelnen Frage. Anhand einer siebenstufigen verbalen Bewertungsskala bewerten die Patienten die Gesamtveränderung des Juckreizes im Vergleich zum Studienbeginn. Die Erhebung des PGIC Fragebogens erfolgte einmalig in der Visite zum Ende der Behandlung (an Tag 85 zum Ende der Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialysetermin nach der letzten Dosis der Studienmedikation innerhalb der ersten zwölf Studienwochen). **Datenanalyse** • Die Ergebnisse der Studie KALM-1 werden einzeln und zusammengefasst mit der Studie KALM-2 als IPD Meta-Analyse dargestellt • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population • Die ITT-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. **Analysen** • Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“) für Woche 12 **Statistische Methoden** <u>Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes</u> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGIC Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KALM-1 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KALM-2 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt PGIC Fragebogen als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um multizentrische Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open Label Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die initiale, randomisierte, doppelt-verblindeten Studienphase von 12 Wochen.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung der Endpunkte zum PGIC Fragebogen war auf Grundlage der ITT-Population geplant, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung erfasst, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Da die Erhebung des PGIC Fragebogens einmalig erfolgte, konnten in der Analyse jedoch ausschließlich diejenigen Patienten aus der ITT-Population berücksichtigt werden, für die ein auswertbarer Fragebogen zum Ende der doppelt-verblindeten Phase (an Tag 85 zum Ende der Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialysetermin nach der letzten Studienmedikation) vorlag.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen. Die in den Studienunterlagen präspezifizierte Analyse zur Verbesserung wurde nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt.

Sonstige Endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIC Fragebogen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten zum Endpunkt „PGIC Fragebogen“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Zeitpunkt	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
	n[b] (%)					
	CR845 N[a] = 189	Placebo N[a] = 189	CR845 N[a] = 237	Placebo N[a] = 236	CR845 N[a] = 426	Placebo N[a] = 425
PGIC Fragebogen						
Woche 12	174 (92,1)	177 (93,7)	223 (94,1)	226 (95,8)	397 (93,2)	403 (94,8)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2PGI_IMP0, BT2PGI_IMP0, IT2PGI_IMP0

In Tabelle 4-48 sind die Rücklaufquoten zum PGIC Fragebogen für Woche 12 der doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie deren IPD Meta-Analyse gelistet. Die Rücklaufquoten betrugen für Woche 12 deutlich über 90 %.

Verbesserung des Juckreizes (PGIC Fragebogen)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Ansprechen Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	108 (57,1)	2,428 [1,604; 3,675]	1,612 [1,283; 2,026] <0,001	21,7 [11,4; 32,0]
Placebo	189	67 (35,4)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	114 (48,1)	1,451 [1,007; 2,090]	1,234 [1,003; 1,518] 0,046	9,1 [-0,2; 18,4]
Placebo	236	92 (39,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	426	222 (52,1)	1,821 [1,385; 2,393]	1,393 [1,195; 1,623] <0,001	14,7 [7,9; 21,5]
Placebo	425	159 (37,4)			

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2PGI_IMP0, BT2PGI_IMP0, IT2PGI_IMP0

In Tabelle 4-49 sind die Ergebnisse für Auswertungen zur Verbesserung des Juckreizes gemessen anhand des PGIC dargestellt.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 57,1 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 35,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des Juckreizes (PGIC) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,612 [1,283; 2,026]; p < 0,001).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 48,1 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 39,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des Juckreizes (PGIC) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,234 [1,003; 1,518]; p = 0,046).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 52,1 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 37,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des Juckreizes (PGIC) auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,393 [1,195; 1,623]; p < 0,001).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes

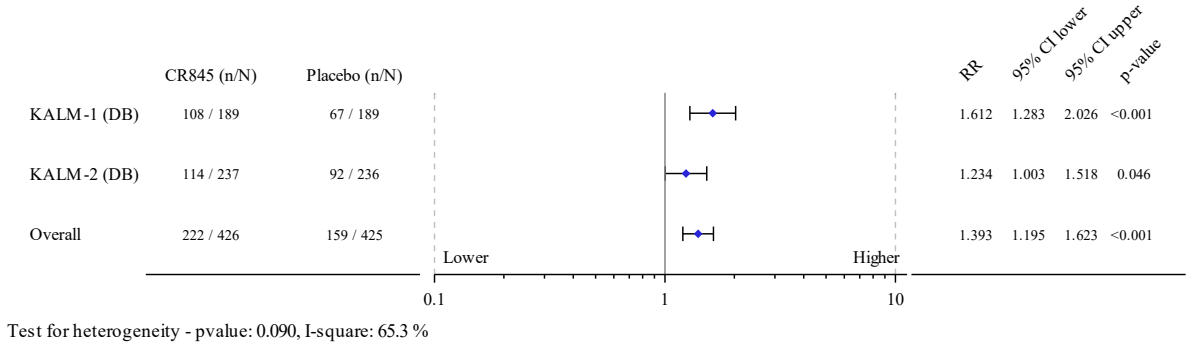


Abbildung 4-15: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2PGI_IMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes“ für Woche 12 ($p = 0,090$; $I^2 = 65,3$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die einheitliche und statistisch signifikante Überlegenheit von Difelikefalin gegenüber Placebo für die ITT-Population in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bezüglich des Endpunktes „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes“ für Woche 12 konnte auch bei der IPD Meta-Analyse beobachtet werden und bestätigt somit die Einzelstudienergebnisse (Tabelle 4-49). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,393 [1,195; 1,623]; $p < 0,001$).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Skindex-10 Fragebogen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Skindex-10 Fragebogens

Studie	Operationalisierung
KALM-1 (DB) / KALM-2 (DB)	**Erhebung** Der Skindex-10 Fragebogen ist ein valides Instrument für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (20, 33). Der Skindex-10 Fragebogen besteht aus insgesamt zehn Fragen, die den Domänen Erkrankung, emotionale Belastung und soziale Funktionsfähigkeit zugeordnet werden und sich auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität in der vergangenen Woche beziehen. Die Bewertung erfolgt anhand einer numerischen Skala von null (nie beeinträchtigt) bis sechs (immer beeinträchtigt). Der Skindex-10 Gesamtscore ist die Summe der Scores der Einzelfragen, die Domänenscores sind die Summe der Scores der zur Domäne gehörigen Einzelfragen. Der Skindex-10 wurde während der doppelt verblindeten Phase an Tag 1 (Baseline), Tag 29 (Woche 4), Tag 57 (Woche 8), Tag 71 (Woche 10) und Tag 85 (Woche 12) durch die Studienteilnehmer ausgefüllt. Jeder Domänenscore sowie der Gesamtscore werden als fehlend behandelt, wenn eine ihrer einzelnen Komponenten nicht beantwortet wurde. **Datenanalyse** • Die Ergebnisse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) werden einzeln und zusammengefasst als IPD Meta-Analyse dargestellt • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population • Die ITT-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. **Analysen** • Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12 • Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte für Woche 12 • Veränderung der Skindex-10 Domänenscores Erkrankung, emotionale Belastung und soziale Funktionsfähigkeit für Woche 12[a] • Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Skindex-10 Domänenscores um ≥ 3 (Erkrankung, emotionale Belastung) bzw. ≥ 4 Punkte (soziale Funktionsfähigkeit) für Woche 12[a] **Statistische Methoden** Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores und der Skindex-10 Domänenscores[a] • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt • LS-MW (SE) für die Veränderung zur Baseline • LS-MWD (95 %-KI), p-Wert und Hedges'g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen

Studie	Operationalisierung
	Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores und der Skindex-10 Domänenscores[a] um ≥ X Punkte • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen • Anzahl der Patienten mit fehlenden Baselinewerten und bei denen ein Ansprechen gemäß des definierten Ansprechkriteriums nicht möglich ist (Floor-Effekt) im Anhang 4-H
a: Die Auswertungen zu den Domänenscores werden in Anhang 4-H dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Skindex-10 Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KALM-1 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	ja
KALM-2 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt Skindex-10 Fragebogen als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um multizentrische Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open Label Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die initiale, randomisierte, doppeltverblindeten Studienphase von 12 Wochen.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum Skindex-10 Fragebogen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.

Die Erhebung der sekundären Endpunkte der Studien zum Skindex-10 Fragebogen (Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12) erfolgte zudem auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Analysen, die nach den Vorgaben der VerfO post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten.

Sonstige Endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Skindex-10 Fragebogen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores

Tabelle 4-52: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „Skindex-10 Gesamtscore“ eingegangen sind (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Zeitpunkt	KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
	n[b] (%) MW (SD)					
	CR845 N[a] = 189	Placebo N[a] = 189	CR845 N[a] = 237	Placebo N[a] = 236	CR845 N[a] = 426	Placebo N[a] = 425
Skindex-10 Gesamtscore						
Baseline	183 (96,8) 36,2 (14,4)	185 (97,9) 38,3 (15,4)	231 (97,5) 35,5 (15,0)	230 (97,5) 34,2 (14,7)	414 (97,2) 35,8 (14,7)	415 (97,6) 36,0 (15,1)
Woche 4	167 (88,4) 26,1 (15,6)	162 (85,7) 30,8 (16,3)	211 (89,0) 24,4 (16,2)	215 (91,1) 25,5 (15,7)	378 (88,7) 25,2 (16,0)	377 (88,7) 27,8 (16,1)
Woche 8	156 (82,5) 22,4 (16,1)	166 (87,8) 28,3 (17,3)	202 (85,2) 22,0 (17,1)	217 (91,9) 22,2 (15,4)	358 (84,0) 22,2 (16,7)	383 (90,1) 24,8 (16,5)
Woche 10	155 (82,0) 20,1 (15,6)	165 (87,3) 26,1 (17,6)	203 (85,7) 19,5 (16,7)	211 (89,4) 22,0 (15,6)	358 (84,0) 19,7 (16,2)	376 (88,5) 23,8 (16,6)
Woche 12	158 (83,6) 18,6 (15,3)	161 (85,2) 25,1 (17,4)	202 (85,2) 19,6 (16,6)	214 (90,7) 20,7 (15,5)	360 (84,5) 19,1 (16,0)	375 (88,2) 22,6 (16,5)

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2STC_IMH0, BT2STC_IMH0, IT2STC_IMH0

In Tabelle 4-52 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des Skindex-10 Gesamtscores über die zwölf Wochen der doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie deren IPD Meta-Analyse gelistet. Die Rücklaufquoten betrugen in jeder Woche deutlich über 80 %.

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie für die IPD Meta-Analyse grafisch dargestellt:

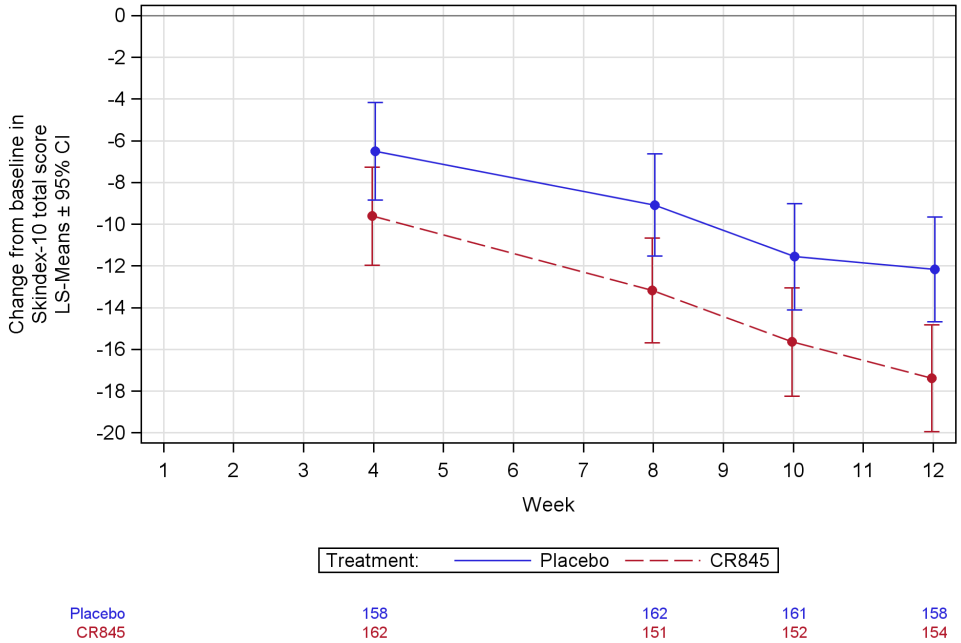


Abbildung 4-16: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (DB) (ITT-Population)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6), Abbildung: AF2STC_IMG0

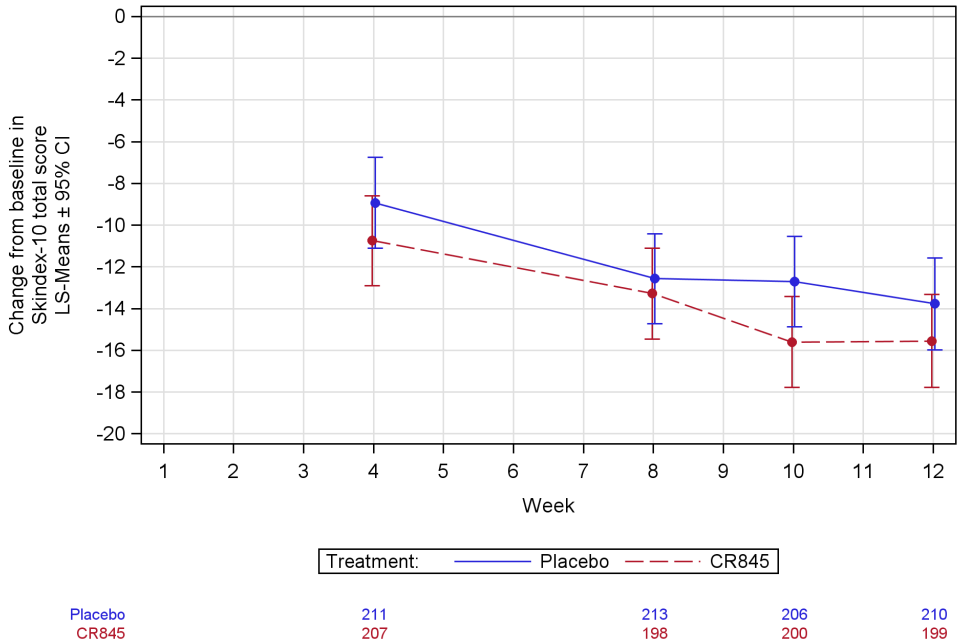


Abbildung 4-17: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (DB) (ITT-Population)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2STC_IMG0

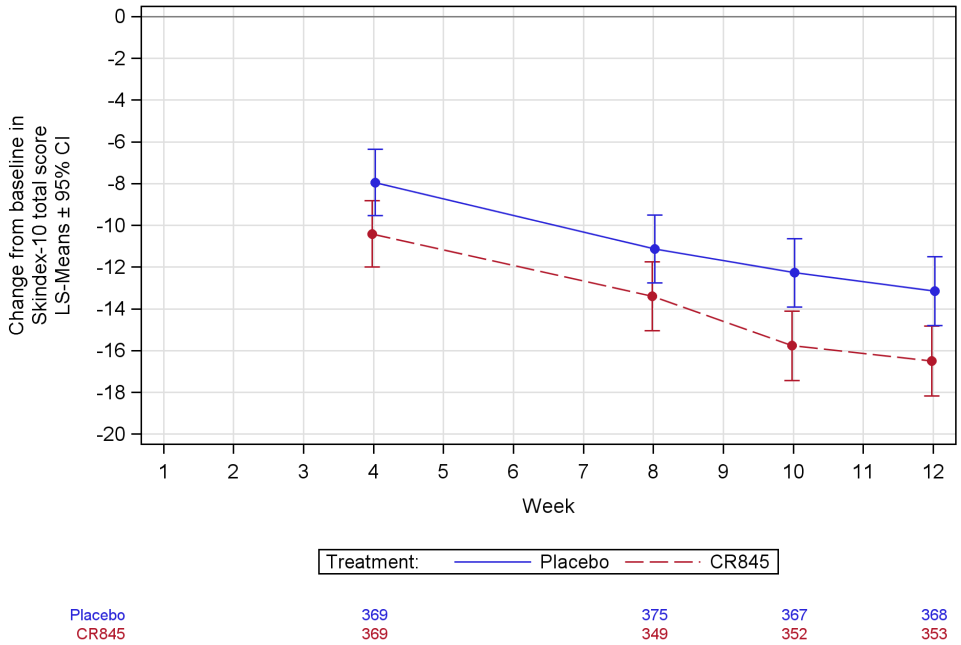


Abbildung 4-18: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf der IPD Meta-Analyse (ITT-Population)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2STC_IMG0

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Studien	N[a]	Baseline		Woche 12		Veränderung von Baseline für Woche 12	CR845 vs. Placebo	
		n[b]	MW (SD)	n[b]	MW (SD)	LS-MW[c] (SE)	LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores								
KALM-1 (DB)								
CR845	189	183	36,2 (14,4)	158	18,6 (15,3)	-17,4 (1,3)	-5,2 [-8,3; -2,1] < 0,001	-0,28 [-0,50; -0,05]
Placebo	189	185	38,3 (15,4)	161	25,1 (17,4)	-12,2 (1,3)		
KALM-2 (DB)								
CR845	237	231	35,5 (15,0)	202	19,6 (16,6)	-15,6 (1,1)	-1,8 [-4,5; 1,0] 0,204	-0,14 [-0,34; 0,05]
Placebo	236	230	34,2 (14,7)	214	20,7 (15,5)	-13,8 (1,1)		
IPD Meta-Analyse[d]								
CR845	426	414	35,8 (14,7)	360	19,1 (16,0)	-16,5 (0,9)	-3,3 [-5,4; -1,3] 0,001	-0,20 [-0,35; -0,05]
Placebo	425	415	36,0 (15,1)	375	22,6 (16,5)	-13,2 (0,8)		

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: LS-MW sowie LS-MWD werden mit einem MMRM ermittelt, das Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Baseline als Kovariate enthält. Die Stratifikationsfaktoren werden ebenfalls in dem Modell berücksichtigt.
d: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2STC_IMH0, AT2STC_IMC0, BT2STC_IMH0, BT2STC_IMC0, IT2STC_IMH0, IT2STC_IMC0

In der Studie KALM-1 (DB) konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des Skindex-10 Gesamtscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -17,4 (1,3)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -12,2 (1,3)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -5,2 [-8,3; -2,1]; $p < 0,001$).

In der Studie KALM-2 (DB) konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des 5-D-Pruritus Gesamtscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -15,6 (1,1)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -13,8 (1,1)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (LS-MWD [95 %-KI]: -1,8 [-4,5; 1,0]; p = 0,204).

In der IPD Meta-Analyse konnte im Zeitraum Baseline bis Woche 12 bei Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm eine Abnahme des 5-D-Pruritus Gesamtscores gezeigt werden (LS-MW (SE): -16,5 (0,9)). Für Patienten im Placebo-Behandlungsarm war ebenfalls eine Abnahme zu beobachten (LS-MW (SE): -13,2 (0,8)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -3,3 [-5,4; -1,3]; p = 0,001).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores

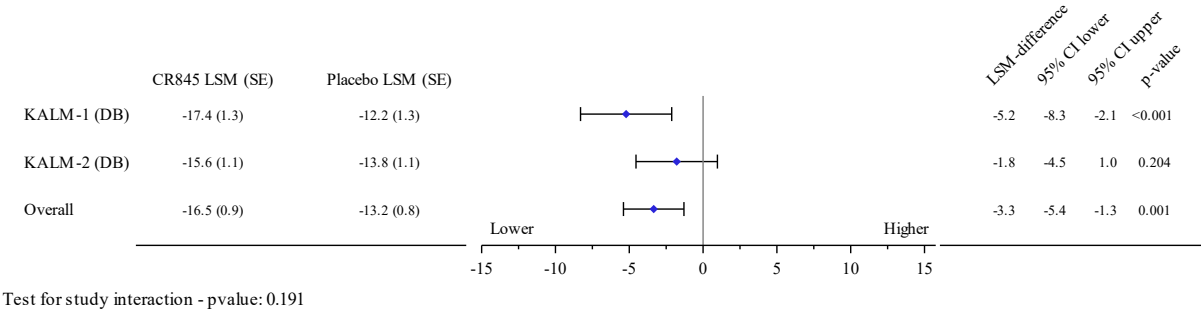


Abbildung 4-19: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2STC_IMVC0

Der p-Wert des Heterogenitätstests zeigte, dass für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ für Woche 12 (p = 0,191) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-53). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -3,3 [-5,4; -1,3]; p = 0,001).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Ansprechen Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	84 (44,4)	1,391 [0,921; 2,101]	1,217 [0,951; 1,558] 0,116	7,9 [-2,5; 18,3]
Placebo	189	69 (36,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	107 (45,1)	1,546 [1,067; 2,239]	1,299 [1,038; 1,626] 0,021	10,4 [1,2; 19,6]
Placebo	236	82 (34,7)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	426	191 (44,8)	1,475 [1,120; 1,943]	1,262 [1,069; 1,490] 0,006	9,3 [2,5; 16,1]
Placebo	425	151 (35,5)			

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2STCD15_IMP0, BT2STCD15_IMP0, IT2STCD15_IMP0

In Tabelle 4-54 sind die Ergebnisse für Auswertungen zur Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore dargestellt.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 44,4 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 36,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore um ≥ 15 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,217 [0,951; 1,558]; p = 0,116).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 45,1 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 34,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore um ≥ 15 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,299 [1,038; 1,626]; p = 0,021).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 44,8 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 35,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore um ≥ 15 Punkte auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,262 [1,069; 1,490]; p = 0,006).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte

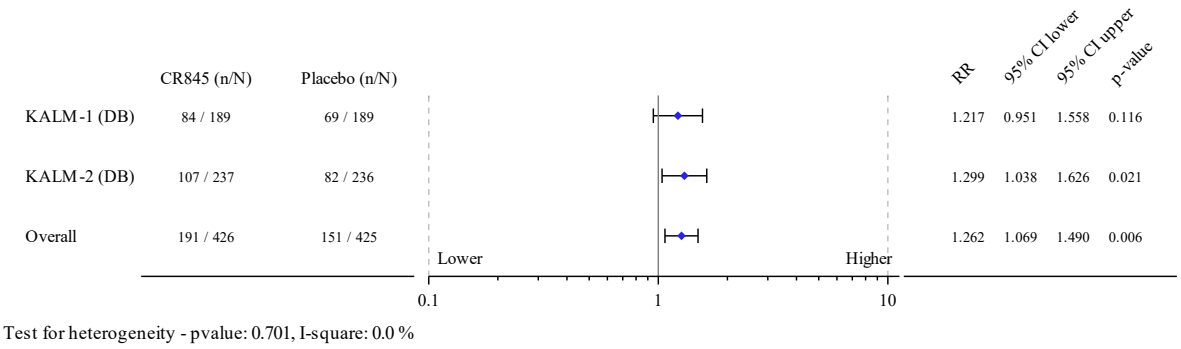


Abbildung 4-20: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2STCD15_IMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ für Woche 12 ($p = 0{,}701$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-54). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,262 [1,069; 1,490]; p = 0,006).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung der UE

Studie	Operationalisierung
KALM-1 (DB) / KALM-2 (DB)	**Erhebung** Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen und des Follow-up. Ein UE war definiert als jedwedes ungünstige, medizinische Vorkommnis, das nach Verabreichung der Studienmedikation auftrat. Das Ereignis musste hierbei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. UE mit Bezug zu der doppelt-verblindeten Studienphase wurden als diejenigen UE definiert, die die nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, bis zum Zeitpunkt der Visite zum Ende der Behandlung oder sieben Tage nach der letzten Studiendosis, abhängig davon welcher der Zeitpunkte später eintrat. Die Kodierung von UE erfolgte mittels MedDRA Version 20.1 **Datenanalyse** • Die Ergebnisse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) werden einzeln und zusammengefasst als IPD Meta-Analyse dargestellt • Die Analysen erfolgen auf Basis des SAF-S • Das SAF-S schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 12-wöchigen, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung. **Analysen** <u>Übersicht der UE für Woche 12</u> • UE (Gesamt) • SUE • UE differenziert nach Schweregrad (schwer, nicht schwer) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten <u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT für Woche 12</u> • UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[a] • UE, die zum Studienabbruch führten (nur deskriptiv) • UE, die zum Tod führten (nur deskriptiv)[a]

Studie	Operationalisierung
	UE von besonderem Interesse für Woche 12 • Gesamtrate, nicht schwer[a], schwer, schwerwiegend o Gangstörung o Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen o Schwindelgefühl o Synkope o Somnolenz o Krampfanfall o Gemüts- und kognitiver Zustand verändert o Stimmungs- und Verhaltensänderung o Gefühl anomal o Tachykardie und Palpitationen **Statistische Methoden** • Anzahl der Studienteilnehmer (N) im SAF-S • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, RD sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
a: Diese Auswertungen werden in Anhang 4-H dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KALM-1 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KALM-2 (DB)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für den Endpunkt UE als niedrig eingestuft.

Verblindung

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um multizentrische Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open Label Phase aufgehoben wurde. Die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die initiale, randomisierte, doppelt-verblindeten Studienphase von 12 Wochen.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zu den UE erfolgten auf Grundlage des SAF-S, das alle randomisierten Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 12-wöchigen, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Patienten dieses Sets wurden in dem Studienarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen. Die Auswertungen zu den Endpunkten der UE wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Analysen post hoc definiert und ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2.2.4).

Sonstige Endpunktspezifische Aspekte

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.

4.3.1.3.1.4.1.1 Übersicht der UE

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Übersicht der UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

UE **Studie** **Behandlung**	**N[a]**	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)**	**CR845 vs. Placebo[c]**		
			OR [95%-KI][d]	**RR [95%-KI][d]** **p-Wert[f]**	**RD [95%-KI][e]**
UE (Gesamt)					
KALM-1 (DB) (DB)					
CR845	189	130 (68,8)	1,337 [0,873; 2,048]	1,105 [0,954; 1,280] 0,182	6,5 [-3,6; 16,7]
Placebo	188	117 (62,2)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	160 (68,1)	1,339 [0,916; 1,957]	1,108 [0,969; 1,267] 0,132	6,6 [-2,4; 15,7]
Placebo	236	145 (61,4)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	290 (68,4)	1,338 [1,008; 1,777]	1,107 [1,003; 1,222] 0,044	6,6 [-0,0; 13,2]
Placebo	424	262 (61,8)			
SUE					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	49 (25,9)	1,255 [0,780; 2,018]	1,189 [0,827; 1,708] 0,349	4,1 [-5,0; 13,2]
Placebo	188	41 (21,8)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	58 (24,7)	1,189 [0,774; 1,825]	1,142 [0,821; 1,589] 0,430	3,1 [-5,0; 11,1]
Placebo	236	51 (21,6)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	107 (25,2)	1,218 [0,886; 1,675]	1,163 [0,911; 1,484] 0,224	3,5 [-2,4; 9,5]
Placebo	424	92 (21,7)			
Schwere UE					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	20 (10,6)	1,190 [0,603; 2,351]	1,170 [0,633; 2,163] 0,616	1,5 [-5,0; 8,1]
Placebo	188	17 (9,0)			

UE Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)					
CR845	235	39 (16,6)	1,366 [0,817; 2,286]	1,306 [0,841; 2,028] 0,234	3,9 [-2,9; 10,7]
Placebo	236	30 (12,7)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	59 (13,9)	1,297 [0,861; 1,952]	1,255 [0,877; 1,797] 0,213	2,8 [-1,9; 7,5]
Placebo	424	47 (11,1)			
Nicht schwere UE					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	128 (67,7)	1,393 [0,913; 2,124]	1,127 [0,967; 1,312] 0,124	7,6 [-2,6; 17,8]
Placebo	188	113 (60,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	158 (67,2)	1,407 [0,966; 2,050]	1,133 [0,987; 1,301] 0,075	7,9 [-1,2; 17,0]
Placebo	236	140 (59,3)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	286 (67,5)	1,401 [1,058; 1,855]	1,130 [1,020; 1,252] 0,019	7,8 [1,1; 14,5]
Placebo	424	253 (59,7)			
UE, die zum Therapieabbruch führten					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	15 (7,9)	1,715 [0,731; 4,021]	1,658 [0,744; 3,695] 0,211	3,1 [-2,3; 8,6]
Placebo	188	9 (4,8)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	13 (5,5)	1,669 [0,679; 4,104]	1,632 [0,689; 3,864] 0,261	2,1 [-2,0; 6,3]
Placebo	236	8 (3,4)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	28 (6,6)	1,693 [0,912; 3,141]	1,647 [0,915; 2,964] 0,092	2,6 [-0,7; 5,8]
Placebo	424	17 (4,0)			

UE Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
UE, die zum Tod führten					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	2 (1,1)	0,995 [0,139; 7,136]	0,995 [0,142; 6,988] 1,000	-0,0 [-2,6; 2,6]
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	2 (0,9)	1,004 [0,140; 7,190]	1,004 [0,143; 7,070] 1,000	0,0 [-2,1; 2,1]
Placebo	236	2 (0,8)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	4 (0,9)	1,000 [0,248; 4,025]	1,000 [0,252; 3,972] 1,000	0,0 [-1,5; 1,5]
Placebo	424	4 (0,9)			

a: Anzahl Patienten im SAF-S.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2A_SMI0, BT2A_SMI0, IT2A_SMI0, AT2AS_SMI0, BT2AS_SMI0, IT2AS_SMI0, AT2AC_SMI0, BT2AC_SMI0, IT2AC_SMI0, AT2AN_SMI0, BT2AN_SMI0, IT2AN_SMI0, AT2AT_SMI0, BT2AT_SMI0, IT2AT_SMI0, AT2AD_SMI0, BT2AD_SMI0, IT2AD_SMI0

UE (Gesamt)

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 68,8 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 62,2 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,105 [0,954; 1,280]; p = 0,182).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 68,1 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 61,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,108 [0,969; 1,267]; p = 0,132).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 68,4 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 61,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zuungunsten von Difelikefalin statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,107 [1,003; 1,222]; p = 0,044).

SUE

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 25,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 21,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,189 [0,827; 1,708]; p = 0,349).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 24,7 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 21,6 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,142 [0,821; 1,589]; p = 0,430).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 25,2 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 21,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,163 [0,911; 1,484]; p = 0,224).

Schwere UE

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 10,6 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 9,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,170 [0,633; 2,163]; p = 0,616).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 16,6 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 12,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,306 [0,841; 2,028]; p = 0,234).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 13,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 11,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,255 [0,877; 1,797]; p = 0,213).

Nicht schwere UE

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 67,7 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 60,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein nicht schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,127 [0,967; 1,312]; p = 0,124).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 67,2 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 59,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein nicht schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,133 [0,987; 1,301]; p = 0,075).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 67,5 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 59,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein nicht schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zuungunsten von Difelikefalin statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,130 [1,020; 1,252]; p = 0,019).

UE, die zum Therapieabbruch führten

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 7,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 4,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,658 [0,744; 3,695]; p = 0,211).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 5,5 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 3,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,632 [0,689; 3,864]; p = 0,261).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 6,6 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 4,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,647 [0,915; 2,964]; p = 0,092).

UE, die zum Tod führten

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 1,1 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 1,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Tod führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,995 [0,142; 6,988]; p = 1,000).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 0,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 0,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Tod führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,004 [0,143; 7,070]; p = 1,000).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 0,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 0,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE, das zum Tod führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,000 [0,252; 3,972]; p = 1,000).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

UE (Gesamt)

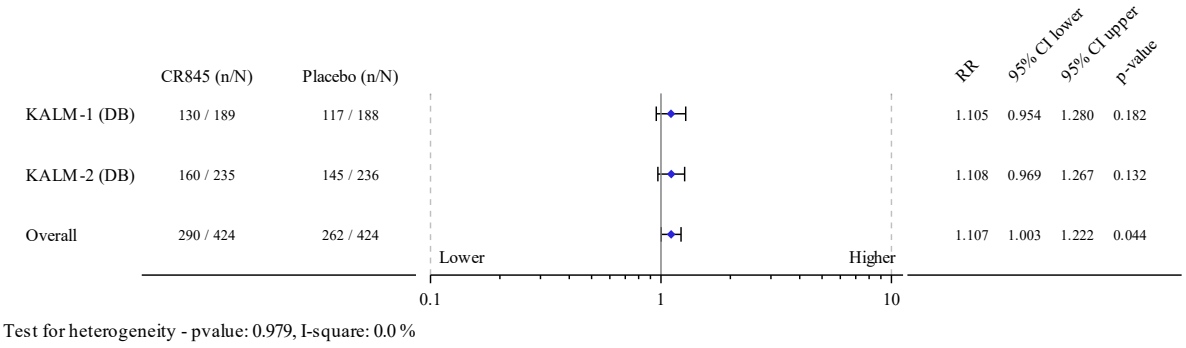


Abbildung 4-21: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE (Gesamt)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE (Gesamt)“ für Woche 12 ($p = 0{,}979$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE (Gesamt)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-57). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zum Nachteil von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,107 [1,003; 1,222]; $p = 0{,}044$).

SUE

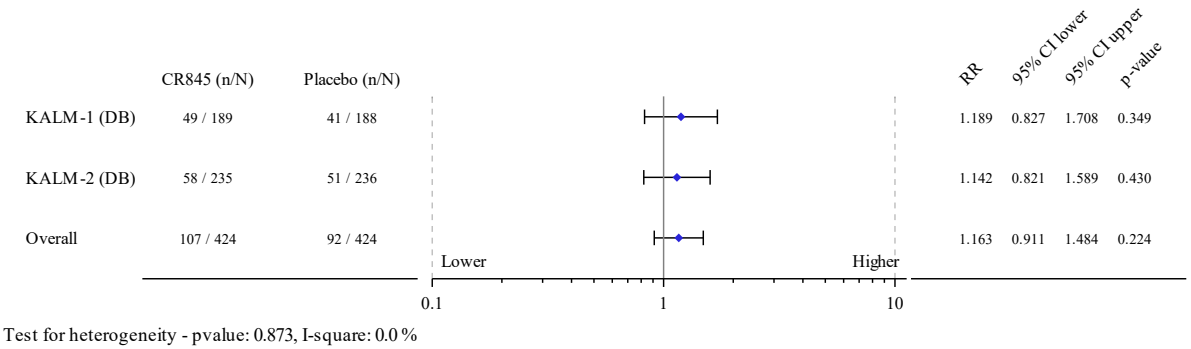


Abbildung 4-22: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „SUE“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AS_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Übersicht der UE – SUE" für Woche 12 (p = 0,873; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Übersicht der UE – SUE“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-57). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,163 [0,911; 1,484]; p = 0,224).

Schwere UE

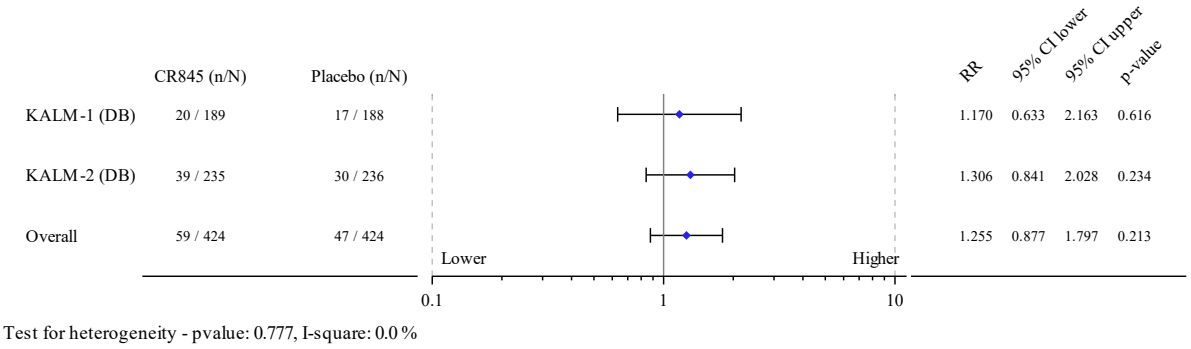


Abbildung 4-23: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Schweres UE“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AC_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Übersicht der UE – schwere UE" für Woche 12 (p = 0,777; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Übersicht der UE – schwere UE“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-57). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,255 [0,877; 1,797]; p = 0,213).

Nicht schwere UE

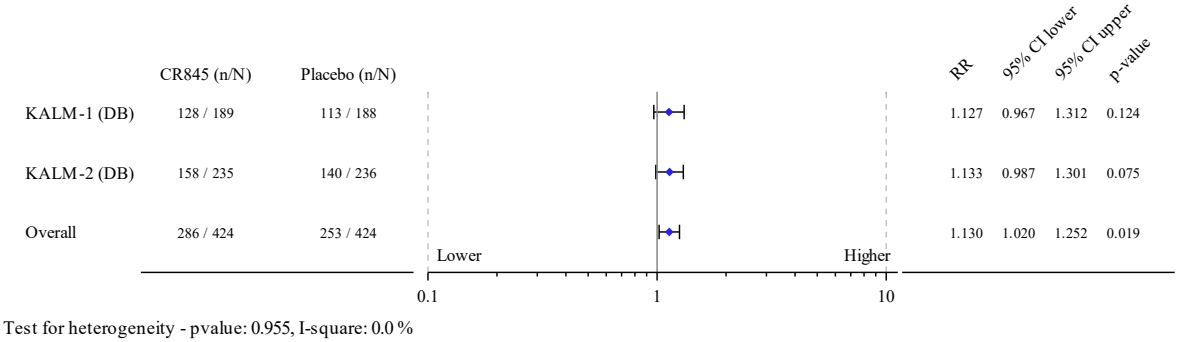
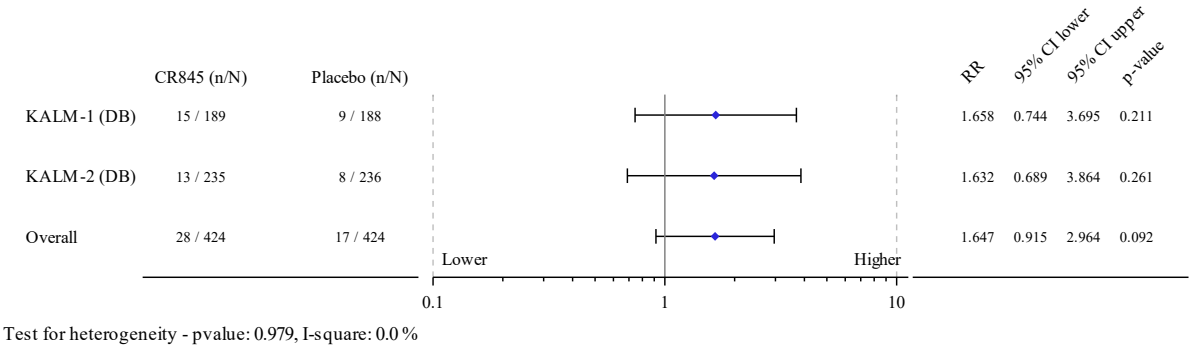


Abbildung 4-24: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „Nicht schweres UE“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AN_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Übersicht der UE – nicht schwere UE“ für Woche 12 (p = 0,955; I2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Übersicht der UE – nicht schwere UE“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-57). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zum Nachteil von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,130 [1,020; 1,252]; p = 0,019).

UE, die zum Therapieabbruch führten



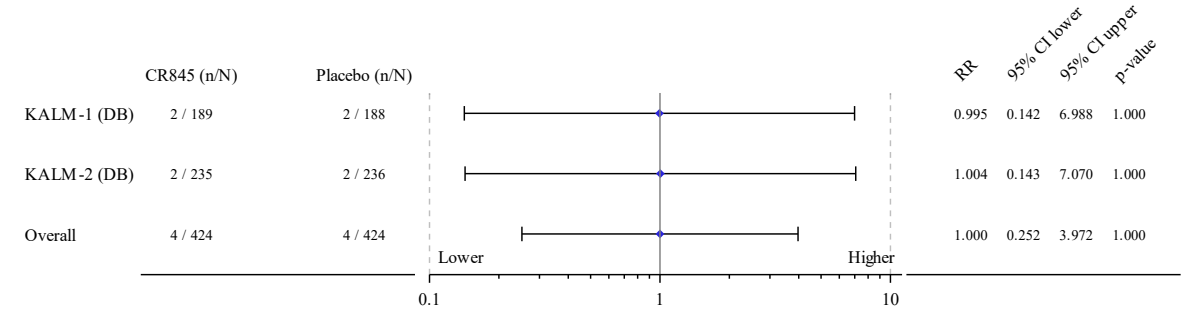
Test for heterogeneity - pvalue: 0.979, I-square: 0.0 %

Abbildung 4-25: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AT_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Übersicht der UE –UE, die zum Therapieabbruch führten" für Woche 12 ($p = 0{,}979$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE, die zum Therapieabbruch führten“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-57). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,647 [0,915; 2,964]; $p = 0{,}092$).

UE, die zum Tod führten



Test for heterogeneity - pvalue: 0.995, I-square: 0.0 %

Abbildung 4-26: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE, die zum Tod führten“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AD_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE, die zum Tod führten" für Woche 12 ($p = 0,995$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE, die zum Tod führten“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-57). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,000 [0,252; 3,972]; p = 1,000).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.4.1.2 Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Detaildarstellung der UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Jegliche UE

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

SOC PT Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	47 (24,9)	1,351 [0,829; 2,200]	1,264 [0,864; 1,849] 0,227	5,2 [-3,7; 14,1]
Placebo	188	37 (19,7)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	57 (24,3)	1,779 [1,119; 2,828]	1,590 [1,092; 2,316] 0,014	9,0 [1,4; 16,6]
Placebo	236	36 (15,3)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	104 (24,5)	1,563 [1,117; 2,185]	1,425 [1,091; 1,861] 0,009	7,3 [1,6; 13,0]
Placebo	424	73 (17,2)			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	27 (14,3)	1,400 [0,755; 2,595]	1,343 [0,781; 2,309] 0,284	3,6 [-3,5; 10,8]
Placebo	188	20 (10,6)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	35 (14,9)	1,413 [0,821; 2,433]	1,352 [0,841; 2,172] 0,211	3,9 [-2,6; 10,4]
Placebo	236	26 (11,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	62 (14,6)	1,407 [0,936; 2,116]	1,348 [0,943; 1,926] 0,100	3,8 [-0,9; 8,5]
Placebo	424	46 (10,8)			

SOC PT Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	43 (22,8)	1,090 [0,669; 1,774]	1,069 [0,731; 1,564] 0,730	1,5 [-7,4; 10,4]
Placebo	188	40 (21,3)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	48 (20,4)	1,186 [0,748; 1,879]	1,148 [0,791; 1,666] 0,469	2,6 [-4,9; 10,2]
Placebo	236	42 (17,8)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	91 (21,5)	1,140 [0,816; 1,592]	1,110 [0,850; 1,448] 0,443	2,1 [-3,5; 7,8]
Placebo	424	82 (19,3)			
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	13 (6,9)	0,389 [0,196; 0,772]	0,431 [0,232; 0,800] 0,006	-9,1 [-16,0; -2,2]
Placebo	188	30 (16,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	51 (21,7)	1,209 [0,770; 1,899]	1,164 [0,812; 1,669] 0,409	3,1 [-4,6; 10,7]
Placebo	236	44 (18,6)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	64 (15,1)	0,841 [0,583; 1,212]	0,865 [0,637; 1,175] 0,352	-2,4 [-7,6; 2,8]
Placebo	424	74 (17,5)			
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)[h]					
CR845	189	15 (7,9)	0,814 [0,397; 1,668]	0,829 [0,431; 1,595] 0,574	-1,6 [-7,9; 4,6]
Placebo	188	18 (9,6)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	22 (9,4)	0,912 [0,496; 1,677]	0,921 [0,531; 1,595] 0,768	-0,8 [-6,6; 5,0]
Placebo	236	24 (10,2)			

SOC PT Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	37 (8,7)	0,870 [0,547; 1,383]	0,881 [0,578; 1,342] 0,555	-1,2 [-5,3; 3,0]
Placebo	424	42 (9,9)			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	25 (13,2)	1,440 [0,757; 2,738]	1,382 [0,780; 2,446] 0,265	3,7 [-3,3; 10,6]
Placebo	188	18 (9,6)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	26 (11,1)	1,274 [0,695; 2,334]	1,243 [0,720; 2,146] 0,434	2,2 [-3,7; 8,0]
Placebo	236	21 (8,9)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	51 (12,0)	1,350 [0,869; 2,097]	1,308 [0,881; 1,940] 0,181	2,8 [-1,5; 7,2]
Placebo	424	39 (9,2)			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	34 (18,0)	1,655 [0,927; 2,954]	1,537 [0,935; 2,527] 0,087	6,3 [-1,4; 14,0]
Placebo	188	22 (11,7)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	46 (19,6)	1,446 [0,890; 2,350]	1,359 [0,906; 2,037] 0,136	5,2 [-2,0; 12,4]
Placebo	236	34 (14,4)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	80 (18,9)	1,528 [1,054; 2,216]	1,429 [1,044; 1,955] 0,025	5,7 [0,5; 10,8]
Placebo	424	56 (13,2)			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	30 (15,9)	1,424 [0,788; 2,572]	1,356 [0,813; 2,263] 0,241	4,2 [-3,3; 11,6]
Placebo	188	22 (11,7)			

SOC PT Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)[h]					
CR845	235	23 (9,8)	1,111 [0,597; 2,067]	1,100 [0,626; 1,932] 0,741	0,9 [-4,8; 6,6]
Placebo	236	21 (8,9)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	53 (12,5)	1,266 [0,826; 1,940]	1,233 [0,844; 1,801] 0,279	2,4 [-2,1; 6,9]
Placebo	424	43 (10,1)			
SOC: Gefäßerkrankungen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	19 (10,1)	1,389 [0,675; 2,859]	1,350 [0,698; 2,612] 0,371	2,6 [-3,6; 8,8]
Placebo	188	14 (7,4)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	25 (10,6)	0,884 [0,499; 1,567]	0,897 [0,539; 1,490] 0,674	-1,2 [-7,4; 4,9]
Placebo	236	28 (11,9)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	44 (10,4)	1,053 [0,674; 1,645]	1,048 [0,702; 1,564] 0,820	0,5 [-3,8; 4,8]
Placebo	424	42 (9,9)			

a: Anzahl Patienten im SAF-S.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.).
h: Die vorliegenden Daten wurden über das Kriterium „≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ erhoben und hier ergänzend mit dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse zu dieser Auswertung sind im Anhang 4-H dargestellt.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2A_SMS0, BT2A_SMS0, IT2A_SMS0

In Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm oder UE bei ≥ 10 Patienten dargestellt.

Für die meisten UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie in der IPD Meta-Analyse. UE nach SOC und PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsarmen werden im Folgenden beschrieben:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 24,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 19,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,264 [0,864; 1,849]; p = 0,227).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 24,3 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 15,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zuungunsten von Difelikefalin statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,590 [1,092; 2,316]; p = 0,014).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 24,5 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 17,2 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,425 [1,091; 1,861]; p = 0,009).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 6,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 16,0 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE innerhalb der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zugunsten von Difelikefalin statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,431 [0,232; 0,800]; p = 0,006).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 21,7 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 18,6 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE innerhalb der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,164 [0,812; 1,669]; p = 0,409).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 15,1 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 17,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE innerhalb der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,865 [0,637; 1,175]; p = 0,352).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 18,0 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 11,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE innerhalb der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,537 [0,935; 2,527]; p = 0,087).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 19,6 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 14,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE PT innerhalb der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,359 [0,906; 2,037]; p = 0,136).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 18,9 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 13,2 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein UE innerhalb der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zuungunsten von Difelikefalin statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,429 [1,044; 1,955]; p = 0,025).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

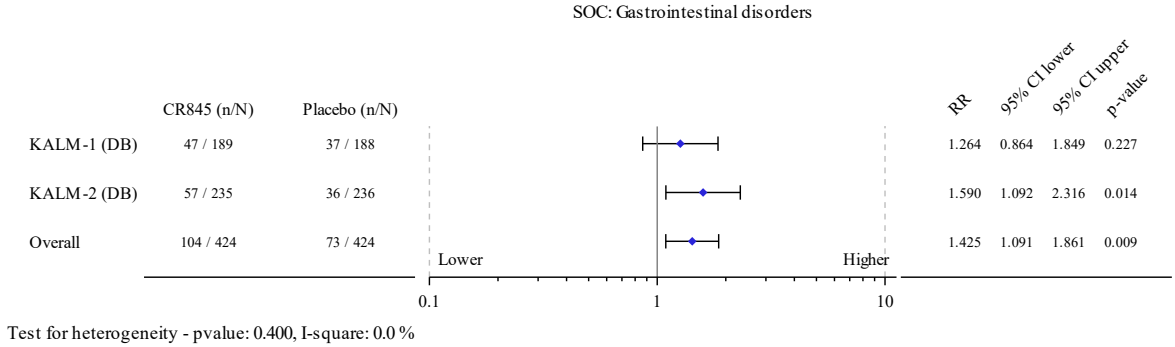


Abbildung 4-27: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Difelikefalin versus Placebo

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für Woche 12 (p = 0,400; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zum Nachteil von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,425 [1,091; 1,861]; p = 0,009).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

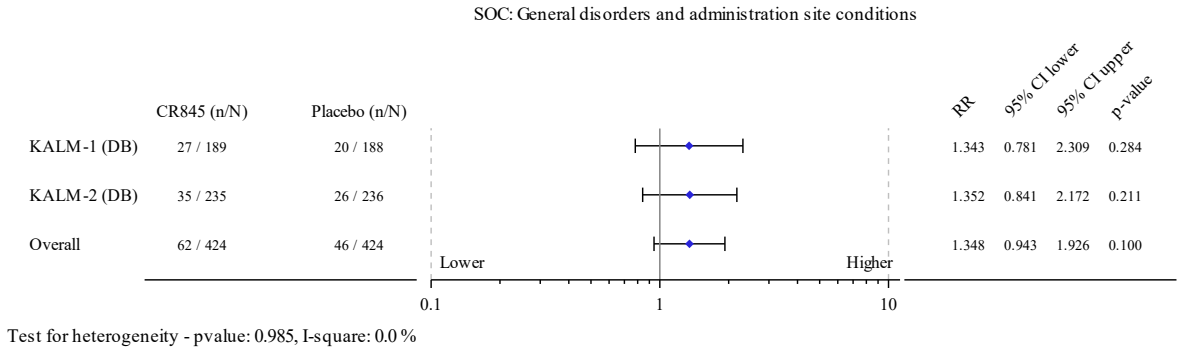


Abbildung 4-28: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für Woche 12 (p = 0,985; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,348 [0,943; 1,926]; p = 0,100).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

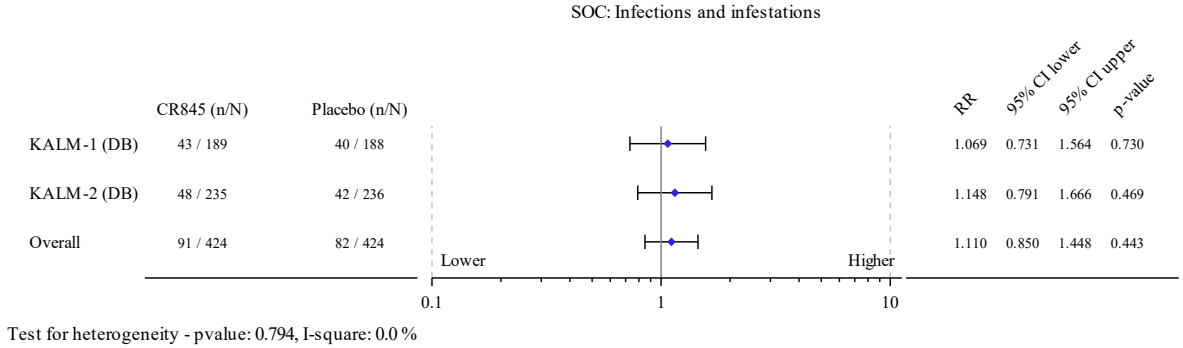


Abbildung 4-29: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für Woche 12 (p = 0,794; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,110 [0,850; 1,448]; p = 0,443).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

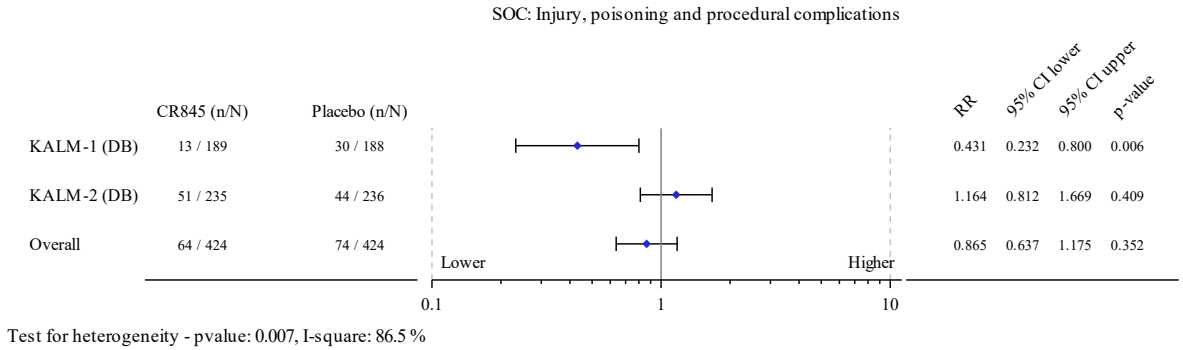


Abbildung 4-30: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestand (p = 0,007; I^2 = 86,5 %), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Im Rahmen der IPD Meta-Analyse traten keine UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen über dem Schwellenwert von 10 % auf.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

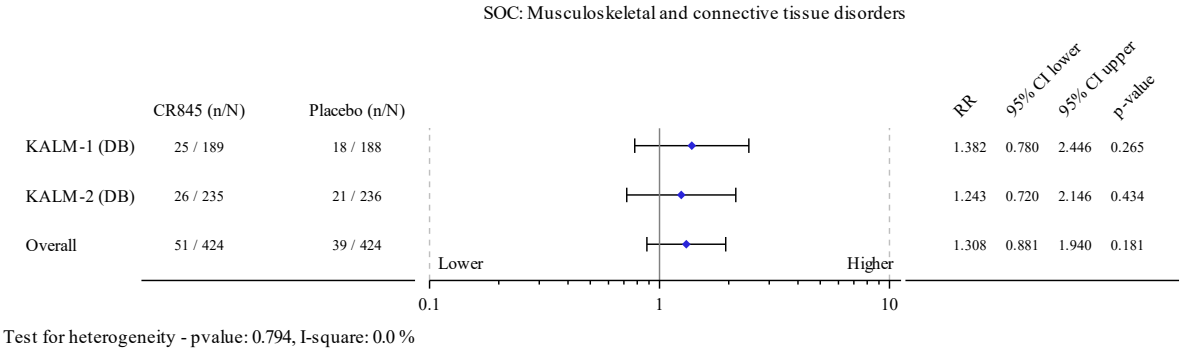


Abbildung 4-31: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für Woche 12 (p = 0,794; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,308 [0,881; 1,940]; p = 0,181).

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

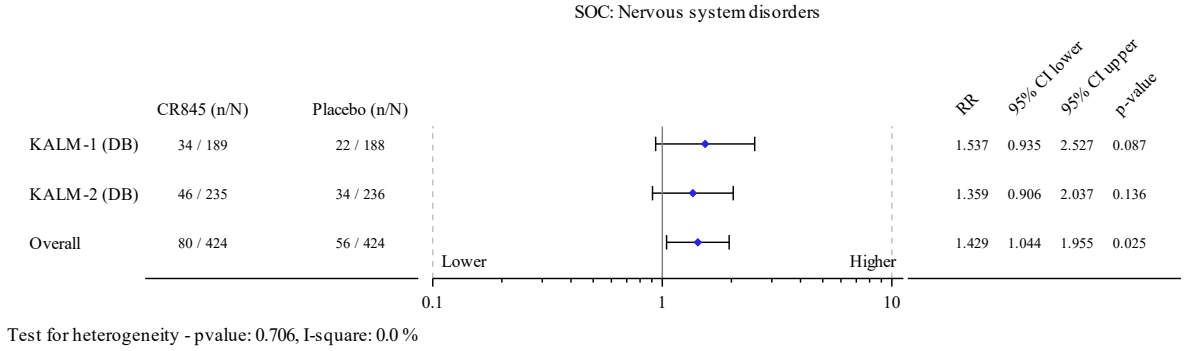


Abbildung 4-32: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen des Nervensystems“ für Woche 12 (p = 0,706; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen des Nervensystems“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zum Nachteil von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,429 [1,044; 1,955]; p = 0,025).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

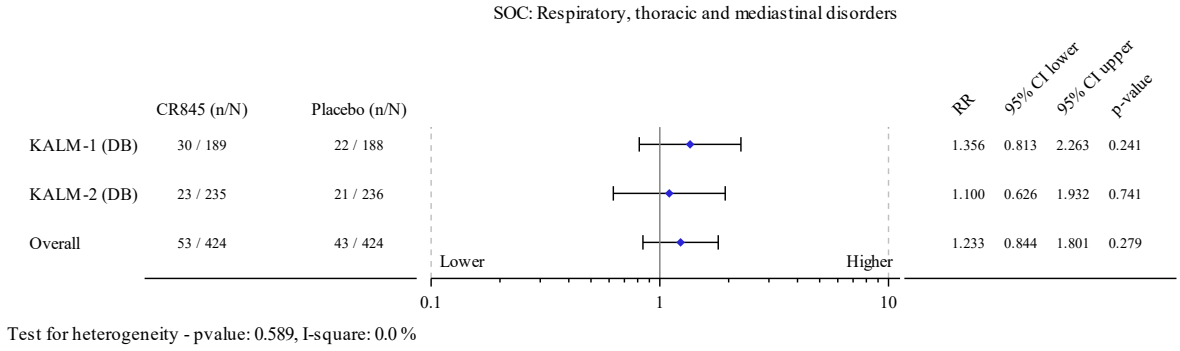


Abbildung 4-33: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ für Woche 12 (p = 0,589; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,233 [0,844; 1,801]]; p = 0,279).

Gefäßerkrankungen (SOC)

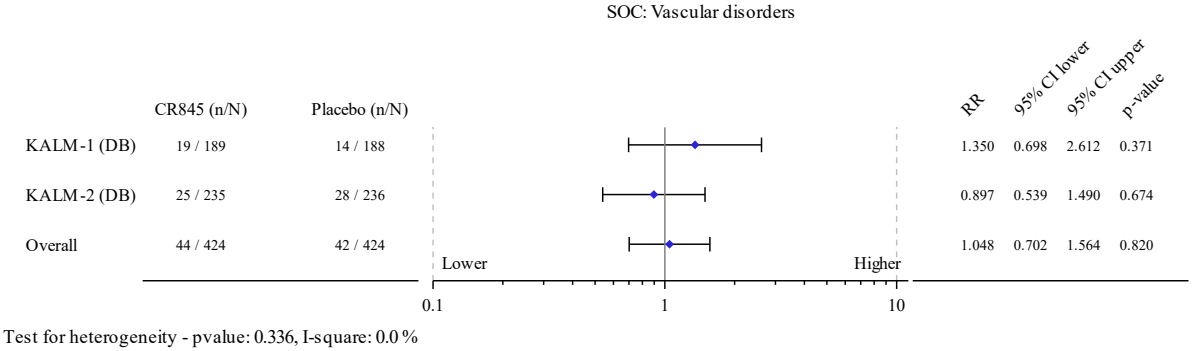


Abbildung 4-34: IPD Meta-Analyse für UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Gefäßerkrankungen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Gefäßerkrankungen“ für Woche 12 (p = 0,336; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Gefäßerkrankungen“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-58). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,048 [0,702; 1,564]; p = 0,820).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

SUE

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

SOC PT Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	15 (7,9)	0,994 [0,472; 2,096]	0,995 [0,501; 1,976] 0,988	-0,0 [-6,0; 6,0]
Placebo	188	15 (8,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	21 (8,9)	1,556 [0,771; 3,139]	1,506 [0,785; 2,890] 0,214	3,0 [-2,2; 8,2]
Placebo	236	14 (5,9)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	36 (8,5)	1,264 [0,760; 2,102]	1,241 [0,776; 1,987] 0,367	1,7 [-2,2; 5,5]
Placebo	424	29 (6,8)			
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	6 (3,2)	0,481 [0,177; 1,309]	0,497 [0,191; 1,298] 0,145	-3,2 [-8,0; 1,6]
Placebo	188	12 (6,4)			
KALM-2 (DB)					
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
IPD Meta-Analyse[g]					
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	10 (5,3)	1,445 [0,538; 3,879]	1,421 [0,553; 3,654] 0,464	1,6 [-3,1; 6,3]
Placebo	188	7 (3,7)			

SOC PT Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)					
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
IPD Meta-Analyse[g]					
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
SOC: Herzerkrankungen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
KALM-2 (DB)					
CR845	235	12 (5,1)	2,486 [0,862; 7,171]	2,410 [0,863; 6,734] 0,083	3,0 [-0,8; 6,8]
Placebo	236	5 (2,1)			
IPD Meta-Analyse[g]					
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
SOC: Gefäßerkrankungen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
KALM-2 (DB)					
CR845	235	6 (2,6)	0,449 [0,168; 1,203]	0,464 [0,179; 1,199] 0,103	-3,0 [-6,9; 1,0]
Placebo	236	13 (5,5)			
IPD Meta-Analyse[g]					
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					

SOC PT Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Kriterien zur Darstellung nach SOC und PT wurden für die Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie für die IPD Meta-Analyse separat angewendet. a: Anzahl Patienten im SAF-S. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet. f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt. g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.). Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2AS_SMS0, BT2AS_SMS0, IT2AS_SMS0					

In Tabelle 4-59 sind die Ergebnisse für SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm dargestellt.

Für die keines der SUE nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie in der IPD Meta-Analyse.

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

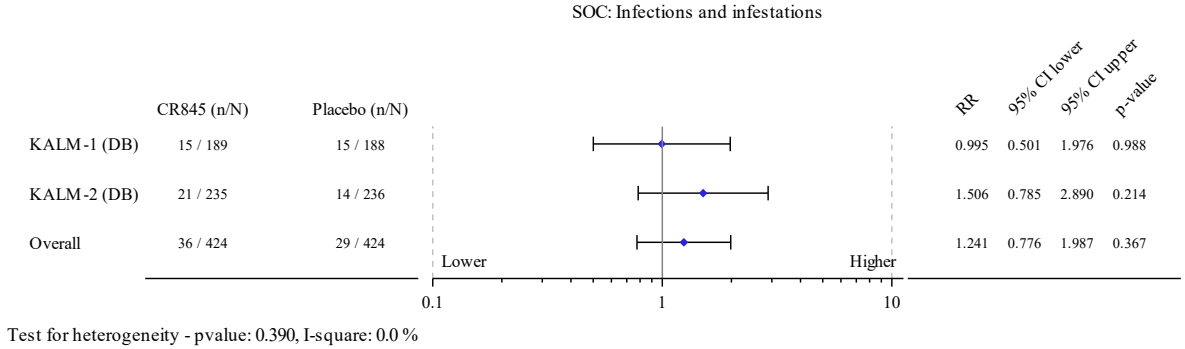


Abbildung 4-35: IPD Meta-Analyse für SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AS_SMVR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für Woche 12 (p = 0,390; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm – Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-59). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,241 [0,776; 1,987]; p = 0,367).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

Schwere UE

Es sind weder in einer der beiden Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) noch in der IPD Meta-Analyse schwere UE über dem Schwellenwert von 5 % aufgetreten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Rahmen der IPD Meta-Analyse traten keine schweren UE nach SOC und PT über dem Schwellenwert von 5 % auf.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
CR845 N[a] = 189	**Placebo** N[a] = 188	**CR845** N[a] = 235	**Placebo** N[a] = 236	**CR845** N[a] = 424	**Placebo** N[a] = 424
n[b] (%) für Woche 12					
SOC: Herzerkrankungen					
Jegliche PT					
0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,4)	2 (0,5)	2 (0,5)
PT: Vorhofflimmern					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Atrioventrikulärer Block komplett					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Bradykardie					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Herzstillstand					
0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,5)
PT: Kardiopulmonales Versagen					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Jegliche PT					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Hypakusis					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Vertigo					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jegliche PT					
2 (1,1)	1 (0,5)	4 (1,7)	1 (0,4)	6 (1,4)	2 (0,5)
PT: Obstipation					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Diarrhö					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Gastrointestinalblutung					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
CR845 N[a] = 189	**Placebo** N[a] = 188	**CR845** N[a] = 235	**Placebo** N[a] = 236	**CR845** N[a] = 424	**Placebo** N[a] = 424
n[b] (%) für Woche 12					
PT: Übelkeit					
1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
PT: Obstruktion des Magens					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Dünndarmobstruktion					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jegliche PT					
0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (0,8)	2 (0,5)	3 (0,7)
PT: Asthenie					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Brustkorbschmerz					
0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Ermüdung					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Gangstörung					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche PT					
3 (1,6)	6 (3,2)	2 (0,9)	1 (0,4)	5 (1,2)	7 (1,7)
PT: Appendizitis					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Infektion an der arteriovenösen Implantatstelle					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Zellulitis					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Infektiöse Mononukleose					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Infektion lokalisiert					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
CR845 N[a] = 189	**Placebo** N[a] = 188	**CR845** N[a] = 235	**Placebo** N[a] = 236	**CR845** N[a] = 424	**Placebo** N[a] = 424
n[b] (%) für Woche 12					
PT: Osteomyelitis					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Pneumonie					
0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)
PT: Sepsis					
1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Septischer Schock					
0 (0,0)	3 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,7)
PT: Sepsis durch Staphylokokken					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Harnwegsinfektion					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Jegliche PT					
0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)
PT: Komplikation einer Nierentransplantation					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
SOC: Untersuchungen					
Jegliche PT					
0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)
PT: Hämoglobin erniedrigt					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Troponin erhöht					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Jegliche PT					
0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	3 (0,7)
PT: Appetit vermindert					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Überwässerung					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)

KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
CR845 N[a] = 189	**Placebo** N[a] = 188	**CR845** N[a] = 235	**Placebo** N[a] = 236	**CR845** N[a] = 424	**Placebo** N[a] = 424
n[b] (%) für Woche 12					
PT: Hyperglykämie					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Hyperkaliämie					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Hyponatriämie					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Jegliche PT					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Schmerz in einer Extremität					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Jegliche PT					
5 (2,6)	0 (0,0)	2 (0,9)	1 (0,4)	7 (1,7)	1 (0,2)
PT: Apoplektischer Insult					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Schwindelgefühl					
3 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (0,9)	1 (0,2)
PT: Kopfschmerzen					
1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
PT: Parästhesie					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Tremor					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen					
Jegliche PT					
3 (1,6)	1 (0,5)	3 (1,3)	1 (0,4)	6 (1,4)	2 (0,5)
PT: Angst					
0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
PT: Verwirrtheitszustand					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Wahnstörung, unbestimmter Typ					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
CR845 N[a] = 189	**Placebo** N[a] = 188	**CR845** N[a] = 235	**Placebo** N[a] = 236	**CR845** N[a] = 424	**Placebo** N[a] = 424
n[b] (%) für Woche 12					
PT: Frustrationstoleranz erniedrigt					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Ungeduld					
0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Schlaflosigkeit					
0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
PT: Gemütszustand verändert					
1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (0,2)
PT: Psychose					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche PT					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Akute respiratorische Insuffizienz					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
PT: Hypoxie					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Jegliche PT					
1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (0,2)
PT: Ausschlag makulo-papulös					
0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Brennendes Gefühl auf der Haut					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
PT: Hautulkus					
0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
SOC: Gefäßerkrankungen					
Jegliche PT					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
PT: Hypotonie					
1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)

KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
CR845 N[a] = 189	**Placebo** N[a] = 188	**CR845** N[a] = 235	**Placebo** N[a] = 236	**CR845** N[a] = 424	**Placebo** N[a] = 424
n[b] (%) für Woche 12					

a: Anzahl Patienten im SAF-S.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2AT_SMSD, BT2AT_SMSD, IT2AT_SMSD

In Tabelle 4-60 sind die UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv pro Behandlungsarm dargestellt. Es traten keine UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit > 5 % in den Behandlungsarmen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie in der IPD Meta-Analyse auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da die Darstellung der UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten, nur deskriptiv erfolgt, wird auf die grafische Darstellung der Ergebnisse im Rahmen der IPD Meta-Analyse als Forest Plots verzichtet.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.1.4.1.3 UE von besonderem Interesse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Gangstörung (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	2 (1,1)	0,995 [0,139; 7,136]	0,995 [0,142; 6,988] 1,000	-0,0 [-2,6; 2,6]
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	8 (3,4)	4,123 [0,866; 19,626]	4,017 [0,862; 18,718] 0,062	2,6 [-0,5; 5,6]
Placebo	236	2 (0,8)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	10 (2,4)	2,536 [0,789; 8,151]	2,500 [0,790; 7,909] 0,106	1,4 [-0,5; 3,4]
Placebo	424	4 (0,9)			
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	7 (3,7)	0,765 [0,279; 2,098]	0,774 [0,294; 2,035] 0,602	-1,1 [-5,7; 3,5]
Placebo	188	9 (4,8)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	23 (9,8)	1,720 [0,862; 3,432]	1,650 [0,871; 3,127] 0,120	3,9 [-1,4; 9,1]
Placebo	236	14 (5,9)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	30 (7,1)	1,328 [0,758; 2,326]	1,304 [0,771; 2,208] 0,321	1,7 [-1,8; 5,1]
Placebo	424	23 (5,4)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Schwindelgefühl (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	14 (7,4)	7,440 [1,667; 33,207]	6,963 [1,605; 30,216] 0,002	6,3 [1,8; 10,9]
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	13 (5,5)	1,005 [0,455; 2,215]	1,004 [0,476; 2,120] 0,991	0,0 [-4,5; 4,6]
Placebo	236	13 (5,5)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	27 (6,4)	1,854 [0,972; 3,538]	1,800 [0,972; 3,335] 0,058	2,8 [-0,3; 6,0]
Placebo	424	15 (3,5)			
Synkope (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	1 (0,5)	0,995 [0,062; 16,020]	0,995 [0,063; 15,786] 1,000	-0,0 [-2,0; 2,0]
Placebo	188	1 (0,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	4 (1,7)	1,345 [0,298; 6,076]	1,339 [0,303; 5,918] 0,724	0,4 [-2,2; 3,0]
Placebo	236	3 (1,3)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	5 (1,2)	1,253 [0,334; 4,699]	1,250 [0,338; 4,623] 1,000	0,2 [-1,4; 1,9]
Placebo	424	4 (0,9)			
Somnolenz (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	6 (3,2)	1,508 [0,419; 5,433]	1,492 [0,428; 5,202] 0,751	1,0 [-2,7; 4,8]
Placebo	188	4 (2,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	12 (5,1)	2,486 [0,862; 7,171]	2,410 [0,863; 6,734] 0,083	3,0 [-0,8; 6,8]
Placebo	236	5 (2,1)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	18 (4,2)	2,044 [0,908; 4,604]	2,000 [0,909; 4,401] 0,079	2,1 [-0,5; 4,7]
Placebo	424	9 (2,1)			
Krampfanfall (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	1 (0,5)	0,995 [0,062; 16,020]	0,995 [0,063; 15,786] 1,000	-0,0 [-2,0; 2,0]
Placebo	188	1 (0,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	1,000 [0,062; 16,040]	1,000 [0,063; 15,935] 1,000	0,0 [-0,9; 0,9]
Placebo	424	1 (0,2)			
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	7 (3,7)	0,995 [0,342; 2,893]	0,995 [0,356; 2,781] 0,992	-0,0 [-4,4; 4,3]
Placebo	188	7 (3,7)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	10 (4,3)	2,053 [0,691; 6,102]	2,009 [0,697; 5,787] 0,187	2,1 [-1,5; 5,7]
Placebo	236	5 (2,1)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	17 (4,0)	1,434 [0,676; 3,041]	1,417 [0,685; 2,930] 0,345	1,2 [-1,5; 3,9]
Placebo	424	12 (2,8)			
Stimmungs- und Verhaltensänderung (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	4 (2,1)	2,011 [0,364; 11,113]	1,989 [0,369; 10,731] 0,685	1,1 [-2,0; 4,1]
Placebo	188	2 (1,1)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)					
CR845	235	4 (1,7)	1,345 [0,298; 6,076]	1,339 [0,303; 5,918] 0,724	0,4 [-2,2; 3,0]
Placebo	236	3 (1,3)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	8 (1,9)	1,612 [0,523; 4,967]	1,600 [0,528; 4,851] 0,402	0,7 [-1,2; 2,6]
Placebo	424	5 (1,2)			
Gefühl anomal (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	5 (2,6)	0,703 [0,219; 2,254]	0,711 [0,230; 2,199] 0,552	-1,1 [-5,2; 3,0]
Placebo	188	7 (3,7)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	11 (4,7)	1,882 [0,685; 5,177]	1,841 [0,692; 4,897] 0,214	2,1 [-1,7; 5,9]
Placebo	236	6 (2,5)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	16 (3,8)	1,240 [0,589; 2,610]	1,231 [0,599; 2,527] 0,571	0,7 [-2,0; 3,4]
Placebo	424	13 (3,1)			
Tachykardie und Palpitationen (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	2 (1,1)	0,660 [0,109; 3,993]	0,663 [0,112; 3,924] 0,685	-0,5 [-3,4; 2,3]
Placebo	188	3 (1,6)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	5 (2,1)	0,711 [0,222; 2,273]	0,717 [0,231; 2,228] 0,564	-0,8 [-4,1; 2,4]
Placebo	236	7 (3,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	7 (1,7)	0,695 [0,262; 1,843]	0,700 [0,269; 1,822] 0,463	-0,7 [-2,8; 1,4]
Placebo	424	10 (2,4)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
a: Anzahl Patienten im SAF-S. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet. f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt. g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.). Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2AEG_SMI0, BT2AEG_SMI0, IT2AEG_SMI0, AT2AEF_SMI0, BT2AEF_SMI0, IT2AEF_SMI0, AT2AEV_SMI0, BT2AEV_SMI0, IT2AEV_SMI0, AT2AEY_SMI0, BT2AEY_SMI0, IT2AEY_SMI0, AT2AEO_SMI0, BT2AEO_SMI0, IT2AEO_SMI0, AT2AEK_SMI0, BT2AEK_SMI0, IT2AEK_SMI0, AT2AEM_SMI0, BT2AEM_SMI0, IT2AEM_SMI0, AT2AEE_SMI0, BT2AEE_SMI0, IT2AEE_SMI0, AT2AEU_SMI0, BT2AEU_SMI0, IT2AEU_SMI0, AT2AER_SMI0, BT2AER_SMI0, IT2AER_SMI0					

In Tabelle 4-61 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) dargestellt.

Für die meisten UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie in der IPD Meta-Analyse: Gangstörungen, Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen, Synkope, Somnolenz, Krampfanfall, Gemüts- und kognitiver Zustand verändert, Stimmungs- und Verhaltensänderung, Gefühl anomal sowie Tachykardie und Palpitationen.

Schwindelgefühl (Gesamtrate)

In der Studie KALM-1 (DB) trat bei 7,4 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 1,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein Schwindelgefühl auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war zuungunsten von Difelikefalin statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 6,963 [1,605; 30,216]; p = 0,002).

In der Studie KALM-2 (DB) trat bei 5,5 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 5,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein Schwindelgefühl auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,004 [0,476; 2,120]; p = 0,991).

In der IPD Meta-Analyse trat bei 6,4 % der Patienten im Difelikefalin-Behandlungsarm und bei 3,5 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm ein Schwindelgefühl auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,800 [0,972; 3,335]; p = 0,058).

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gangstörung (Gesamtrate)

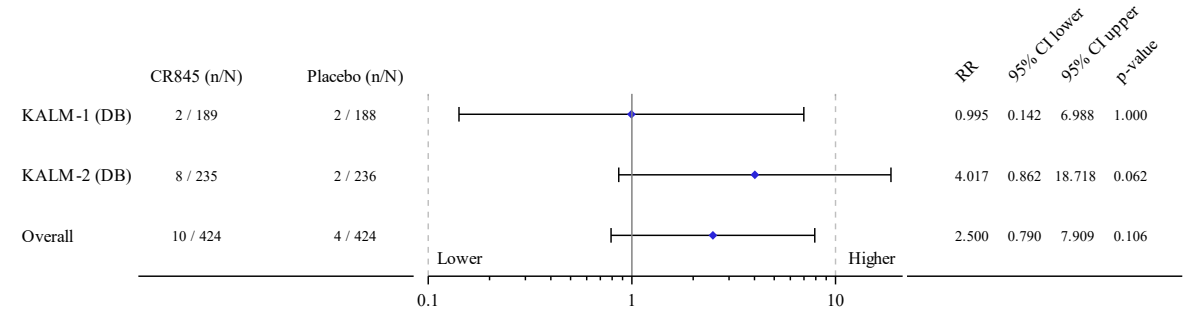


Abbildung 4-36: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gangstörung (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEG_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gangstörung (Gesamtrate)“ für Woche 12 ($p = 0{,}271$; $I^2 = 17{,}6$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gangstörung (Gesamtrate)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,500 [0,790; 7,909]; p = 0, 106).

Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (Gesamtrate)

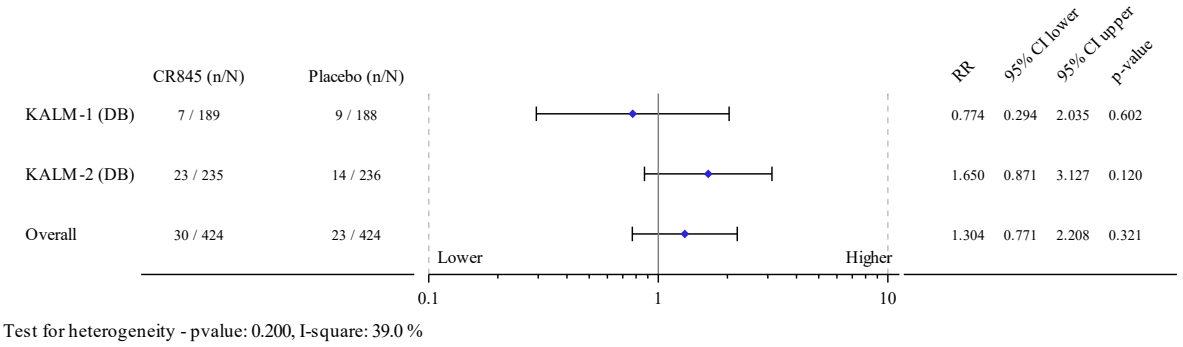


Abbildung 4-37: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEF_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (Gesamtrate)“ für Woche 12 ($p = 0{,}200$; $I^2 = 39{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (Gesamtrate)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,304 [0,771; 2,208]; $p = 0{,}321$).

Schwindelgefühl (Gesamtrate)

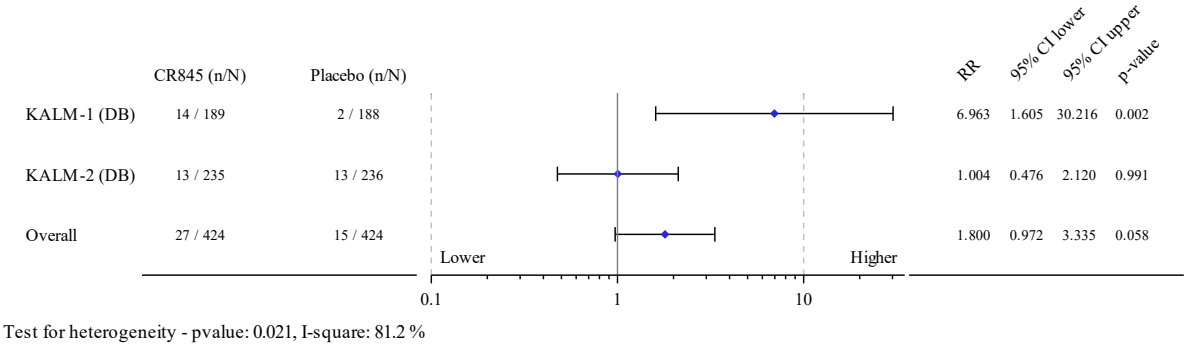


Abbildung 4-38: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schwindelgefühl (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEV_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Schwindelgefühl (Gesamtrate)“ ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestand ($p = 0,021$; $I^2 = 81,2$ %), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

Synkope (Gesamtrate)

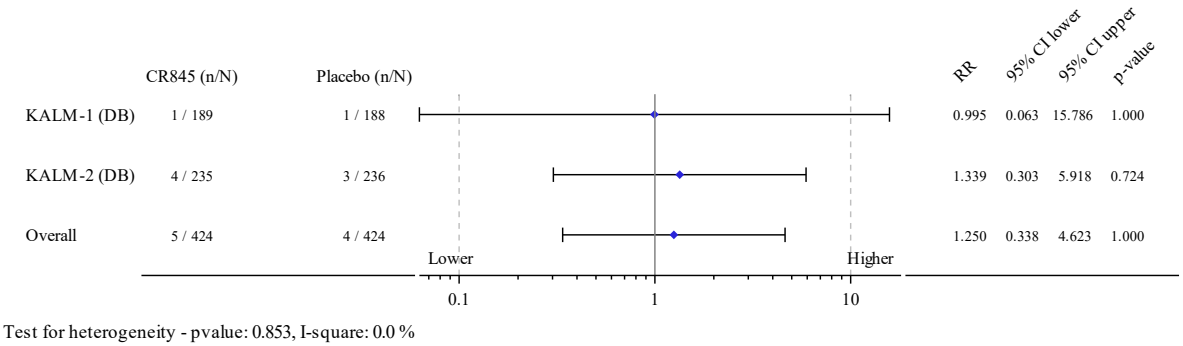


Abbildung 4-39: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Synkope (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEY_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Synkope (Gesamtrate)“ für Woche 12 ($p = 0,853$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Synkope (Gesamtrate)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,250 [0,338; 4,623]; $p = 1,000$).

Somnolenz (Gesamtrate)

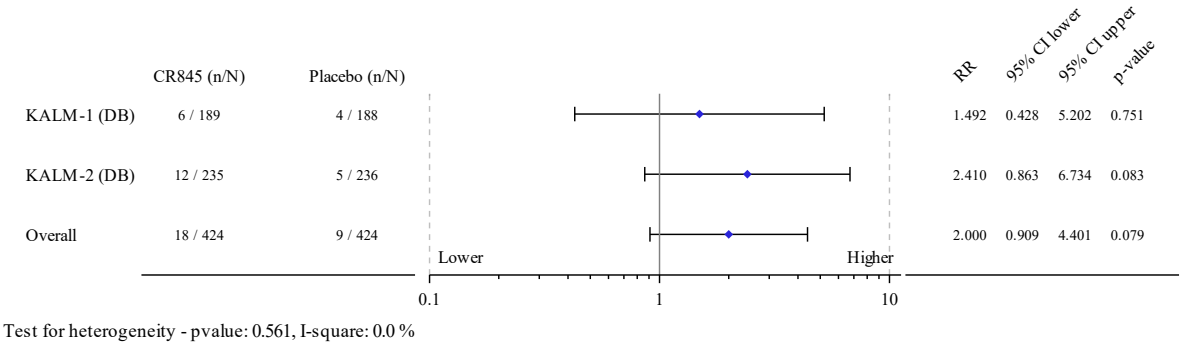


Abbildung 4-40: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Somnolenz (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEO_SMFR0

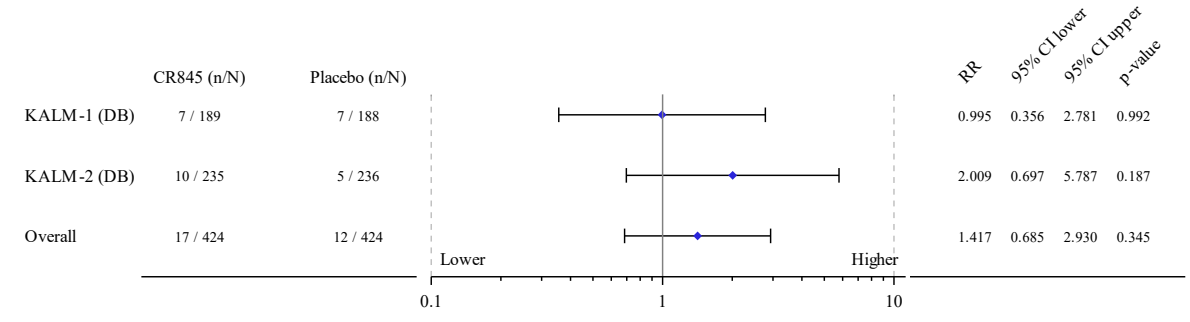
Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Somnolenz (Gesamtrate)“ für Woche 12 ($p = 0{,}561$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Somnolenz (Gesamtrate)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 2,000 [0,909; 4,401]; $p = 0{,}079$).

Krampfanfall (Gesamtrate)

UE von besonderem Interesse der CMQ Krampfanfall traten ausschließlich in der Studie KALM-1 auf.

Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (Gesamtrate)



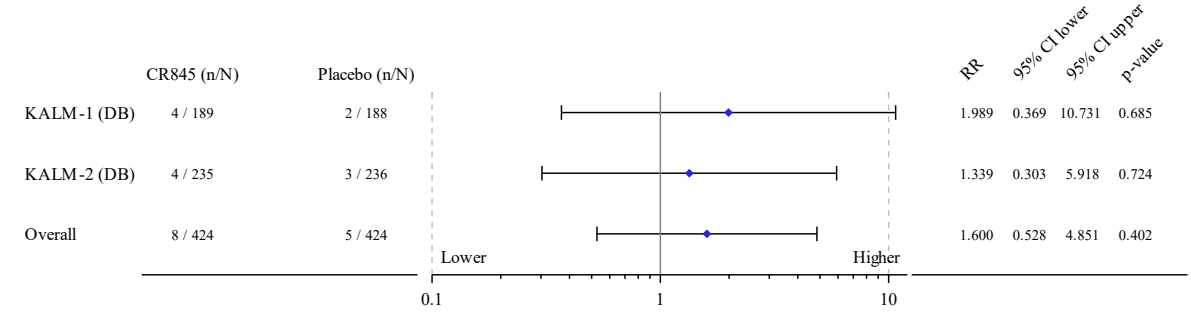
Test for heterogeneity - pvalue: 0.351, I-square: 0.0 %

Abbildung 4-41: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEM_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (Gesamtrate)“ für Woche 12 ($p = 0{,}351$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (Gesamtrate)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,417 [0,685; 2,930]; $p = 0{,}345$).

Stimmungs- und Verhaltensänderung (Gesamtrate)



Test for heterogeneity - pvalue: 0.730, I-square: 0.0 %

Abbildung 4-42: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Stimmungs- und Verhaltensänderung (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEE_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Stimmungs- und Verhaltensänderung (Gesamtrate)“ für Woche 12 ($p = 0{,}730$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Stimmungs- und Verhaltensänderung (Gesamtrate)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,600 [0,528; 4,851]; $p = 0{,}402$).

Gefühl anomal (Gesamtrate)

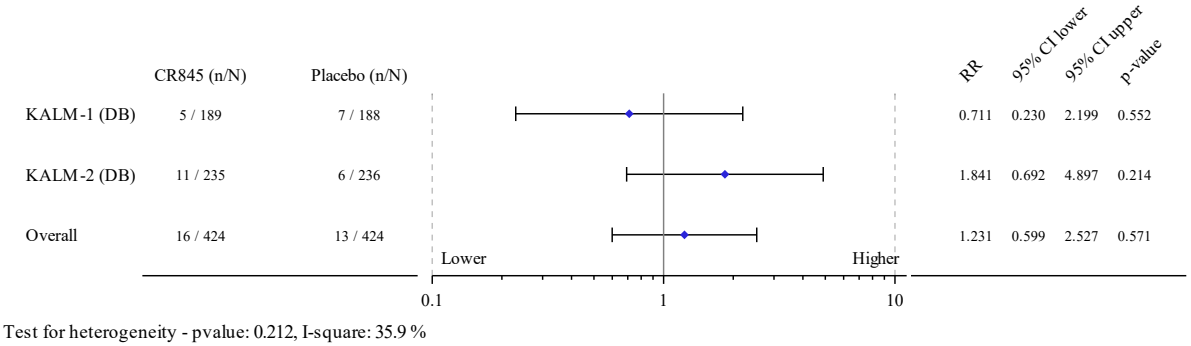
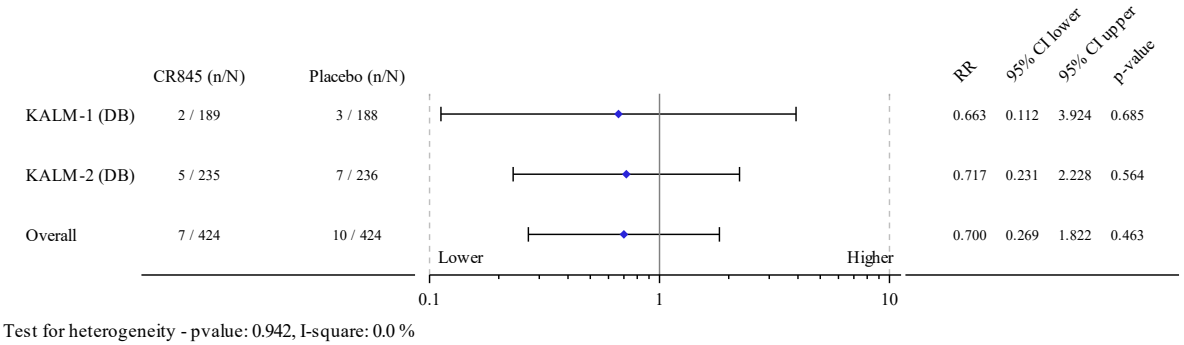


Abbildung 4-43: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gefühl anomal (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEU_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gefühl anomal (Gesamtrate)“ für Woche 12 ($p = 0{,}212$; $I^2 = 35{,}9$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gefühl anomal (Gesamtrate)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,231 [0,599; 2,527]; $p = 0{,}571$).

Tachykardie und Palpitationen (Gesamtrate)



Test for heterogeneity - pvalue: 0.942, I-square: 0.0 %

Abbildung 4-44: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Tachykardie und Palpitationen (Gesamtrate)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AER_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Tachykardie und Palpitationen (Gesamtrate)“ für Woche 12 ($p = 0{,}942$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Tachykardie und Palpitationen (Gesamtrate)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-61). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,700 [0,269; 1,822]; $p = 0{,}463$).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

UE von besonderem Interesse (schwer)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Gangstörung (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	424	0 (0,0)			
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	1 (0,5)	3,000 [0,121; 74,112]	2,984 [0,122; 72,792] 1,000	0,5 [-1,0; 2,1]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	1 (0,4)	0,248 [0,027; 2,234]	0,251 [0,028; 2,230] 0,372	-1,3 [-3,5; 1,0]
Placebo	236	4 (1,7)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	2 (0,5)	0,498 [0,091; 2,731]	0,500 [0,092; 2,715] 0,686	-0,5 [-1,8; 0,9]
Placebo	424	4 (0,9)			
Schwindelgefühl (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	1 (0,4)	3,026 [0,123; 74,650]	3,013 [0,123; 73,580] 0,499	0,4 [-0,8; 1,7]
Placebo	236	0 (0,0)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	3,007 [0,122; 74,025]	3,000 [0,123; 73,435] 1,000	0,2 [-0,5; 0,9]
Placebo	424	0 (0,0)			
Synkope (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	0,333 [0,014; 8,224]	0,335 [0,014; 8,176] 1,000	-0,4 [-1,7; 0,8]
Placebo	236	1 (0,4)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	0 (0,0)	0,333 [0,014; 8,186]	0,333 [0,014; 8,159] 1,000	-0,2 [-0,9; 0,5]
Placebo	424	1 (0,2)			
Somnolenz (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	1 (0,4)	3,026 [0,123; 74,650]	3,013 [0,123; 73,580] 0,499	0,4 [-0,8; 1,7]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	3,007 [0,122; 74,025]	3,000 [0,123; 73,435] 1,000	0,2 [-0,5; 0,9]
Placebo	424	0 (0,0)			
Krampfanfall (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	1 (0,5)	3,000 [0,121; 74,112]	2,984 [0,122; 72,792] 1,000	0,5 [-1,0; 2,1]
Placebo	188	0 (0,0)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	3,007 [0,122; 74,025]	3,000 [0,123; 73,435] 1,000	0,2 [-0,5; 0,9]
Placebo	424	0 (0,0)			
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	2 (1,1)	2,000 [0,180; 22,246]	1,989 [0,182; 21,754] 1,000	0,5 [-1,8; 2,8]
Placebo	188	1 (0,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	2 (0,9)	5,064 [0,242; 106,054]	5,021 [0,242; 104,030] 0,248	0,9 [-0,7; 2,5]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	4 (0,9)	4,029 [0,448; 36,193]	4,000 [0,449; 35,640] 0,374	0,7 [-0,6; 2,0]
Placebo	424	1 (0,2)			
Stimmungs- und Verhaltensänderung (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	424	0 (0,0)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Gefühl anomal (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	1 (0,4)	3,026 [0,123; 74,650]	3,013 [0,123; 73,580] 0,499	0,4 [-0,8; 1,7]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	3,007 [0,122; 74,025]	3,000 [0,123; 73,435] 1,000	0,2 [-0,5; 0,9]
Placebo	424	0 (0,0)			
Tachykardie und Palpitationen (schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	424	0 (0,0)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
a: Anzahl Patienten im SAF-S. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet. f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt. g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.). Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2AEGC_SMI0, BT2AEGC_SMI0, IT2AEGC_SMI0, AT2AEFC_SMI0, BT2AEFC_SMI0, IT2AEFC_SMI0, AT2AEVC_SMI0, BT2AEVC_SMI0, IT2AEVC_SMI0, AT2AEYC_SMI0, BT2AEYC_SMI0, IT2AEYC_SMI0, AT2AEOC_SMI0, BT2AEOC_SMI0, IT2AEOC_SMI0, AT2AEKC_SMI0, BT2AEKC_SMI0, IT2AEKC_SMI0, AT2AEMC_SMI0, BT2AEMC_SMI0, IT2AEMC_SMI0, AT2AEEC_SMI0, BT2AEEC_SMI0, IT2AEEC_SMI0, AT2AEUC_SMI0, BT2AEUC_SMI0, IT2AEUC_SMI0, AT2AERC_SMI0, BT2AERC_SMI0, IT2AERC_SMI0.					

In Tabelle 4-62 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (schwer) dargestellt.

Für alle schweren UE von besonderem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie der IPD Meta-Analyse: Gangstörungen, Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen, Schwindelgefühl, Synkope, Somnolenz, Krampfanfall, Gemüts- und kognitiver Zustand verändert, Stimmungs- und Verhaltensänderung, Gefühl anomal sowie Tachykardie und Palpitationen.

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gangstörung (schwer)

Im Rahmen der IPD Meta-Analyse traten keine schweren UE von besonderem Interesse der CMQ Gangstörung auf.

Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwer)

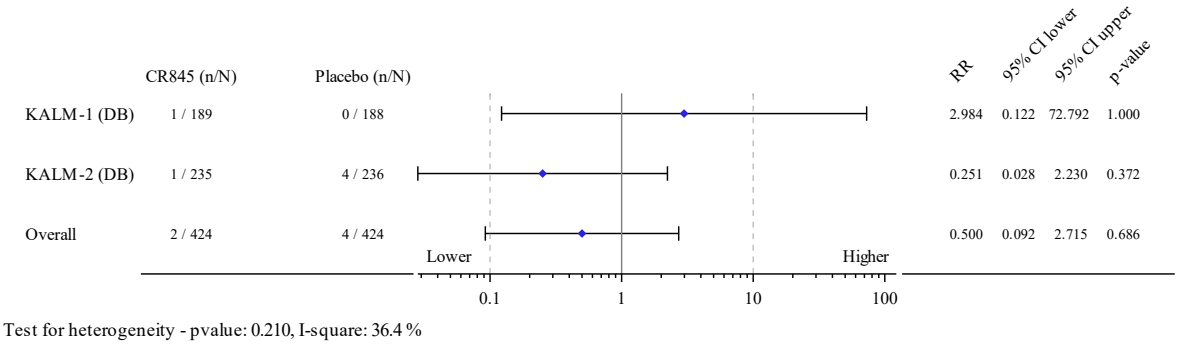


Abbildung 4-45: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwer) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEFC_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwer)“ für Woche 12 ($p = 0{,}210$; $I^2 = 36{,}4\ \%$) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwer)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-62). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,500 [0,092; 2,715]; p = 0,686).

Schwindelgefühl (schwer)

Schwere UE von besonderem Interesse der CMQ Schwindelgefühl traten ausschließlich in der Studie KALM-2 (DB) auf.

Synkope (schwer)

Schwere UE von besonderem Interesse der CMQ Synkope traten ausschließlich in der Studie KALM-2 (DB) auf.

Somnolenz (schwer)

Schwere UE von besonderem Interesse der CMQ Somnolenz traten ausschließlich in der Studie KALM-2 (DB) auf.

Krampfanfall (schwer)

Schwere UE von besonderem Interesse der CMQ Krampfanfall traten ausschließlich in der Studie KALM-1 (DB) auf.

Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwer)

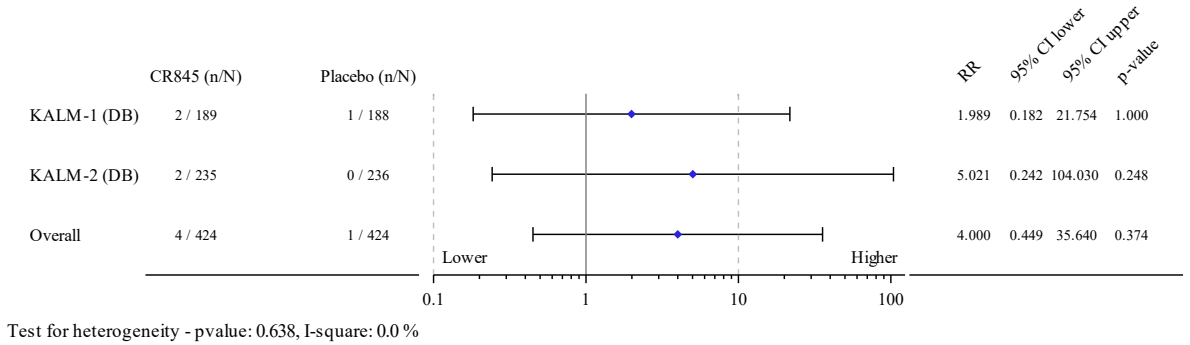


Abbildung 4-46: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwer) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEMC_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwer)“ für Woche 12 ($p = 0{,}638$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwer)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-62). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 4,000 [0,449; 35,640]; $p = 0{,}374$).

Stimmungs- und Verhaltensänderung (schwer)

Im Rahmen der IPD Meta-Analyse traten keine schweren UE von besonderem Interesse der CMQ Stimmungs- und Verhaltensänderung auf.

Gefühl anomal (schwer)

Schwere UE von besonderem Interesse der CMQ Gefühl anomal traten ausschließlich in der Studie KALM-2 (DB) auf.

Tachykardie und Palpitationen (schwer)

Im Rahmen der IPD Meta-Analyse traten keine schweren UE von besonderem Interesse der CMQ Tachykardie und Palpitationen auf.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Gangstörung (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	1 (0,5)	3,000 [0,121; 74,112]	2,984 [0,122; 72,792] 1,000	0,5 [-1,0; 2,1]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	3,007 [0,122; 74,025]	3,000 [0,123; 73,435] 1,000	0,2 [-0,5; 0,9]
Placebo	424	0 (0,0)			
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	1 (0,5)	0,995 [0,062; 16,020]	0,995 [0,063; 15,786] 1,000	-0,0 [-2,0; 2,0]
Placebo	188	1 (0,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	3 (1,3)	1,004 [0,201; 5,027]	1,004 [0,205; 4,925] 1,000	0,0 [-2,4; 2,5]
Placebo	236	3 (1,3)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	4 (0,9)	1,000 [0,248; 4,025]	1,000 [0,252; 3,972] 1,000	0,0 [-1,5; 1,5]
Placebo	424	4 (0,9)			
Schwindelgefühl (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	1 (0,4)	3,026 [0,123; 74,650]	3,013 [0,123; 73,580] 0,499	0,4 [-0,8; 1,7]
Placebo	236	0 (0,0)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	3,007 [0,122; 74,025]	3,000 [0,123; 73,435] 1,000	0,2 [-0,5; 0,9]
Placebo	424	0 (0,0)			
Synkope (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	1 (0,4)	1,004 [0,062; 16,151]	1,004 [0,063; 15,961] 1,000	0,0 [-1,6; 1,6]
Placebo	236	1 (0,4)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	1,000 [0,062; 16,040]	1,000 [0,063; 15,935] 1,000	0,0 [-0,9; 0,9]
Placebo	424	1 (0,2)			
Somnolenz (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	1 (0,4)	3,026 [0,123; 74,650]	3,013 [0,123; 73,580] 0,499	0,4 [-0,8; 1,7]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	3,007 [0,122; 74,025]	3,000 [0,123; 73,435] 1,000	0,2 [-0,5; 0,9]
Placebo	424	0 (0,0)			
Krampfanfall (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	1 (0,5)	0,995 [0,062; 16,020]	0,995 [0,063; 15,786] 1,000	-0,0 [-2,0; 2,0]
Placebo	188	1 (0,5)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	1 (0,2)	1,000 [0,062; 16,040]	1,000 [0,063; 15,935] 1,000	0,0 [-0,9; 0,9]
Placebo	424	1 (0,2)			
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	3 (1,6)	1,500 [0,248; 9,081]	1,492 [0,252; 8,828] 1,000	0,5 [-2,3; 3,4]
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	4 (1,7)	9,194 [0,492; 171,734]	9,038 [0,489; 166,939] 0,061	1,7 [-0,4; 3,8]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	7 (1,7)	3,542 [0,732; 17,149]	3,500 [0,731; 16,751] 0,177	1,2 [-0,4; 2,8]
Placebo	424	2 (0,5)			
Stimmungs- und Verhaltensänderung (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	424	0 (0,0)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Gefühl anomal (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	2 (1,1)	5,027 [0,240; 105,408]	4,974 [0,240; 102,909] 0,499	1,1 [-0,9; 3,0]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	2 (0,5)	5,024 [0,240; 104,953]	5,000 [0,241; 103,837] 0,499	0,5 [-0,4; 1,4]
Placebo	424	0 (0,0)			
Tachykardie und Palpitationen (schwerwiegend)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	1 (0,5)	3,000 [0,121; 74,112]	2,984 [0,122; 72,792] 1,000	0,5 [-1,0; 2,1]
Placebo	188	0 (0,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	1 (0,4)	3,026 [0,123; 74,650]	3,013 [0,123; 73,580] 0,499	0,4 [-0,8; 1,7]
Placebo	236	0 (0,0)			
IPD Meta-Analyse[g]					
CR845	424	2 (0,5)	5,024 [0,240; 104,953]	5,000 [0,241; 103,837] 0,499	0,5 [-0,4; 1,4]
Placebo	424	0 (0,0)			

CMQ Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
			OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
a: Anzahl Patienten im SAF-S. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet. f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt. g: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.). Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2AEGS_SMI0, BT2AEGS_SMI0, IT2AEGS_SMI0, AT2AEFS_SMI0, BT2AEFS_SMI0, IT2AEFS_SMI0, AT2AEVS_SMI0, BT2AEVS_SMI0, IT2AEVS_SMI0, AT2AEYS_SMI0, BT2AEYS_SMI0, IT2AEYS_SMI0, AT2AEOS_SMI0, BT2AEOS_SMI0, IT2AEOS_SMI0, AT2AEKS_SMI0, BT2AEKS_SMI0, IT2AEKS_SMI0, AT2AEMS_SMI0, BT2AEMS_SMI0, IT2AEMS_SMI0, AT2AEES_SMI0, BT2AEES_SMI0, IT2AEES_SMI0, AT2AEUS_SMI0, BT2AEUS_SMI0, IT2AEUS_SMI0, AT2AERS_SMI0, BT2AERS_SMI0, IT2AERS_SMI0.					

In Tabelle 4-63 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) dargestellt.

Für alle SUE von besonderem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie der IPD Meta-Analyse: Gangstörungen, Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen, Schwindelgefühl, Synkope, Somnolenz, Krampfanfall, Gemüts- und kognitiver Zustand verändert, Stimmungs- und Verhaltensänderung, Gefühl anomal sowie Tachykardie und Palpitationen.

Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse sind im nächsten Abschnitt mittels Forest-Plot grafisch dargestellt und beschrieben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gangstörung (schwerwiegend)

Schwerewiegende UE von besonderem Interesse der CMQ Gangstörung traten ausschließlich in der Studie KALM-1 (DB) auf.

Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwerwiegend)

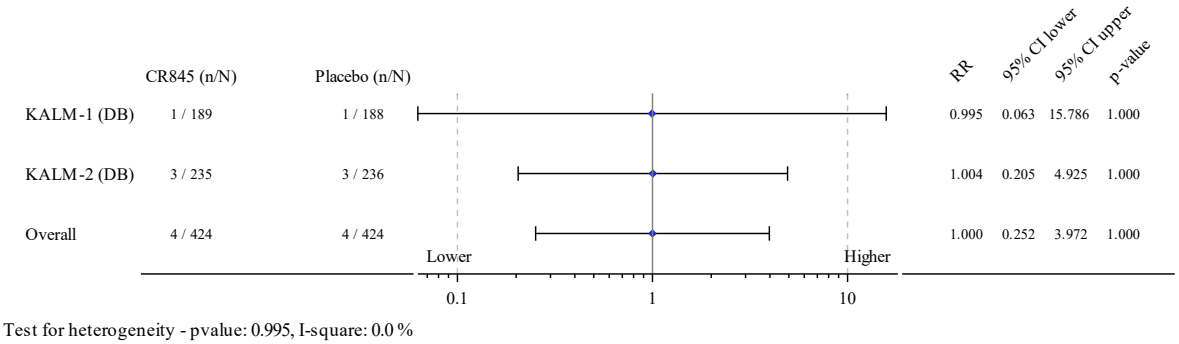


Abbildung 4-47: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwerwiegend) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEFS_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwerwiegend)“ für Woche 12 ($p = 0{,}995$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwerwiegend)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-63). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,000 [0,252; 3,972]; p = 1,000).

Schwindelgefühl (schwerwiegend)

Schwerewiegende UE von besonderem Interesse der CMQ Schwindelgefühl traten ausschließlich in der Studie KALM-2 (DB) auf.

Synkope (schwerwiegend)

Schwerewiegende UE von besonderem Interesse der CMQ Synkope traten ausschließlich in der Studie KALM-2 (DB) auf.

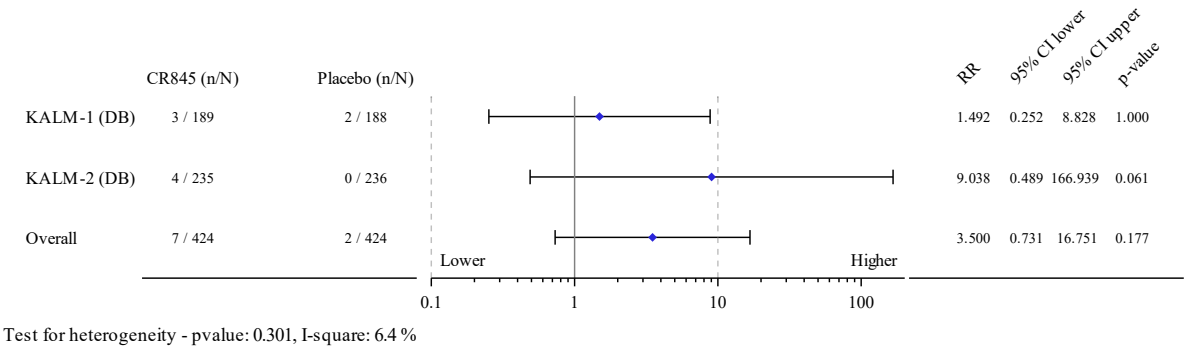
Somnolenz (schwerwiegend)

Schwerewiegende UE von besonderem Interesse der CMQ Somnolenz traten ausschließlich in der Studie KALM-2 (DB) auf.

Krampfanfall (schwerwiegend)

Schwerewiegende UE von besonderem Interesse der CMQ Krampfanfall traten ausschließlich in der Studie KALM-1 (DB) auf.

Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwerwiegend)



Test for heterogeneity - pvalue: 0.301, I-square: 6.4 %

Abbildung 4-48: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwerwiegend) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AEMS_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwerwiegend)“ für Woche 12 ($p = 0{,}301$; $I^2 = 6{,}4$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwerwiegend)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-63). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 3,500 [0,731; 16,751]; $p = 0{,}177$).

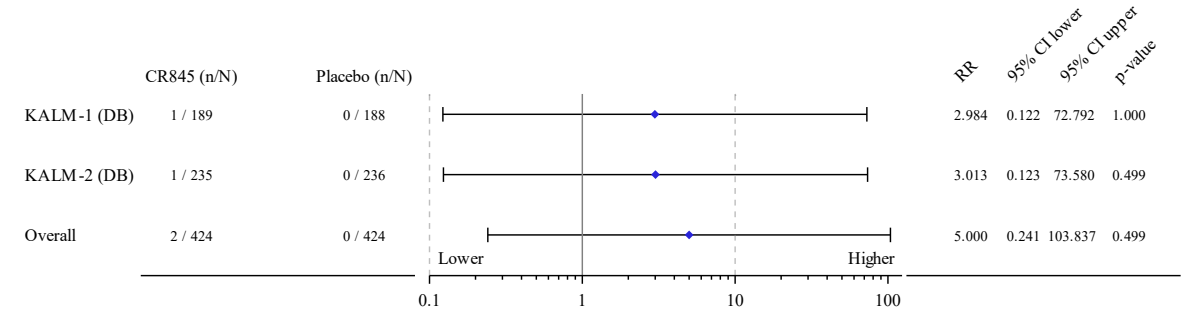
Stimmungs- und Verhaltensänderung (schwerwiegend)

Im Rahmen der IPD Meta-Analyse traten keine SUE von besonderem Interesse der CMQ Stimmungs- und Verhaltensänderung auf.

Gefühl anomal (schwerwiegend)

Schwerewiegende UE von besonderem Interesse der CMQ Gefühl anomal traten ausschließlich in der Studie KALM-1 (DB) auf.

Tachykardie und Palpitationen (schwerwiegend)



Test for heterogeneity - pvalue: 0.997, I-square: 0.0 %

Abbildung 4-49: IPD Meta-Analyse für UE von besonderem Interesse – Tachykardie und Palpitationen (schwerwiegend) aus RCT; Difelikefalin versus Placebo
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2AERS_SMFR0

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Tachykardie und Palpitationen (schwerwiegend)“ für Woche 12 ($p = 0{,}997$; $I^2 = 0{,}0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die ITT-Population für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – Tachykardie und Palpitationen (schwerwiegend)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-63). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 5,000 [0,241; 103,837]; $p = 0{,}499$).

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 waren folgende Subgruppencharakteristika a priori in den Studienunterlagen definiert und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt:

- Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz während der Einlaufphase (ja vs. nein)
- Spezifische medizinische Bedingungen (ja vs. nein)

Für die doppelt-verblindeten Phase der Studie KALM-2 waren zusätzlich die folgenden Subgruppencharakteristika a priori definiert:

- Region (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/europäischer Ursprung)
- Dialyseverfahren (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)

Für die Nutzenbewertung wurden außerdem die folgenden Subgruppen post hoc definiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Ethnizität (schwarz oder afroamerikanisch vs. weiß vs. andere)
- Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-NRS 4 - 6) vs. schwer (WI-NRS ≥ 7))

In der nachfolgenden Tabelle 4-64 ist die Anzahl an Patienten in den jeweiligen Subgruppen auf Studien und IPD Meta-Analysen-Ebene gelistet:

Tabelle 4-64: Anzahl an Patienten in den Subgruppen (ITT-Population)

Subgruppe	Merkmal	Anzahl an Patienten					
		KALM-1 (DB)		KALM-2 (DB)		IPD Meta-Analyse	
		CR845 (N = 189)	Placebo (N = 189)	CR845 (N = 237)	Placebo (N = 236)	CR845 (N = 426)	Placebo (N = 425)
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	135 54	137 52	147 90	153 83	282 144	290 135
Geschlecht	männlich weiblich	112 77	119 70	137 100	139 97	249 177	258 167
Ethnizität	schwarz/ afroamerikanisch weiß andere	82 91 15	76 93 18	53 164 20	38 169 29	135 255 35	114 262 47
Schweregrad der Erkrankung	mäßig schwer	83 106	80 109	102 135	113 123	185 241	193 232
Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz	ja nein	72 117	78 111	87 150	85 151	159 267	163 262
Spezifische medizinische Bedingungen[a]	ja nein	25 164	28 161	42 195	37 199	67 359	65 360
Region	USA Asien Osteuropa Westeuropa/ europäischer Ursprung	189[b] 0 0 0	189[b] 0 0 0	146 8 54 29	133 12 60 31	nicht durchgeführt	
Dialyseverfahren	Hämodialyse Hämodiafiltration	nicht erhoben		222 15	199 37	nicht durchgeführt	

a: Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung.
b: In dieser Subgruppe umfasste mindestens ein Merkmal weniger als zehn Patienten, sodass für diese Subgruppe keine Analyse durchgeführt wurde.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder es Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. Wurde bei einem Subgruppencharakteristikum durch einen Interaktionstest ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation ermittelt, so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 (5), das ausschließlich einen Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im Hauptteil des vorliegenden Dossiers lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ dargestellt. Die Subgruppenanalysen, die keinen signifikanten Interaktions-p-Wert haben, werden detailliert im Anhang 4-H dargestellt.

Darüber hinaus müssen für die Durchführbarkeit der Subgruppenanalysen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Für dichotome Ereignisse müssen in den resultierenden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse auftreten.
- Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Meta-Analysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Meta-Analyse, nicht für die Einzelstudien.

Die a priori definierte Subgruppenanalysen für die Subgruppe „Studienzentren“ wurde nicht durchgeführt, da es in einigen Studienzentren weniger als zehn Patienten gab. Somit war das erste Kriterium zur Durchführbarkeit einer Subgruppenanalyse (ausreichend große Gruppengröße der einzelnen Ausprägungsmerkmale) nicht gegeben. Für die Beurteilung von regionalen Effekten wurde die Subgruppenanalyse „Region“ herangezogen.

Die Subgruppenanalysen für die Subgruppe „Dialyseverfahren“ wurde nur für die Studie KALM-2 durchgeführt, da die Angaben über das angewandte Dialyseverfahren nur für diese Studienpopulation vorlagen. Die Subgruppenanalysen für die Subgruppe „Region“ wurde nur für die Studie KALM-2 (DB) untersucht, da die Studie KALM-1 (DB) ausschließlich in den USA durchgeführt wurde und somit die Interpretation der Subgruppeneffekte durch Studieneffekte verzerrt werden könnte.

Die Subgruppenanalysen wurden für alle Endpunkte der Nutzendimension Morbidität auf Basis der ITT-Population durchgeführt, für alle Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte die Auswertung auf Basis des SAF-S.

Die mit multiplem Testen im Zusammenhang stehende α-Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, sollte für die Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen berücksichtigt werden.

Tabelle 4-65: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Morbidität								
Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	●	●
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1[b])								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Veränderung des 5-D-Pruritus Durchschnittscores								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Verträglichkeit								
UE (Gesamt)								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	●	●
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
SUE								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	●	●
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Schwere UE								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	●	●
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Nicht schwere UE								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	●	●
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
UE, die zum Tod führten								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[c]								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	●	●
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[c]								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[c]								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[c,d]								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	●	●
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)[e]								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	●	●	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse (nicht schwer)[e]								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
UE von besonderem Interesse (schwer)[e]								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)[e]								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	○	○
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.

a: Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung
b: Ein vollständiges Ansprechen lag vor, wenn für Woche 12 mindestens 80 % der täglichen WI-NRS Scores bei 0 oder 1 lagen. Abbrecher und Patienten, die für Woche 12 weniger als vier WI-NRS Scores vorliegen hatten, wurden als Nicht-Ansprecher bewertet.
c: Ergebnisse zu UE auf Ebene der SOC und PT werden dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Studienpopulation statistisch signifikant ist.
d: Die Subgruppenanalysen werden im Anhang 4-H (RCT) dargestellt.
e: Als UE von besonderem Interesse waren die Folgenden definiert: Gangstörung, Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen, Schwindelgefühl, Synkope, Somnolenz, Krampfanfall, Gemüts- und kognitiver Zustand verändert, Stimmungs- und Verhaltensänderung, Gefühl anomal, Tachykardie und Palpitationen.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-66 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität (Studien KALM-1 (DB), KALM-2 (DB), IPD Meta-Analyse)

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Morbidität								
WI-NRS								
Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,058	0,366	0,944	0,471	0,257	0,537	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,159	**0,014**	1,000	**0,039**	0,926	**0,025**	0,512	0,159
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,909	0,213	0,948	**0,038**	0,476	0,426	n.d.	n.d.
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,055	0,327	0,327	0,116	0,066	0,916	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,878	0,198	0,521	0,187	0,890	0,685	0,351	0,708
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,233	0,765	0,213	0,067	0,184	0,786	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,161	0,415	0,186	0,511	0,094	0,548	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,724	0,242	0,950	0,308	0,486	0,158	0,676	0,913
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,501	0,830	0,482	0,326	0,537	0,484	n.d.	n.d.
Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1[b])								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,158	0,237	0,819	0,735	0,231	0,658	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,435	**0,024**	0,875	0,341	0,485	0,181	0,254	0,983
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,123	0,382	0,699	0,355	0,149	0,198	n.d.	n.d.
5-D-Pruritus Fragebogen								
Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,105	0,556	0,276	0,500	0,809	0,888	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,971	**< 0,001**	0,549	0,613	0,940	0,889	0,487	0,886
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,325	**0,003**	0,764	0,491	0,825	0,840	n.d.	n.d.
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,260	0,773	0,223	0,527	0,064	0,383	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,593	0,636	0,274	0,149	0,064	0,880	0,290	0,970
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,253	0,580	0,145	0,504	0,833	0,651	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,079	0,920	0,080	0,165	0,134	0,214	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,732	0,747	0,064	0,666	0,437	0,807	0,758	0,994
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,355	0,913	**0,031**	0,249	0,133	0,512	n.d.	n.d.

a: Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung
b: Ein vollständiges Ansprechen lag vor, wenn für Woche 12 mindestens 80 % der täglichen WI-NRS Scores bei 0 oder 1 lagen. Abbrecher und Patienten, die für Woche 12 weniger als vier WI-NRS Scores vorliegen hatten, wurden als Nicht-Ansprecher bewertet.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2WIC_ISCA, AT2WIC_ISCB, AT2WIC_ISCC, AT2WIC_ISCD, AT2WIC_ISCE, AT2WIC_ISCF, BT2WIC_ISCA, BT2WIC_ISCB, BT2WIC_ISCC, BT2WIC_ISCD, BT2WIC_ISCE, BT2WIC_ISCF, BT2WIC_ISCG, BT2WIC_ISCH, IT2WIC_ISCA, IT2WIC_ISCB, IT2WIC_ISCC, IT2WIC_ISCD, IT2WIC_ISCE, IT2WIC_ISCF, AT2WICD3_ISPA, AT2WICD3_ISPB, AT2WICD3_ISPC, AT2WICD3_ISPD, AT2WICD3_ISPE, AT2WICD3_ISPF, BT2WICD3_ISPA, BT2WICD3_ISPB, BT2WICD3_ISPC, BT2WICD3_ISPD, BT2WICD3_ISPE, BT2WICD3_ISPF, BT2WICD3_ISPG, BT2WICD3_ISPH, IT2WICD3_ISPA, IT2WICD3_ISPB, IT2WICD3_ISPC, IT2WICD3_ISPD, IT2WICD3_ISPE, IT2WICD3_ISPF, AT2WICD4_ISPA, AT2WICD4_ISPB, AT2WICD4_ISPC, AT2WICD4_ISPD, AT2WICD4_ISPE, AT2WICD4_ISPF, BT2WICD4_ISPA, BT2WICD4_ISPB, BT2WICD4_ISPC, BT2WICD4_ISPD, BT2WICD4_ISPE, BT2WICD4_ISPF, BT2WICD4_ISPG, BT2WICD4_ISPH, IT2WICD4_ISPA, IT2WICD4_ISPB, IT2WICD4_ISPC, IT2WICD4_ISPD, IT2WICD4_ISPE, IT2WICD4_ISPF, AT2WIR_ISPA, AT2WIR_ISPB, AT2WIR_ISPC, AT2WIR_ISPD, AT2WIR_ISPE, AT2WIR_ISPF, BT2WIR_ISPA, BT2WIR_ISPB, BT2WIR_ISPC, BT2WIR_ISPD, BT2WIR_ISPE, BT2WIR_ISPF, BT2WIR_ISPG, BT2WIR_ISPH, IT2WIR_ISPA, IT2WIR_ISPB, IT2WIR_ISPC, IT2WIR_ISPD, IT2WIR_ISPE, IT2WIR_ISPF, AT2DTC_ISCA, AT2DTC_ISCB, AT2DTC_ISCC, AT2DTC_ISCD, AT2DTC_ISCD, AT2DTC_ISCF, BT2DTC_ISCA, BT2DTC_ISCB, BT2DTC_ISCC, BT2DTC_ISCD, BT2DTC_ISCD, BT2DTC_ISCF, BT2DTC_ISCG, BT2DTC_ISCH, IT2DTC_ISCA, IT2DTC_ISCB, IT2DTC_ISCC, IT2DTC_ISCD, IT2DTC_ISCD, IT2DTC_ISCF, AT2DTCD5_ISPA, AT2DTCD5_ISPB, AT2DTCD5_ISPC, AT2DTCD5_ISPD, AT2DTCD5_ISPD, AT2DTCD5_ISPF, BT2DTCD5_ISPA, BT2DTCD5_ISPB, BT2DTCD5_ISPC, BT2DTCD5_ISPD, BT2DTCD5_ISPD, BT2DTCD5_ISPF, BT2DTCD5_ISPG, BT2DTCD5_ISPH, IT2DTCD5_ISPA, IT2DTCD5_ISPB, IT2DTCD5_ISPC, IT2DTCD5_ISPD, IT2DTCD5_ISPD, IT2DTCD5_ISPF, AT2PGI_ISPA, AT2PGI_ISPB, AT2PGI_ISPC, AT2PGI_ISPD, AT2PGI_ISPE,

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
AT2PGI_ISPF, BT2PGI_ISPA, BT2PGI_ISPB, BT2PGI_ISPC, BT2PGI_ISPD, BT2PGI_ISPE, BT2PGI_ISPF, BT2PGI_ISPG, BT2PGI_ISPH, IT2PGI_ISPA, IT2PGI_ISPB, IT2PGI_ISPC, IT2PGI_ISPD, IT2PGI_ISPE, IT2PGI_ISPF								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Studie KALM-1 (DB), KALM-2 (DB) und die IPD Meta-Analyse wurden für die (Unter)-Endpunkte der Nutzendimension Morbidität sechs (KALM-1 (DB), IPD Meta-Analyse) bzw. acht (KALM-2 (DB)) Subgruppenanalysen durchgeführt. Es zeigten sich keine Belege für eine Effektmodifikation für die Studie KALM-1 (DB), fünf Belege für die Studie KALM-2 (DB) und drei Belege für die IPD Meta-Analyse. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt auf einem niedrigen Niveau und es waren keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, wenn in mindestens einer Studie oder in der IPD Meta-Analyse ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ aufgetreten ist.

WI-NRS

Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores

Subgruppe: Geschlecht

Im Folgenden sind die Werte der Subgruppenanalyse „Geschlecht (männlich, weiblich)" zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien mit signifikantem Interaktions-p-Wert grafisch dargestellt:

KALM-2 (DB):

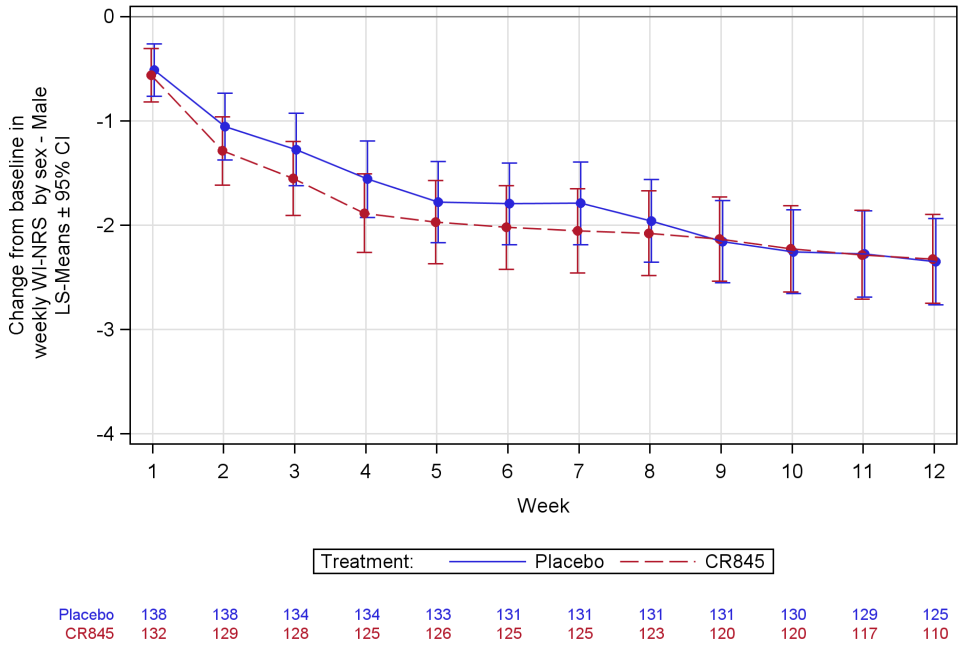


Abbildung 4-50: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2WIC_ISGB1

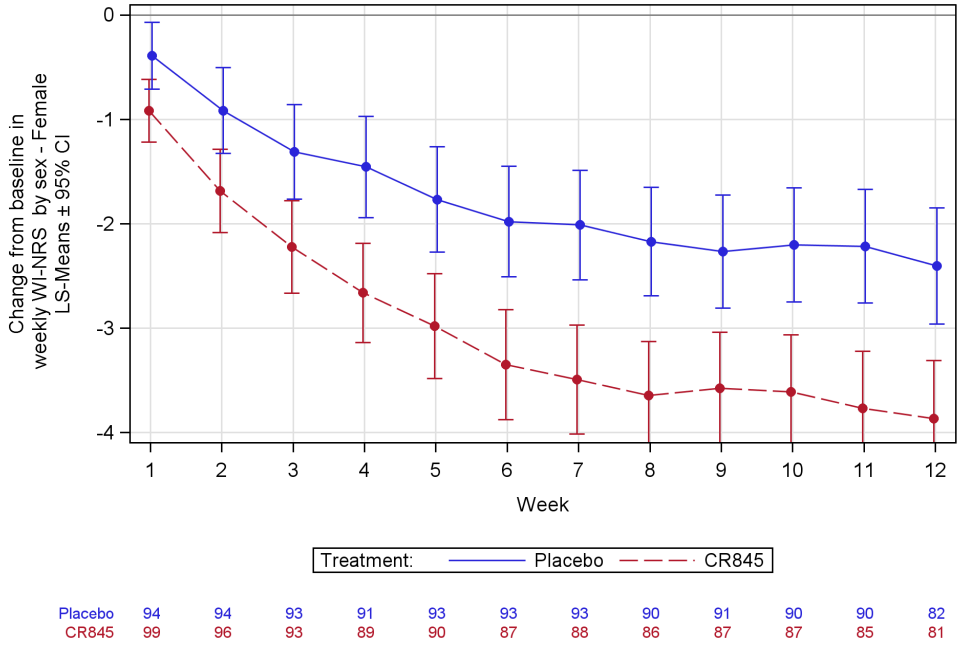


Abbildung 4-51: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2WIC_ISGB2

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht “ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges’g [95 %-KI]**
Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores									
Geschlecht									
KALM-1 (DB)									Interaktionstest p = 0,366[d]
männlich	CR845	112	112	7,03 (1,51)	90	3,90 (2,42)	-3,13 (0,25)	-1,40 [-2,02; -0,78] < 0,001	-0,57 [-0,86; -0,28]
	Placebo	119	119	7,16 (1,63)	102	5,40 (2,52)	-1,73 (0,24)		
weiblich	CR845	77	77	7,09 (1,34)	67	3,86 (2,50)	-3,37 (0,30)	-0,71 [-1,53; 0,11] 0,087	-0,32 [-0,67; 0,03)
	Placebo	70	70	7,38 (1,56)	63	4,84 (2,74)	-2,66 (0,31)		
KALM-2 (DB)									Interaktionstest p = **0,014**
männlich	CR845	137	137	7,18 (1,37)	110	4,67 (2,67)	-2,32 (0,22)	0,02 [-0,53; 0,58] 0,931	-0,08 [-0,34; 0,17]
	Placebo	139	139	7,00 (1,31)	125	4,65 (2,30)	-2,35 (0,21)		
weiblich	CR845	100	100	7,37 (1,33)	81	3,43 (2,60)	-3,86 (0,28)	-1,46 [-2,21; -0,71] < 0,001	-0,55 [-0,86; -0,23]
	Placebo	97	97	7,29 (1,43)	82	4,77 (2,76)	-2,40 (0,28)		

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
IPD Meta-Analyse[e]									Interaktionstest p = 0,213[d]
männlich	CR845	249	249	7,11 (1,44)	200	4,33 (2,58)	-2,66 (0,17)	-0,62 [-1,04; -0,20] 0,004	-0,30 [-0,50; -0,11]
	Placebo	258	258	7,07 (1,46)	227	4,99 (2,42)	-2,04 (0,16)		
weiblich	CR845	177	177	7,25 (1,34)	148	3,62 (2,55)	-3,63 (0,20)	-1,15 [-1,70; -0,60] < 0,001	-0,45 [-0,68; -0,22]
	Placebo	167	167	7,33 (1,48)	145	4,80 (2,74)	-2,48 (0,21)		

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: LS-MW sowie LS-MWD werden mit einem MMRM ermittelt, das Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Baseline als Kovariate enthält. Die Stratifikationsfaktoren werden ebenfalls in dem Modell berücksichtigt.
d: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05).
e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen AT2WIC_ISHB, AT2WIC_ISCB, BT2WIC_ISHB, BT2WIC_ISCB, IT2WIC_ISHB, IT2WIC_ISCB

In der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (männlich, weiblich)“ ergab sich für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12“ in der Studie KALM-2 (DB) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,014). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der im Vergleich zu Placebo bei weiblichen Patienten in einem Vorteil für Difelikefalin resultierte. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie KALM-1 (DB) als auch die IPD Meta-Analyse liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,366 bzw. 0,213) vor.

Subgruppe: Schweregrad der Erkrankung

Im Folgenden sind die Werte der Subgruppenanalyse „Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-NRS 4-6), schwer (WI-NRS ≥ 7))“ zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien mit signifikantem Interaktions-p-Wert grafisch dargestellt:

KALM-2 (DB)

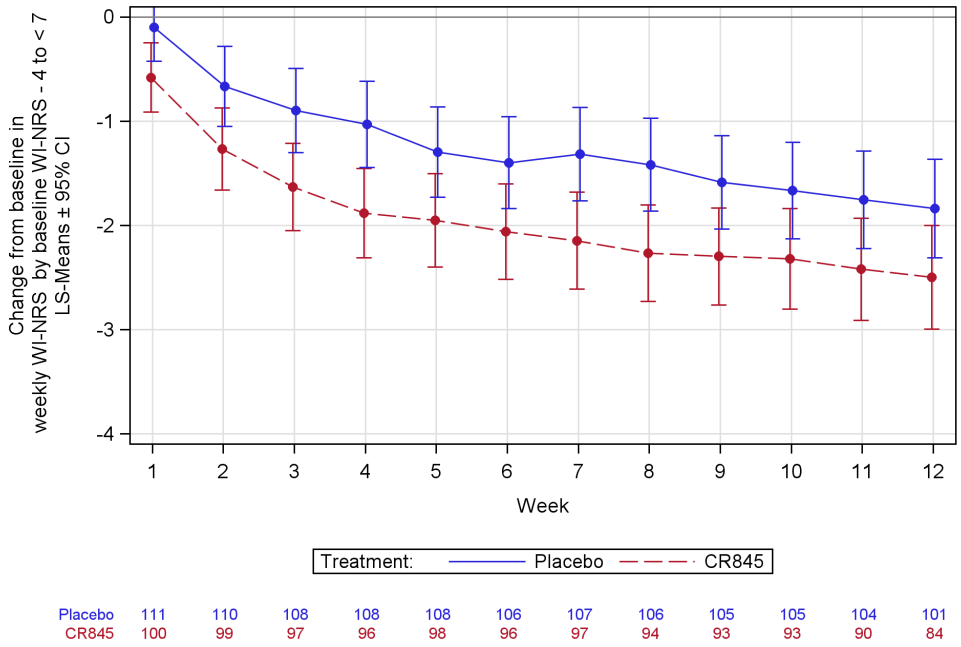


Abbildung 4-52: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten mit einem mäßigen Schweregrad der Erkrankung (WI-NRS 4-6) in der Studie KALM-2 (DB)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2WIC_ISGD1

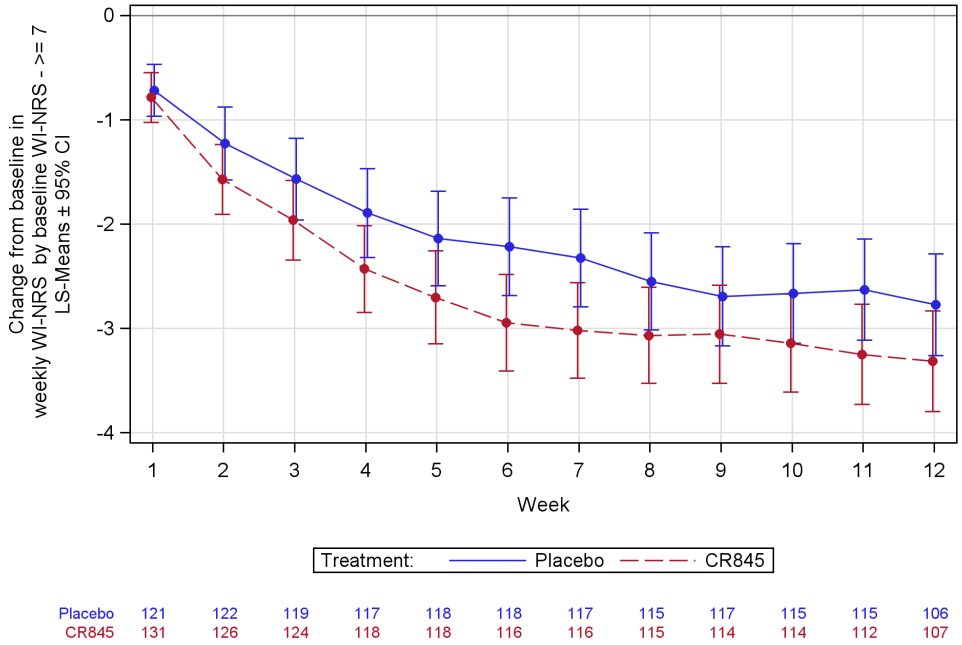


Abbildung 4-53: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten mit einem schweren Schweregrad der Erkrankung (WI-NRS ≥ 7) in der Studie KALM-2 (DB)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2WIC_ISGD2

IPD Meta-Analyse

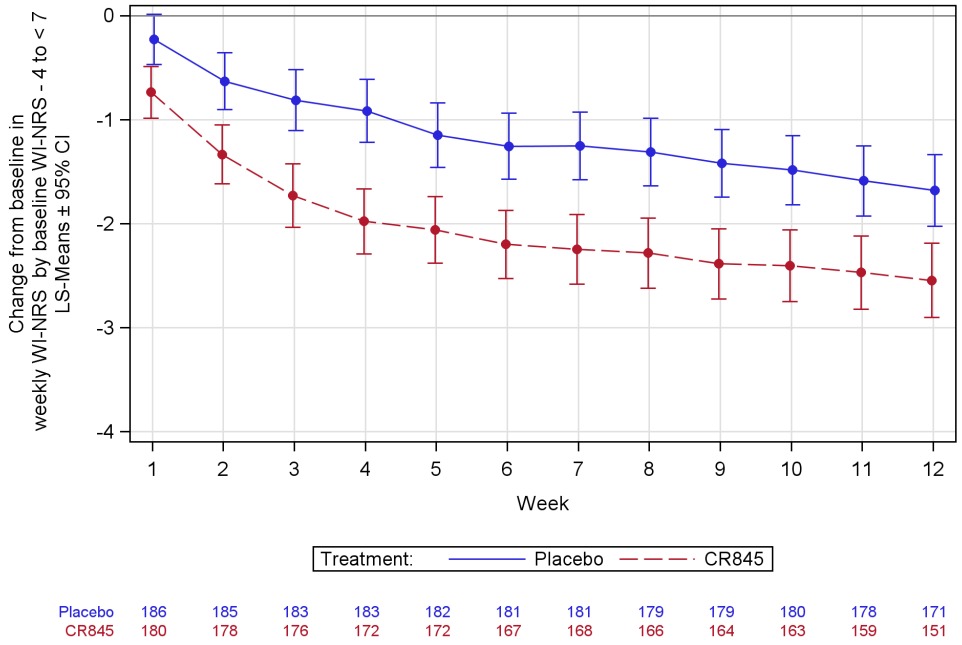


Abbildung 4-54: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten mit einem mäßigen Schweregrad der Erkrankung (WI-NRS 4-6) in der IPD Meta-Analyse

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WIC_ISGD1

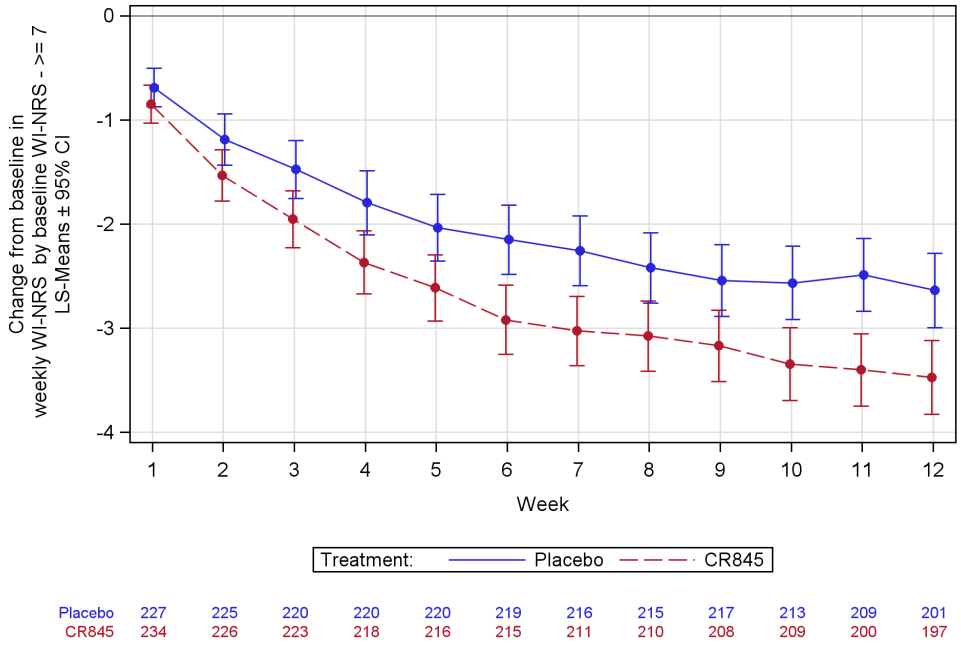


Abbildung 4-55: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten mit einem schweren Schweregrad der Erkrankung (WI-NRS ≥ 7) in der IPD Meta-Analyse

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WIC_ISGD2

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung “ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges’g [95 %-KI]**
Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores									
Schweregrad der Erkrankung									
KALM-1 (DB)									Interaktionstest p = 0,471[d]
mäßig	CR845	83	83	5,75 (0,78)	67	3,06 (1,88)	-2,59 (0,26)	-1,15 [-1,78; -0,52] < 0,001	-0,60 [-0,94; -0,25]
	Placebo	80	80	5,64 (0,79)	70	4,16 (1,99)	-1,44 (0,25)		
schwer	CR845	106	106	8,08 (0,91)	90	4,49 (2,64)	-3,69 (0,27)	-1,23 [-1,95; -0,51] < 0,001	-0,42 [-0,71; -0,13]
	Placebo	109	109	8,42 (0,86)	95	5,95 (2,76)	-2,46 (0,27)		
KALM-2 (DB)									Interaktionstest p = **0,039**
mäßig	CR845	102	102	6,00 (0,60)	84	3,10 (2,07)	-2,50 (0,25)	-0,66 [-1,28; -0,04] 0,037	-0,40 [-0,70; -0,11]
	Placebo	113	113	5,93 (0,56)	101	3,96 (2,20)	-1,84 (0,24)		
schwer	CR845	135	135	8,22 (0,91)	107	4,97 (2,86)	-3,31 (0,25)	-0,54 [-1,21; 0,13] 0,111	-0,20 [-0.47; 0.07]
	Placebo	123	123	8,21 (0,88)	106	5,40 (2,55)	-2,77 (0,25)		

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
IPD Meta-Analyse[e]								Interaktionstest p = **0,038**	
mäßig	CR845	185	185	5,89 (0,70)	151	3,08 (1,99)	-2,54 (0,18)	-0,87 [-1,31; -0,42] < 0,001	-0,47 [-0,70; -0,25]
	Placebo	193	193	5,81 (0,68)	171	4,04 (2,11)	-1,68 (0,18)		
schwer	CR845	241	241	8,16 (0,91)	197	4,75 (2,77)	-3,47 (0,18)	-0,84 [-1,32; -0,35] < 0,001	-0,30 [-0,50; -0,11]
	Placebo	232	232	8,31 (0,87)	201	5,66 (2,66)	-2,64 (0,18)		

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: LS-MW sowie LS-MWD werden mit einem MMRM ermittelt, das Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Baseline als Kovariate enthält. Die Stratifikationsfaktoren werden ebenfalls in dem Modell berücksichtigt.
d: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05).
e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen AT2WIC_ISCD, AT2WIC_ISHD, BT2WIC_ISCD, BT2WIC_ISHD, IT2WIC_ISCD, IT2WIC_ISHD

In der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-NRS 4-6), schwer (WI-NRS ≥ 7))“ ergab sich für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12“ in der Studie KALM-2 (DB) sowie der IPD Meta-Analyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,039 bzw. 0,038). In der IPD Meta-Analyse zeigte sich sowohl für Patienten mit mäßigem CKD-aP als auch für Patienten mit einem schweren CKD-aP ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Difelikefalin. In der Studie KALM-2 (DB) zeigte sich für Patienten mit mäßigem CKD-aP ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Difelikefalin. Bei Patienten mit schwerem CKD-aP war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie KALM-1 (DB) liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,471) vor.

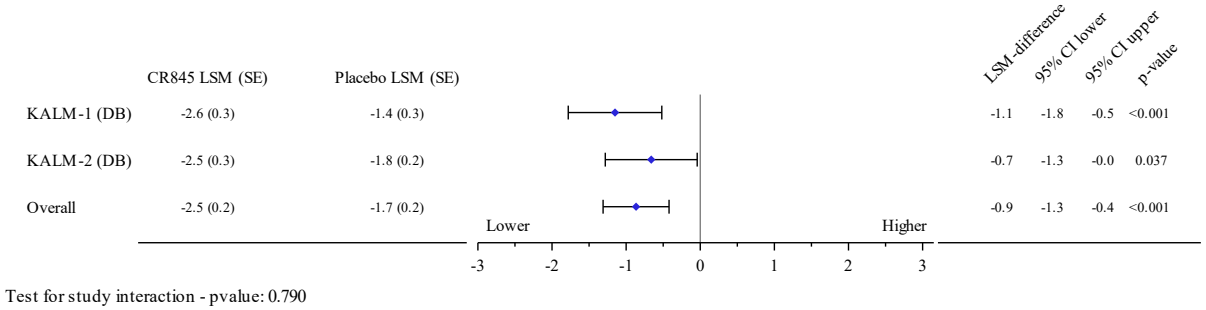


Abbildung 4-56: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-NRS 4-6))“ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WIC_ISVCD1

Der p-Wert des Heterogenitätstest zeigte, dass für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ für Woche 12 bei Patienten mit mäßigem CKD-aP (p = 0,790) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die Patienten mit mäßigem CKD-aP für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-68). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -0,87 [-1,31; -0,42]; < 0,001).

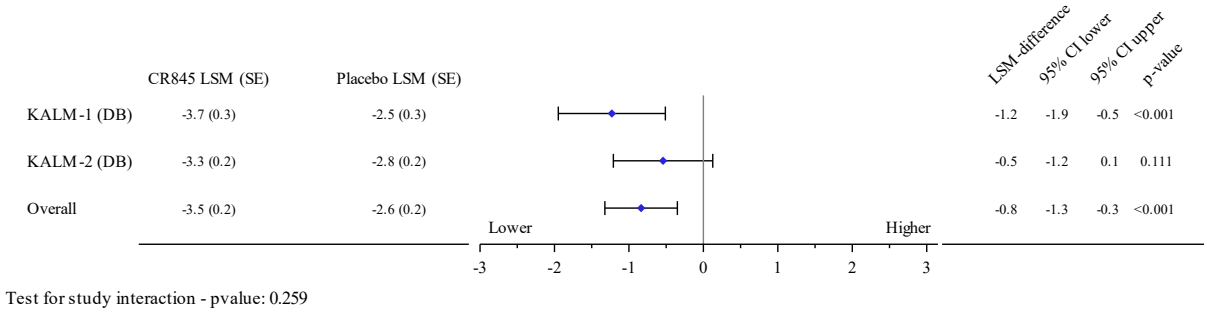


Abbildung 4-57: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (schwer (WI-NRS ≥ 7))“ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2WIC_ISVCD2

Der p-Wert des Heterogenitätstest zeigte, dass für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ für Woche 12 bei Patienten mit schwerem CKD-aP (p = 0,259) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die Patienten mit schwerem CKD-aP für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-68). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -0,84 [-1,32; -0,35]; < 0,001).

Subgruppe: Verwendung von Medikamenten gegen den Juckreiz

Im Folgenden sind die Werte der Subgruppenanalyse „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz (ja, nein)“ zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien mit signifikantem Interaktions-p-Wert grafisch dargestellt:

KALM-2 (DB)

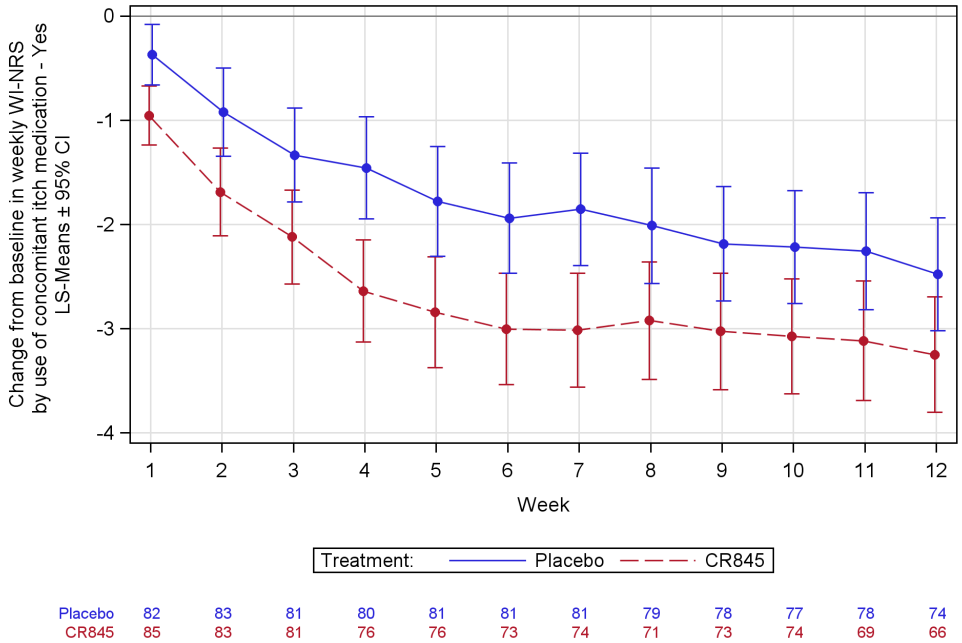


Abbildung 4-58: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten, die Medikamenten gegen Juckreiz verwenden, in der Studie KALM-2 (DB)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2WIC_ISGF2

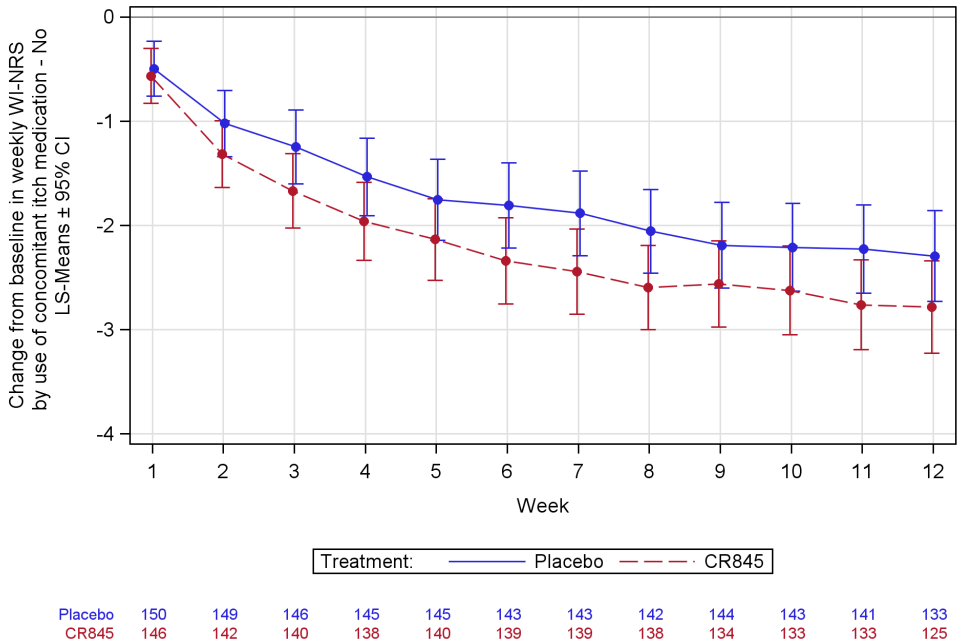


Abbildung 4-59: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des WI-NRS Durchschnittscores im Studienverlauf für Patienten, die keine Medikamenten gegen Juckreiz verwenden, in der Studie KALM-2 (DB)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2WIC_ISGF1

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz“ für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores									
Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz									
KALM-1 (DB)									Interaktionstest p = 0,537[d]
ja	CR845	72	72	7,27 (1,36)	58	4,24 (2,52)	-3,20 (0,31)	-1,05 [-1,84; -0,26] 0,010	-0,36 [-0,72; -0,00]
	Placebo	78	78	7,30 (1,65)	66	5,08 (2,52)	-2,16 (0,29)		
nein	CR845	117	117	6,92 (1,47)	99	3,67 (2,39)	-3,16 (0,25)	-1,22 [-1,86; -0,58] < 0,001	-0,54 [-0,82; -0,25]
	Placebo	111	111	7,20 (1,58)	99	5,26 (2,68)	-1,94 (0,25)		
KALM-2 (DB)									Interaktionstest p = **0,025**
ja	CR845	87	87	7,36 (1,44)	66	3,97 (2,90)	-3,25 (0,28)	-0,77 [-1,53; -0,02] 0,045	-0,41 [-0,74; -0,07]
	Placebo	85	85	7,07 (1,44)	74	4,54 (2,34)	-2,48 (0,27)		
nein	CR845	150	150	7,20 (1,31)	125	4,24 (2,60)	-2,78 (0,23)	-0,49 [-1,07; 0,09] 0,100	-0,24 [-0,49; 0,00]
	Placebo	151	151	7,14 (1,32)	133	4,79 (2,57)	-2,29 (0,22)		

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Baseline		Woche 12		Veränderung von Baseline für Woche 12	CR845 vs. Placebo	
			n[b]	MW (SD)	n[b]	MW (SD)	LS-MW[c] (SE)	LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
IPD Meta-Analyse[e]								Interaktionstest p = 0,426[d]	
ja	CR845	159	159	7,32 (1,40)	124	4,10 (2,72)	-3,24 (0,21)	-0,91 [-1,45; -0,37] 0,001	-0,39 [-0,63; -0,14]
	Placebo	163	163	7,18 (1,54)	140	4,80 (2,43)	-2,33 (0,20)		
nein	CR845	267	267	7,08 (1,39)	224	3,99 (2,52)	-2,94 (0,17)	-0,81 [-1,24; -0,38] < 0,001	-0,37 [-0,55; -0,18]
	Placebo	262	262	7,17 (1,44)	232	4,99 (2,62)	-2,13 (0,17)		

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: LS-MW sowie LS-MWD werden mit einem MMRM ermittelt, das Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Baseline als Kovariate enthält. Die Stratifikationsfaktoren werden ebenfalls in dem Modell berücksichtigt.
d: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05).
e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen AT2WIC_ISCF, AT2WIC_ISHF, BT2WIC_ISCF, BT2WIC_ISHF, IT2WIC_ISCF, IT2WIC_ISHF

In der Subgruppenanalysen zu „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz (ja, nein)“ ergab sich für den Endpunkt „Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12“ in der Studie KALM-2 (DB) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,025). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die Medikamente gegen den Juckreiz verwenden, in einem Vorteil für Difelikefalin resultierte. Bei Patienten, die keine Medikamente gegen den Juckreiz verwenden, war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie KALM-1 (DB) als auch die IPD Meta-Analyse liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,537 bzw. 0,426) vor.

Verbesserung im WI-NRS

Subgruppe: Geschlecht

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „Verbesserung im WI-NRS“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)**	**CR845 vs. Placebo[c]**		
				OR [95%-KI][d]	**RR [95%-KI][d] p-Wert[f]**	**RD [95%-KI][e]**
Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1[g])						
Geschlecht						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,237[h]
männlich	CR845	112	14 (12,5)	3,257 [1,133; 9,366]	2,975 [1,108; 7,990] 0,022	8,3 [0,3; 16,3]
	Placebo	119	5 (4,2)			
weiblich	CR845	77	12 (15,6)	1,431 [0,548; 3,736]	1,364 [0,592; 3,140] 0,464	4,2 [-8,2; 16,5]
	Placebo	70	8 (11,4)			
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = **0,024**
männlich	CR845	137	8 (5,8)	0,722 [0,281; 1,853]	0,738 [0,306; 1,778] 0,497	-2,1 [-8,8; 4,6]
	Placebo	139	11 (7,9)			
weiblich	CR845	100	21 (21,0)	3,418 [1,380; 8,467]	2,910 [1,296; 6,532] 0,006	13,8 [3,3; 24,3]
	Placebo	97	7 (7,2)			

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
IPD Meta-Analyse[i]						Interaktionstest p = 0,382[h]
männlich	CR845	249	22 (8,8)	1,466 [0,751; 2,862]	1,425 [0,766; 2,648] 0,261	2,6 [-2,4; 7,6]
	Placebo	258	16 (6,2)			
weiblich	CR845	177	33 (18,6)	2,322 [1,210; 4,455]	2,076 [1,171; 3,680] 0,010	9,7 [1,9; 17,4]
	Placebo	167	15 (9,0)			

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Ein vollständiges Ansprechen lag vor, wenn für Woche 12 mindestens 80 % der täglichen WI-NRS Scores bei 0 oder 1 lagen. Abbrecher und Patienten, die für Woche 12 weniger als vier WI-NRS Scores vorliegen hatten, wurden als Nicht-Ansprecher bewertet.
i: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).
h: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05).
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2WIR_ISPB, BT2WIR_ISPB, IT2WIR_ISPB

In der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (männlich, weiblich)“ ergab sich für den Endpunkt „Verbesserung im WI-NRS - Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)“ für Woche 12 in der Studie KALM-2 (DB) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,024). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der im Vergleich zu Placebo bei weiblichen Patienten in einem Vorteil für Difelikefalin resultierte. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Für die Studie KALM-1 (DB) als auch die IPD Meta-Analyse liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,237 bzw. 0,382) vor.

5-D-Pruritus Fragebogen

Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores

Subgruppe: Geschlecht

Im Folgenden sind die Werte der Subgruppenanalyse „Geschlecht (männlich, weiblich)“ zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien mit signifikantem Interaktions-p-Wert grafisch dargestellt:

KALM-2 (DB)

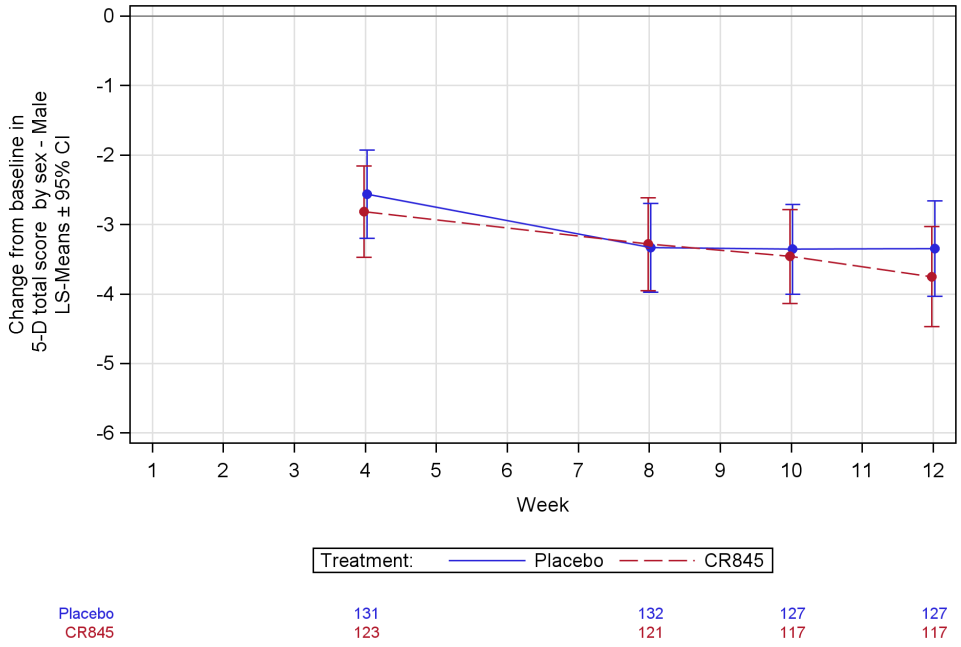


Abbildung 4-60: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB)

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2DTC_ISGB1

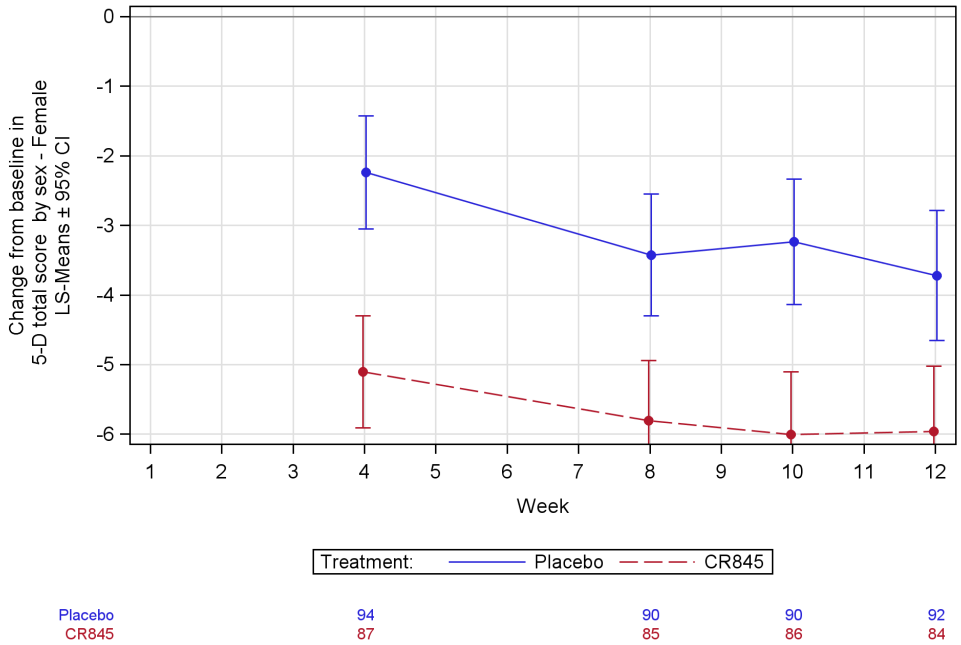


Abbildung 4-61: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2DTC_ISGB2

IPD Meta-Analyse

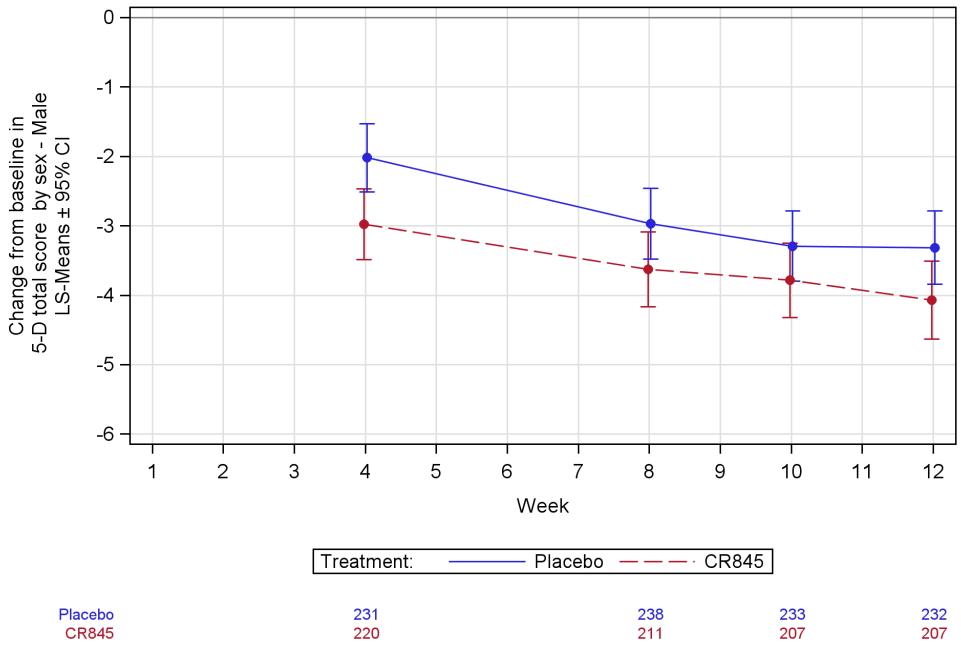


Abbildung 4-62: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der IPD Meta-Analyse
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2DTC_ISGB1

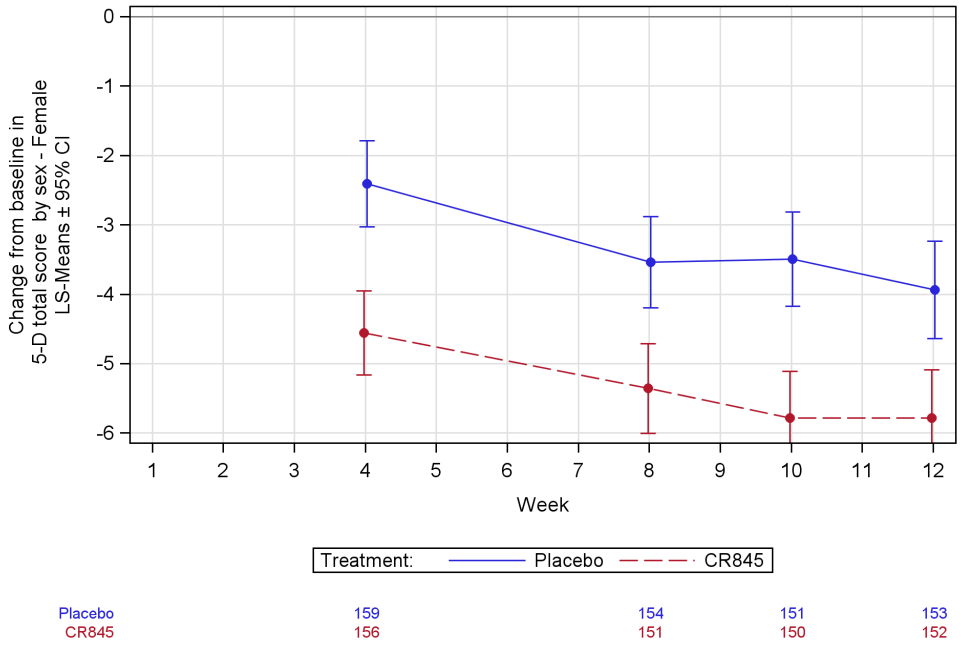


Abbildung 4-63: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der IPD Meta-Analyse
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2DTC_ISGB2

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores									
Geschlecht									
KALM-1 (DB)									Interaktionstest p = 0,556[d]
männlich	CR845	112	110	16,3 (3,3)	91	12,0 (3,7)	-4,5 (0,5)	-1,2 [-2,3; -0,2] 0,020	-0,18 [-0,46; 0,11]
	Placebo	119	119	17,6 (3,5)	105	13,8 (4,3)	-3,2 (0,4)		
weiblich	CR845	77	75	17,7 (3,5)	69	11,9 (3,9)	-5,6 (0,5)	-1,3 [-2,7; 0,0] 0,055	-0,19 [-0,53; 0,16]
	Placebo	70	70	18,3 (3,4)	61	13,6 (4,6)	-4,2 (0,5)		
KALM-2 (DB)									Interaktionstest p **< 0,001**
männlich	CR845	137	135	16,7 (3,4)	118	12,6 (4,3)	-3,7 (0,4)	-0,4 [-1,3; 0,5] 0,366	-0,22 [-0,47; 0,03]
	Placebo	139	139	15,9 (3,4)	127	12,5 (3,7)	-3,3 (0,3)		
weiblich	CR845	100	97	16,7 (3,7)	86	11,0 (4,1)	-6,0 (0,5)	-2,2 [-3,4; -1,0] < 0,001	-0,48 [-0,78; -0,18]
	Placebo	97	97	16,6 (3,1)	92	13,1 (4,5)	-3,7 (0,5)		

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
IPD Meta-Analyse[e]								Interaktionstest p = **0,003**	
männlich	CR845	249	245	16,6 (3,4)	209	12,3 (4,1)	-4,1 (0,3)	-0,8 [-1,4; -0,1] 0,025	-0,20 [-0,39; -0,01]
	Placebo	258	258	16,7 (3,5)	232	13,1 (4,0)	-3,3 (0,3)		
weiblich	CR845	177	172	17,1 (3,6)	155	11,4 (4,0)	-5,8 (0,4)	-1,8 [-2,7; -0,9] < 0,001	-0,37 [-0,59; -0,14]
	Placebo	167	167	17,4 (3,3)	153	13,3 (4,5)	-3,9 (0,4)		

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: LS-MW sowie LS-MWD werden mit einem MMRM ermittelt, das Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Baseline als Kovariate enthält. Die Stratifikationsfaktoren werden ebenfalls in dem Modell berücksichtigt.
d: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05).
e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen AT2DTC_ISCB, AT2DTC_ISHB, BT2DTC_ISCB, BT2DTC_ISHB, IT2DTC_ISCB, IT2DTC_ISHB

In der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (männlich, weiblich)“ ergab sich für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ für Woche 12 in der IPD Meta-Analyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,003). Es zeigte sich sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil für Difelikefalin. Auf Ebene der Einzelstudien zeigte sich in der Studie KALM-2 (DB) ebenfalls ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: < 0,001). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der im Vergleich zu Placebo bei weiblichen Patienten in einem Vorteil für Difelikefalin resultierte. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie KALM-1 (DB) liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,556) vor.

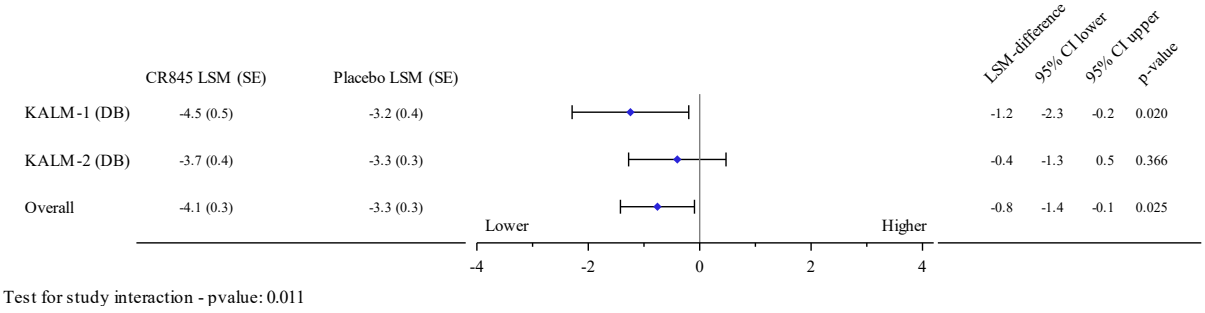
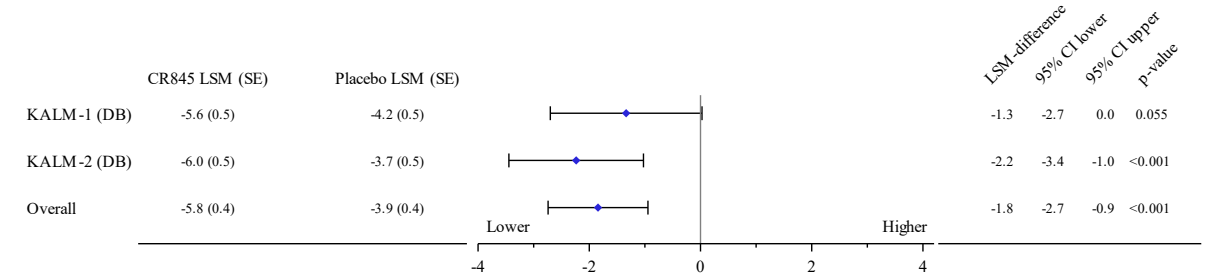


Abbildung 4-64: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (männlich)“ für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2DTC_ISVCB1

Der p-Wert des Heterogenitätstests zeigte, dass für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ für Woche 12 bei männlichen Patienten ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestand (p = 0,011), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.



Test for study interaction - pvalue: 0.037

Abbildung 4-65: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (weiblich)“ für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2DTC_ISVCB2

Der p-Wert des Heterogenitätstests zeigte, dass für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ für Woche 12 bei weiblichen Patienten ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestand (p = 0,037), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

PGIC Fragebogen

Verbesserung des Juckreizes (PGIC Fragebogen)

Subgruppe: Ethnizität

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität“ für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)**	**CR845 vs. Placebo[c]**		
				OR [95%-KI][d]	**RR [95%-KI][d] p-Wert[f]**	**RD [95%-KI][e]**
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)						
Ethnizität						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,080[g]
schwarz oder afro-amerikanisch	CR845	82	46 (56,1)	1,855 [0,986; 3,490]	1,375 [0,987; 1,916] 0,055	15,3 [-1,4; 32,0]
	Placebo	76	31 (40,8)			
weiß	CR845	91	55 (60,4)	3,735 [2,021; 6,901]	2,082 [1,454; 2,980] < 0,001	31,4 [16,7; 46,1]
	Placebo	93	27 (29,0)			
andere	CR845	15	7 (46,7)	0,875 [0,222; 3,451]	0,933 [0,458; 1,901] 0,851	-3,3 [-43,7; 37,0]
	Placebo	18	9 (50,0)			
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = 0,064[g]
schwarz oder afro-amerikanisch	CR845	53	30 (56,6)	2,826 [1,180; 6,769]	1,792 [1,061; 3,027] 0,019	25,0 [2,9; 47,2]
	Placebo	38	12 (31,6)			
weiß	CR845	164	76 (46,3)	1,453 [0,938; 2,251]	1,243 [0,963; 1,605] 0,094	9,1 [-2,1; 20,0]
	Placebo	169	63 (37,3)			
andere	CR845	20	8 (40,0)	0,471 [0,147; 1,502]	0,682 [0,368; 1,266] 0,205	-18,6 [-50,8; 13,6]
	Placebo	29	17 (58,6)			

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = **0,031**
schwarz oder afro-amerikanisch	CR845	135	76 (56,3)	2,127 [1,278; 3,538]	1,493 [1,129; 1,972] 0,004	18,6 [5,6; 31,6]
	Placebo	114	43 (37,7)			
weiß	CR845	255	131 (51,4)	2,019 [1,417; 2,877]	1,496 [1,218; 1,837] < 0,001	17,0 [8,2; 25,8]
	Placebo	262	90 (34,4)			
andere	CR845	35	15 (42,9)	0,606 [0,251; 1,464]	0,775 [0,489; 1,228] 0,267	-12,5 [-36,7; 11,7]
	Placebo	47	26 (55,3)			

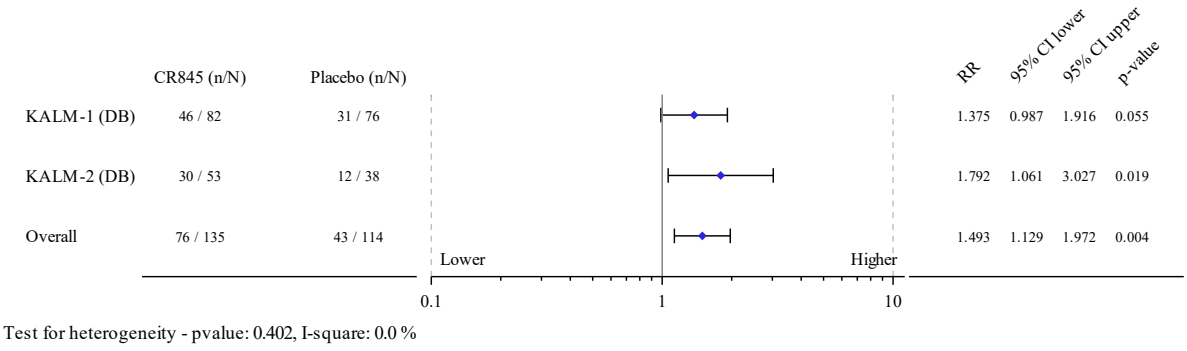
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05).
h: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2PGI_ISPC, BT2PGI_ISPC, IT2PGI_ISPC

In der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität (schwarz oder afroamerikanisch, weiß, andere)“ ergab sich für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ für Woche 12 in der IPD Meta-Analyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,031). Es zeigte sich sowohl für schwarze oder afroamerikanische und weiße Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil für Difelikefalin. Für Patienten anderer Ethnizitäten lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) liegen keine Anhaltspunkte für mögliche Effektmodifikationen (Interaktions-p-Wert: 0,080 bzw. 0,064) vor.

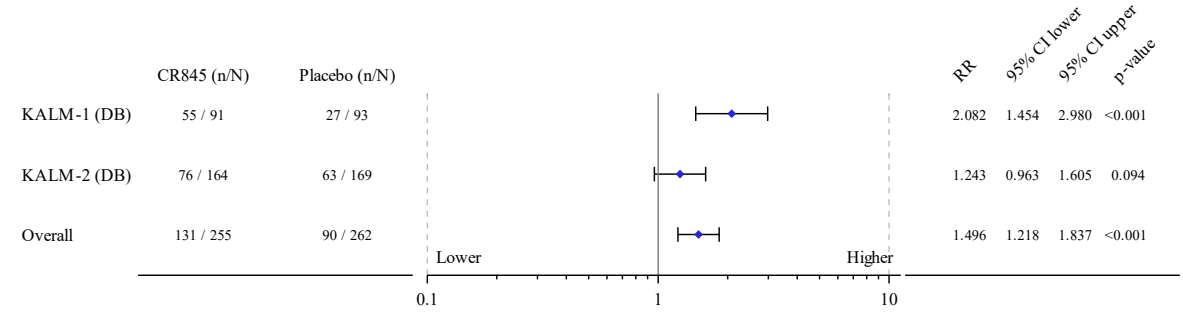


Test for heterogeneity - pvalue: 0.402, I-square: 0.0 %

Abbildung 4-66: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität (schwarz oder afroamerikanisch)“ für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2PGI_ISFRC1

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ für Woche 12 bei schwarzen oder afroamerikanischen Patienten ($p = 0,402$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die schwarzen oder afroamerikanischen Patienten für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-72). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,493 [1,129; 1,972]; $p < 0,004$).



Test for heterogeneity - pvalue: 0.022, I-square: 81.0 %

Abbildung 4-67: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität (weiß)“ für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2PGI_ISFRC2

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ für Woche 12 bei weißen Patienten ein Hinweis auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestand ($p = 0,022$; $I^2 = 81,0$ %), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß nicht rechtfertigt.

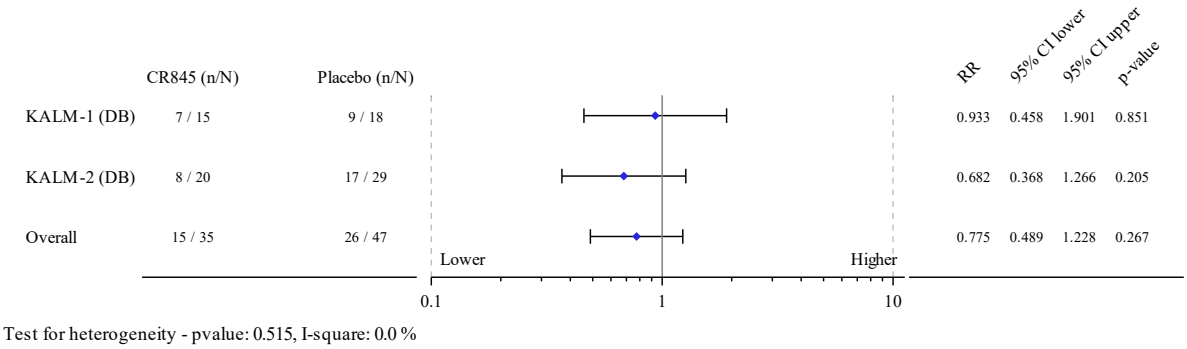


Abbildung 4-68: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Ethnizität (andere)“ für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2PGI_ISFRC3

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ für Woche 12 bei Patienten anderer Ethnizitäten ($p = 0,515$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die Patienten anderer Ethnizitäten für den Endpunkt „Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-72). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 0,775 [0,489; 1,228]; $p = 0,267$).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-73 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-73: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Studien KALM-1 (DB), KALM-2 (DB), IPD Meta-Analyse)

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Skindex-10 Fragebogen								
Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,349	0,637	0,739	0,585	0,390	0,505	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,982	**< 0,001**	0,111	0,169	0,988	0,365	0,393	0,575
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,466	**0,029**	0,462	0,207	0,561	0,684	n.d.	n.d.
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,135	0,596	0,500	0,698	0,353	0,589	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,980	0,080	0,427	**0,001**	0,355	0,283	0,319	0,369
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,328	0,333	0,517	**0,006**	0,184	0,256	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
a: Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung.								
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2STC_ISCA, AT2STC_ISCB, AT2STC_ISCC, AT2STC_ISCD, AT2STC_ISCE, AT2STC_ISCF, BT2STC_ISCA, BT2STC_ISCB, BT2STC_ISCC, BT2STC_ISCD, BT2STC_ISCE, BT2STC_ISCF, BT2STC_ISCG, BT2STC_ISCH, IT2STC_ISCA, IT2STC_ISCB, IT2STC_ISCC, IT2STC_ISCD, IT2STC_ISCE, IT2STC_ISCF, AT2STCD15_ISPA, AT2STCD15_ISPB, AT2STCD15_ISPC, AT2STCD15_ISPD, AT2STCD15_ISPE, AT2STCD15_ISPF, BT2STCD15_ISPA, BT2STCD15_ISPB, BT2STCD15_ISPC, BT2STCD15_ISPD, BT2STCD15_ISPE, BT2STCD15_ISPF, BT2STCD15_ISPG, BT2STCD15_ISPH, IT2STCD15_ISPA, IT2STCD15_ISPB, IAT2STCD15_ISPC, IT2STCD15_ISPD, IT2STCD15_ISPE, IT2STCD15_ISPF,								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Studie KALM-1 (DB), KALM-2 (DB) und die IPD Meta-Analyse wurden für die (Unter)-Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität sechs (KALM-1 (DB), IPD Meta-Analyse) bzw. acht (KALM-2 (DB)) Subgruppenanalysen durchgeführt. Es zeigten sich keine Belege für eine Effektmodifikation für die Studie KALM-1 (DB), zwei Belege für die Studie KALM-2 (DB) und zwei Belege für die IPD Meta-Analyse. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt auf einem niedrigen Niveau und es waren keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, wenn in mindestens einer Studie oder in der IPD Meta-Analyse ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ aufgetreten ist.

Skindex-10 Fragebogen

Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores

Subgruppe: Geschlecht

Im Folgenden sind die Werte der Subgruppenanalyse „Geschlecht (männlich, weiblich)" zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert grafisch dargestellt:

KALM-2 (DB)

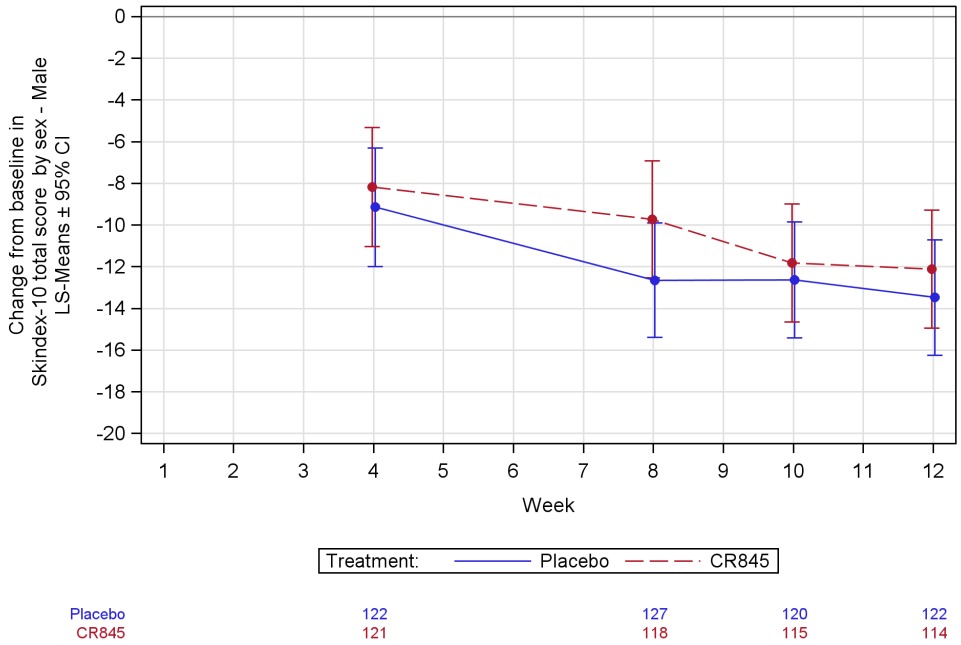


Abbildung 4-69: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2STC_ISGB1

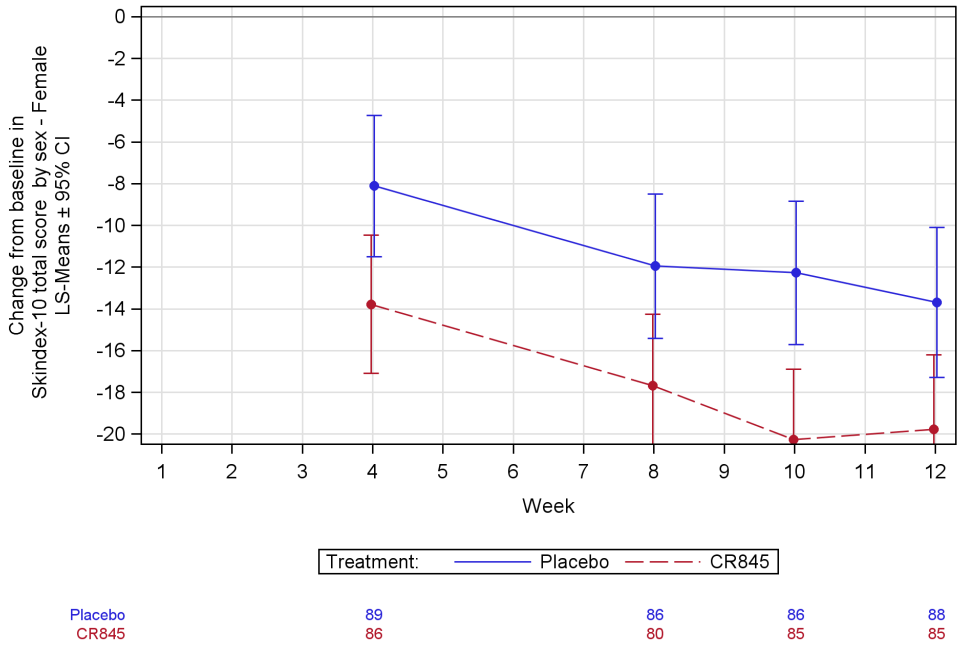


Abbildung 4-70: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der Studie KALM-2 (DB)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (7), Abbildung: BF2STC_ISGB2

IPD Meta-Analyse

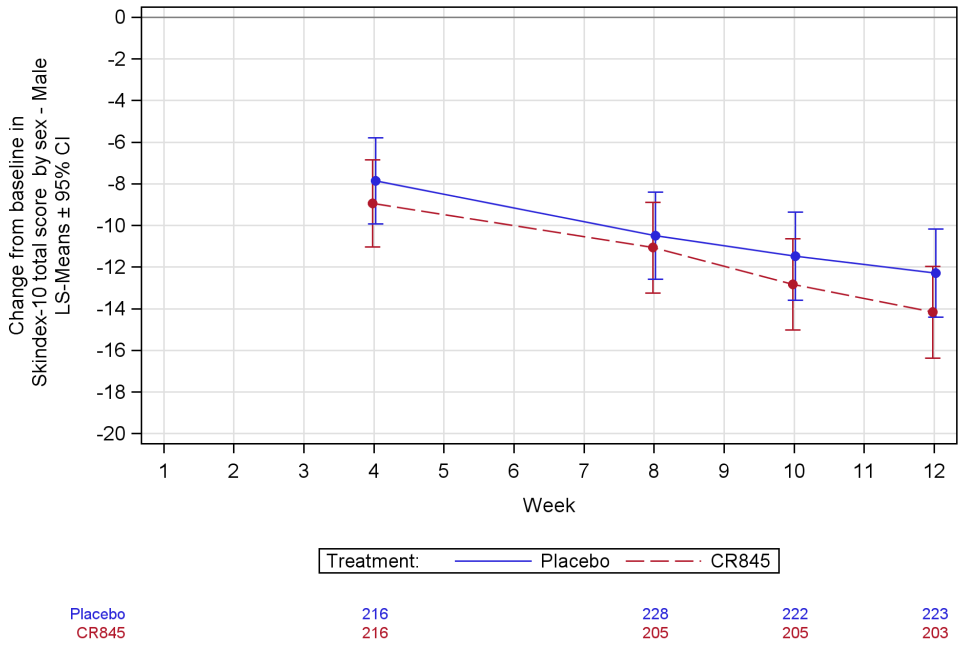


Abbildung 4-71: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf für männliche Patienten in der IPD Meta-Analyse

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2STC_ISGB1

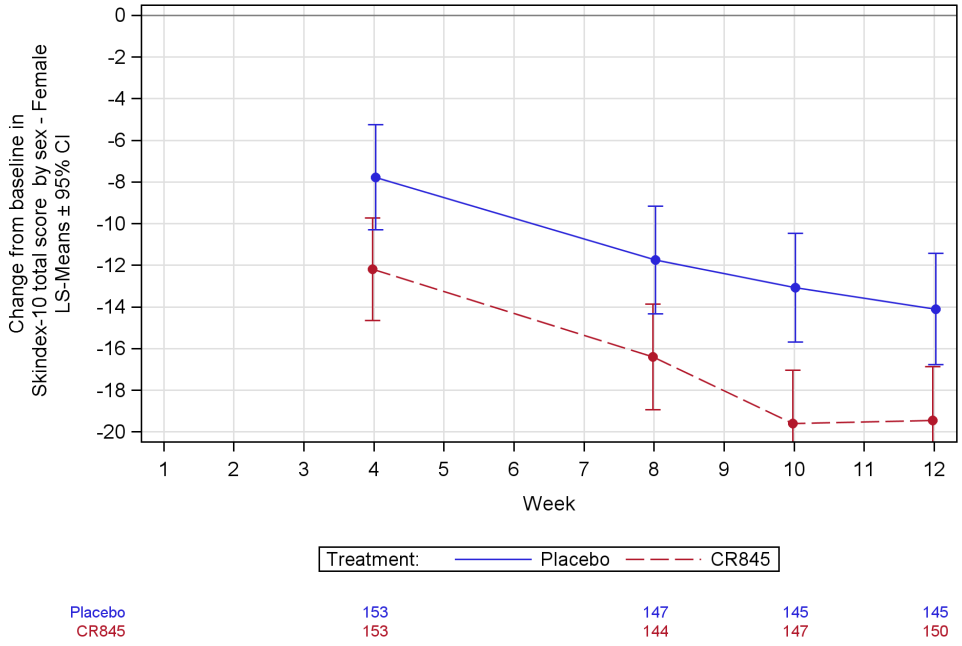


Abbildung 4-72: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des Skindex-10 Gesamtscores im Studienverlauf für weibliche Patienten in der IPD Meta-Analyse

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2STC_ISGB2

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscore“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
Veränderung des Skindex-10 Gesamtscore									
Geschlecht									
KALM-1 (DB)									Interaktionstest p = 0,637[d]
männlich	CR845	112	109	35,7 (14,3)	91	18,5 (15,3)	-16,3 (1,8)	-5,7 [-9,6; -1,8] 0,005	-0,33 [-0,62; -0,04]
	Placebo	119	116	36,4 (15,8)	103	25,1 (17,3)	-10,6 (1,7)		
weiblich	CR845	77	74	36,9 (14,6)	67	18,7 (15,3)	-18,9 (2,0)	-4,2 [-9,3; 0,9] 0,104	-0,17 [-0,52; 0,19]
	Placebo	70	69	41,4 (14,3)	58	25,1 (17,9)	-14,7 (2,1)		
KALM-2 (DB)									Interaktionstest p **< 0,001**
männlich	CR845	137	134	35,0 (14,9)	116	21,5 (16,6)	-12,1 (1,4)	1,4 [-2,0; 4,7] 0,425	0,03 [-0,22; 0,29]
	Placebo	139	135	33,2 (14,9)	125	19,0 (13,8)	-13,5 (1,4)		
weiblich	CR845	100	97	36,1 (15,3)	86	17,0 (16,3)	-19,8 (1,8)	-6,1 [-10,7; -1,5] 0,010	-0,35 [-0,65; -0,05]
	Placebo	97	95	35,7 (14,2)	89	23,0 (17,5)	-13,7 (1,8)		

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Baseline**		**Woche 12**		**Veränderung von Baseline für Woche 12**	**CR845 vs. Placebo**	
			n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[c] (SE)**	**LS-MWD[c] [95 %-KI] p-Wert**	**Hedges'g [95 %-KI]**
IPD Meta-Analyse[e]								Interaktionstest p = **0,029**	
männlich	CR845	249	243	35,3 (14,6)	207	20,2 (16,1)	-14,1 81,1)	-1,9 [-4,4; 0,7] 0,151	-0,13 [-0,32; 0,06]
	Placebo	258	251	34,7 (15,4)	228	21,8 (15,7)	-12,3 (1,1)		
weiblich	CR845	177	177	36,5 (14,9)	153	17,7 (15,9)	-19,5 (1,3)	-5,4 [-8,7; -2,0] 0,002	-0,28 [-0,51; -0,05]
	Placebo	167	164	38,1 (14,5)	147	23,8 (17,6)	-14,1 (1,4)		

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: LS-MW sowie LS-MWD werden mit einem MMRM ermittelt, das Behandlung, Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Baseline als Kovariate enthält. Die Stratifikationsfaktoren werden ebenfalls in dem Modell berücksichtigt.
d: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05).
e: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I^2 und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen AT2STC_ISCB, AT2STC_ISHB, BT2STC_ISCB, BT2STC_ISHB, IT2STC_ISCB, IT2STC_ISHB

In der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (männlich, weiblich)“ ergab sich für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ für Woche 12 in der IPD Meta-Analyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,029). Es zeigte sich bei weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil für Difelikefalin. Bei männlichen Patienten lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Auf Ebene der Einzelstudien zeigte sich in der Studie KALM-2 (DB) ebenfalls ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: < 0,001). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der im Vergleich zu Placebo bei weiblichen Patienten in einem Vorteil für Difelikefalin resultierte. Bei männlichen Patienten war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie KALM-1 (DB) liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,637) vor.

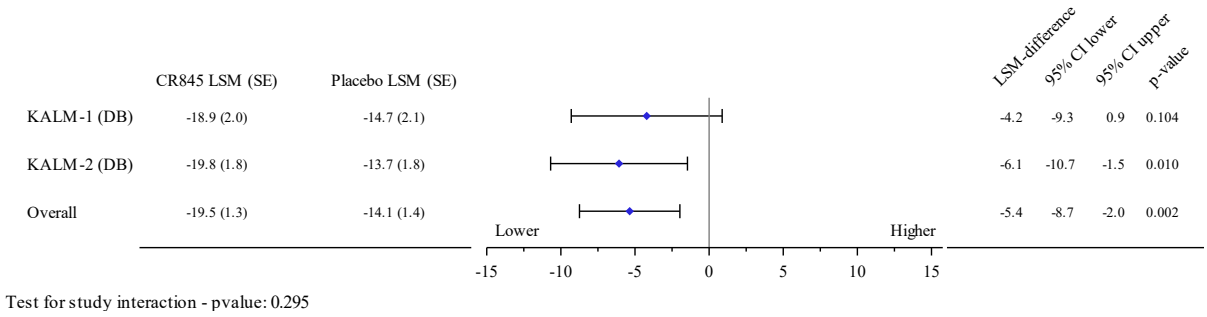


Abbildung 4-73: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht (weiblich)“ für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2STC_ISVCB2

Der p-Wert des Heterogenitätstests zeigte, dass für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscore“ für Woche 12 bei weiblichen Patienten (p = 0,295) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die weiblichen Patienten für den Endpunkt „Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-74). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (LS-MWD [95 %-KI]: -5,4 [-8,7; -2,0]; p = 0,002).

Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore

Subgruppe: Schweregrad der Erkrankung

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore“ (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)**	**CR845 vs. Placebo[c]**		
				OR [95%-KI][d]	**RR [95%-KI][d] p-Wert[f]**	**RD [95%-KI][e]**
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte						
Schweregrad der Erkrankung						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,698[g]
mäßig	CR845	83	30 (36,1)	1,492 [0,768; 2,900]	1,314 [0,833; 2,075] 0,238	8,6 [-6,8; 24,1]
	Placebo	80	22 (27,5)			
schwer	CR845	106	54 (50,9)	1,370 [0,800; 2,344]	1,181 [0,888; 1,572] 0,252	7,8 [-6,4; 22,1]
	Placebo	109	47 (43,1)			
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = **0,001**
mäßig	CR845	102	53 (52,0)	3,133 [1,765; 5,560]	2,025 [1,405; 2,917] < 0,001	26,3 [12,8; 39,8]
	Placebo	113	29 (25,7)			
schwer	CR845	102	54 (40,0)	0,881 [0,536; 1,446]	0,928 [0,695; 1,240] 0,616	-3,1 [-15,9; 9,7]
	Placebo	113	53 (43,1)			
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = **0,006**
mäßig	CR845	185	83 (44,9)	2,266 [1,471; 3,489]	1,698 [1,277; 2,257] < 0,001	18,4 [8,4; 28,5]
	Placebo	193	51 (26,4)			
schwer	CR845	241	108 (44,8)	1,072 [0,745; 1,541]	1,040 [0,848; 1,275] 0,708	1,7 [-7,7; 11,1]
	Placebo	232	100 (43,1)			

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
a: Anzahl Patienten in der ITT-Population. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR >1, des OR >1 und der RD >0 sprechen für Difelikefalin. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet. f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt. g: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05). h: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.). Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2STCD15_ISPD, BT2STCD15_ISPD, IT2STCD15_ISPD						

In der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-RS 4-6), schwer (WI-NRS ≥ 7))“ ergab sich für den Endpunkt „Verbesserung im Skindex-10 Gesamtscore - Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ für Woche 12 in der IPD Meta-Analyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,006). Es zeigte sich bei Patienten mit mäßigem CKD-aP ein statistisch signifikanter Vorteil für Difelikefalin. Bei Patienten mit schwerem CKD-aP lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Auf Ebene der Einzelstudien zeigte sich in der Studie KALM-2 (DB) ebenfalls ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,001). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mäßigem CKD-aP in einem Vorteil für Difelikefalin resultierte. Bei Patienten mit schwerem CKD-aP war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie KALM-1 (DB) liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,698) vor.

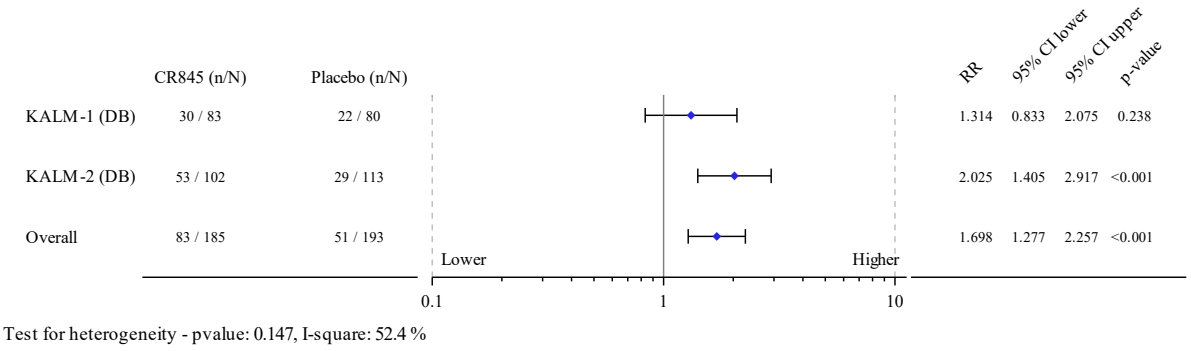


Abbildung 4-74: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig)“ für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (ITT-Population)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2STCD15_ISFRD1

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ für Woche 12 bei Patienten mit mäßigem CKD-aP ($p = 0{,}147$; $I^2 = 52{,}4$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die Patienten mit mäßigem CKD-aP für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-75). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,698 [1,277; 2,257]; $p < 0{,}001$).

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-76 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit (Studien KALM-1 (DB), KALM-2 (DB), IPD Meta-Analyse)

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Verträglichkeit								
Übersicht der UE								
UE (Gesamt)								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,840	0,348	0,111	0,361	0,359	0,891	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,093	0,419	0,242	0,057	**0,041**	**0,009**	0,344	0,562
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,242	0,995	0,766	**0,042**	**0,034**	0,066	n.d.	n.d.
SUE								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,138	0,772	0,449	0,886	0,614	0,347	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,515	0,955	0,161	0,973	0,514	0,108	0,072	0,234
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,144	0,888	0,138	0,957	0,883	0,070	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Schwere UE								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,809	0,517	0,756	0,997	0,759	0,682	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,388	0,517	0,185	0,662	0,429	0,257	0,314	0,598
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,406	0,381	0,293	0,675	0,459	0,262	n.d.	n.d.
Nicht schwere UE								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,750	0,386	0,172	0,483	0,484	0,886	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	**0,035**	0,456	0,157	**0,048**	0,059	**0,015**	0,234	0,508
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,155	0,997	0,956	0,051	0,064	0,088	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,586	0,664	0,139	**0,022**	0,772	0,356	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,691	0,219	0,938	0,066	0,466	0,822	NA	0,765
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,540	0,239	0,305	0,422	0,592	0,396	n.d.	n.d.
UE, die zum Tod führten								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[b]								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	In dieser Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.							
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,140	0,425	0,561	0,525	0,368	0,447	0,168	0,545
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,259	0,202	0,602	0,346	0,208	0,260	n.d.	n.d.
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,315	0,113	0,294	0,314	0,477	0,551	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	In dieser Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.							
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	In der IPD Meta-Analyse trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.							
SOC: Erkrankungen des Nervensystems								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	In dieser Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.							
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	In dieser Studie trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.							
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,259	0,973	0,112	0,425	0,221	0,743	n.d.	n.d.
SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[b]								
Es traten weder in den Einzelstudien noch in der IPD Meta-Analyse Ereignisse statistisch signifikante unterschiedlich auf.								
Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[b]								
Es traten weder in den Einzelstudien noch in der IPD Meta-Analyse Ereignisse statistisch signifikante unterschiedlich auf.								

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)								
Gangstörungen								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	NA	NA	NA	NA	0,861	NA	n.d.	n.d.
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,723	NA	NA	0,189	0,129	0,591	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,561	0,747	0,938	0,922	0,956	0,311	0,582	0,259
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,865	0,699	0,776	0,483	0,349	0,656	n.d.	n.d.
Schwindelgefühl								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	0,526	NA	NA	NA	0,059	NA	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,882	0,369	0,467	0,504	0,543	0,955	0,526	0,419
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,263	0,917	0,221	0,288	0,079	0,874	n.d.	n.d.
Somnolenz								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	0,874	NA	NA	0,102	0,255	0,280	0,690	NA
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,322	0,689	0,399	0,230	0,514	0,100	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	NA	NA	NA	NA	0,927	0,051	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	NA	0,383	NA	NA	0,235	NA	NA	0,898
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,622	0,414	0,702	0,340	0,193	0,338	n.d.	n.d.
Gefühl anomal								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	NA	NA	NA	0,831	0,299	NA	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	NA	NA	0,650	0,721	0,996	0,932	0,201	NA
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,314	0,791	0,679	0,901	0,329	0,729	n.d.	n.d.
Tachykardie und Palpitationen								
KALM-1 (DB) (*Woche 12*)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
KALM-2 (DB) (*Woche 12*)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
IPD Meta-Analyse (*Woche 12*)	0,352	NA	0,720	NA	0,749	NA	n.d.	n.d.
Es traten in beiden Studien als auch in der IPD Meta-Analyse für alle weiteren UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) in einem Merkmal weniger als zehn Ereignisse auf.								
UE von besonderem Interesse (schwer)								
Es traten in beiden Studien als auch in der IPD Meta-Analyse für alle UE von besonderem Interesse (schwer) in einem Merkmal weniger als zehn Ereignisse auf.								

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)								
Es traten in beiden Studien als auch in der IPD Meta-Analyse für alle UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) in einem Merkmal weniger als zehn Ereignisse auf.								

a: Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung
b: Ergebnisse zu UE auf Ebene der SOC und PT werden dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Studienpopulation statistisch signifikant ist.

n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

NA: In dieser Subgruppe umfasste mindestens ein Merkmal weniger als zehn Patienten oder es traten in einem Merkmal weniger als zehn Ereignisse auf.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2A_SSIA, AT2A_SSIB, AT2A_SSIC, AT2A_SSID, AT2A_SSIE, AT2A_SSIF; BT2A_SSIA, BT2A_SSIB, BT2A_SSIC, BT2A_SSID, BT2A_SSIE, BT2A_SSIF, BT2A_SSIG, BT2A_SSIH; IT2A_SSIA, IT2A_SSIB, IT2A_SSIC, IT2A_SSID, IT2A_SSIE, IT2A_SSIF, AT2AS_SSIA, AT2AS_SSIB, AT2AS_SSIC, AT2AS_SSID, AT2AS_SSIE, AT2AS_SSIF; BT2AS_SSIA, BT2A_SSSIB, BT2AS_SSIC, BT2AS_SSID, BT2AS_SSIE, BT2AS_SSIF, BT2AS_SSIG, BT2AS_SSIH; IT2AS_SSIA, IT2AS_SSIB, IT2AS_SSIC, IT2AS_SSID, IT2AS_SSIE, IT2AS_SSIF, AT2AC_SSIA, AT2AC_SSIB, AT2AC_SSIC, AT2AC_SSID, AT2AC_SSIE, AT2AC_SSIF; BT2AC_SSIA, BT2AC_SSIB, BT2AC_SSIC, BT2AC_SSID, BT2AC_SSIE, BT2AC_SSIF, BT2AC_SSIG, BT2AC_SSIH; IT2AC_SSIA, IT2AC_SSIB, IT2AC_SSIC, IT2AC_SSID, IT2AC_SSIE, IT2AC_SSIF, AT2AN_SSIA, AT2AN_SSIB, AT2AN_SSIC, AT2AN_SSID, AT2AN_SSIE, AT2AN_SSIF; BT2AN_SSIA, BT2AN_SSIB, BT2AN_SSIC, BT2AN_SSID, BT2AN_SSIE, BT2AN_SSIF, BT2AN_SSIG, BT2AN_SSIH; IT2AN_SSIA, IT2AN_SSIB, IT2AN_SSIC, IT2AN_SSID, IT2AN_SSIE, IT2AN_SSIF, AT2AT_SSIA, AT2AT_SSIB, AT2AT_SSIC, AT2AT_SSID, AT2AT_SSIE, AT2AT_SSIF; BT2AT_SSIA, BT2AT_SSIB, BT2AT_SSIC, BT2AT_SSID, BT2AT_SSIE, BT2AT_SSIF, BT2AT_SSIG, BT2AT_SSIH; IT2AT_SSIA, IT2AT_SSIB, IT2AT_SSIC, IT2AT_SSID, IT2AT_SSIE, IT2AT_SSIF, AT2A_SSSA, AT2A_SSSB, AT2A_SSSC, AT2A_SSSD, AT2A_SSSE, AT2A_SSSF, BT2A_SSSA, BT2A_SSSB, BT2A_SSSC, BT2A_SSSD, BT2A_SSSE, BT2A_SSSF, BT2A_SSSG, BT2A_SSSH, IT2A_SSSA, IT2A_SSSB, IT2A_SSSC, IT2A_SSSD, IT2A_SSSE, IT2A_SSSF, BT2AEG_SSIA, BT2AEG_SSIB, BT2AEG_SSIC, BT2AEG_SSID, BT2AEG_SSIE, BT2AEG_SSIF, BT2AEG_SSIG, BT2AEG_SSIH, IT2AEG_SSIA, IT2AEG_SSIB, IT2AEG_SSIC, IT2AEG_SSID, IT2AEG_SSIE, IT2AEG_SSIF, AT2AEF_SSIA, AT2AEF_SSIB, AT2AEF_SSIC, AT2AEF_SSID, AT2AEF_SSIE, AT2AEF_SSIF, BT2AEF_SSIA, BT2AEF_SSIB, BT2AEF_SSIC, BT2AEF_SSID, BT2AEF_SSIE, BT2AEF_SSIF, BT2AEF_SSIG, BT2AEF_SSIH, IT2AEF_SSIA, IT2AEF_SSIB, IT2AEF_SSIC, IT2AEF_SSID, IT2AEF_SSIE, IT2AEF_SSIF, AT2AEV_SSIA, AT2AEV_SSIB, AT2AEV_SSIC, AT2AEV_SSID, AT2AEV_SSIE, AT2AEV_SSIF, BT2AEV_SSIA, BT2AEV_SSIB, BT2AEV_SSIC, BT2AEV_SSID, BT2AEV_SSIE, BT2AEV_SSIF, BT2AEV_SSIG, BT2AEV_SSIH,

Endpunkt Studie (*Woche*)	**Alter** (< 65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	**Geschlecht** (männlich vs. weiblich)	**Ethnizität** (schwarz oder afro-amerikanisch vs. weiß vs. andere)	**Schweregrad der Erkrankung** (mäßig vs. schwer)	**Spez. medizinische Bedingungen**[a] (ja vs. nein)	**Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz** (ja vs. nein)	**Region** (USA vs. Asien vs. Osteuropa vs. Westeuropa/ europäischer Ursprung)	**Dialyseverfahren** (Hämodialyse vs. Hämodiafiltration)
IT2AEV_SSIA, IT2AEV_SSIB, IT2AEV_SSIC, IT2AEV_SSID, IT2AEV_SSIE, IT2AEV_SSIF, AT2AEO_SSIA, AT2AEO_SSIB, AT2AEO_SSIC, AT2AEO_SSID, AT2AEO_SSIE, AT2AEO_SSIF, BT2AEO_SSIA, BT2AEO_SSIB, BT2AEO_SSIC, BT2AEO_SSID, BT2AEO_SSIE, BT2AEO_SSIF, BT2AEO_SSIG, IT2AEO_SSIA, IT2AEO_SSIB, IT2AEO_SSIC, IT2AEO_SSID, IT2AEO_SSIE, IT2AEO_SSIF, AT2AEM_SSIA, AT2AEM_SSIB, AT2AEM_SSIC, AT2AEM_SSID, AT2AEM_SSIE, AT2AEM_SSIF, AT2AEM_SSIH, BT2AEM_SSIA, BT2AEM_SSIB, BT2AEM_SSIC, BT2AEM_SSID, BT2AEM_SSIE, BT2AEM_SSIF, BT2AEM_SSIG, IT2AEM_SSIA, IT2AEM_SSIB, IT2AEM_SSIB, IT2AEM_SSID, IT2AEM_SSIE, IT2AEM_SSIF, IT2AEE_SSIA, IT2AEE_SSIB, IT2AEE_SSIC, IT2AEE_SSID, IT2AEE_SSIE, IT2AEE_SSIF, AT2AEU_SSIA, AT2AEU_SSIB, AT2AEU_SSIC, AT2AEU_SSID, AT2AEU_SSIDE, AT2AEU_SSIDF, BT2AEU_SSIA, BT2AEU_SSIB, BT2AEU_SSIC, BT2AEU_SSID, BT2AEU_SSIE, BT2AEU_SSIF, BT2AEU_SSIG, BT2AEU_SSIH, IT2AEU_SSIA, IT2AEU_SSIB, IT2AEU_SSIC, IT2AEU_SSID, IT2AEU_SSIE, IT2AEU_SSIF, AT2AER_SSIA, BT2AER_SSIA, BT2AER_SSIB, BT2AER_SSIC, BT2AER_SSID, BT2AER_SSIE, BT2AER_SSIF, BT2AER_SSIG, , BT2AER_SSIH, IT2AER_SSIA, IT2AER_SSIA, IT2AER_SSIC, IT2AER_SSID, IT2AER_SSIE, IT2AER_SSIF								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für die Studie KALM-1 (DB), KALM-2 (DB) und die IPD Meta-Analyse wurden für die (Unter)-Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit sechs (KALM-1 (DB), IPD Meta-Analyse) bzw. acht (KALM-2 (DB)) Subgruppenanalysen durchgeführt. Es zeigten sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Studie KALM-1 (DB), fünf Belege für die Studie KALM-2 (DB) und zwei Belege für die IPD Meta-Analyse. Die Anzahl der beobachteten Effektmodifikationen liegt auf einem niedrigen Niveau und es waren keine auffälligen Häufungen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten. Auf Grund dessen wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, wenn in mindestens einer Studie oder in der IPD Meta-Analyse ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ aufgetreten ist.

Übersicht der UE

Subgruppe: Alter

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum „Alter“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
Nicht schwere UE						
Alter						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,750[g]
< 65 Jahre	CR845	135	88 (65,2)	1,311 [0,801; 2,144]	1,108 [0,919; 1,336] 0,282	6,4 [-5,9; 18,6]
	Placebo	136	80 (58,8)			
≥ 65 Jahre	CR845	54	40 (74,1)	1,645 [0,717; 3,773]	1,167 [0,900; 1,513] 0,240	10,6 [-8,8; 30,0]
	Placebo	52	33 (63,5)			
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = **0,035**
< 65 Jahre	CR845	146	97 (66,4)	1,806 [1,132; 2,883]	1,271 [1,050; 1,537] 0,013	14,2 [2,5; 25,8]
	Placebo	153	80 (52,3)			
≥ 65 Jahre	CR845	89	61 (68,5)	0,835 [0,433; 1,610]	0,948 [0,781; 1,151 0,592	-3,7 [-18,5; 11,0]
	Placebo	83	60 (72,3)			
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = 0,155[g]
< 65 Jahre	CR845	281	185 (65,8)	1,554 [1,108; 2,180]	1,189 [1,041; 1,359] 0,011	10,5 [2,1; 18,8]
	Placebo	289	160 (55,4)			
≥ 65 Jahre	CR845	143	101 (70,6)	1,086 [0,651; 1,812]	1,025 [0,878; 1,197] 0,753	1,7 [-9,8; 13,3]
	Placebo	135	93 (68,9)			

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
a: Anzahl Patienten im SAF-S. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet. f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt. g: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05). h: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.). Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2AN_SSIA, BT2AN_SSIA, IT2AN_SSIA						

In der Subgruppenanalysen zu „Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)“ ergab sich für den Endpunkt „Übersicht der UE – nicht schwere UE“ für Woche 12 in der Studie KALM-2 (DB) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,035). Es zeigte sich für Patienten < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Für Patienten ≥ 65 Jahre lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen Für die Studie KALM-1 (DB) und die IPD Meta-Analyse liegen keine Anhaltspunkte für mögliche Effektmodifikationen (Interaktions-p-Wert: 0,750 bzw. 0,155) vor.

Subgruppe: Schweregrad der Erkrankung

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum „Schweregrad der Erkrankung“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)**	**CR845 vs. Placebo[c]**		
				OR [95%-KI][d]	**RR [95%-KI][d] p-Wert[f]**	**RD [95%-KI][e]**
UE (Gesamt)						
Schweregrad der Erkrankung						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,361[g]
mäßig	CR845	83	58 (69,9)	1,664 [0,871; 3,182]	1,200 [0,950; 1,517] 0,123	11,7 [-4,3; 27,6]
	Placebo	79	46 (58,2)			
schwer	CR845	106	72 (67,9)	1,133 [0,643; 1,998]	1,043 [0,863; 1,261] 0,666	2,8 [-10,8; 16,3]
	Placebo	109	71 (65,1)			
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = 0,057[g]
mäßig	CR845	101	71 (70,3)	1,947 [1,106; 3,426]	1,281 [1,039; 1,580] 0,020	15,4 [1,7; 29,2]
	Placebo	113	62 (54,9)			
schwer	CR845	134	89 (66,4)	0,953 [0,566; 1,604]	0,984 [0,829; 1,169] 0,857	-1,1 [-13,4; 11,2]
	Placebo	123	83 (67,5)			
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = **0,042**
mäßig	CR845	184	129 (70,1)	1,824 [1,192; 2,791]	1,246 [1,066; 1,457] 0,005	13,9 [3,7; 24,0]
	Placebo	192	108 (56,3)			
schwer	CR845	240	161 (67,1)	1,032 [0,704; 1,514]	1,011 [0,890; 1,148] 0,871	0,7 [-8,2; 9,6]
	Placebo	232	154 (66,4)			
Nicht schwere UE						
Schweregrad der Erkrankung						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,483[g]
mäßig	CR845	83	58 (69,9)	1,664 [0,871; 3,182]	1,200 [0,950; 1,517] 0,123	11,7 [-4,3; 27,6]
	Placebo	79	46 (58,2)			
schwer	CR845	106	70 (66,0)	1,219 [0,698; 2,128]	1,074 [0,878; 1,315] 0,487	4,6 [-9,2; 18,3]
	Placebo	109	67 (61,5)			

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = **0,048**
mäßig	CR845	101	71 (70,3)	2,091 (1,189; 3,676]	1,324 [1,068; 1,641] 0,010	17,2 [3,5; 30,9]
	Placebo	113	60 (53,1)			
schwer	CR845	134	87 (64,9)	0,995 [0,596; 1,662]	0,998 [0,834; 1,195] 0,985	-0,1 [-12,6; 12,3]
	Placebo	123	80 (65,9)			
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = 0,051[g]
mäßig	CR845	184	129 (70,1)	1,903 [1,244; 2,910]	1,270 [1,084; 1,488] 0,003	14,9 [4,7; 25,1]
	Placebo	192	106 (55,2)			
schwer	CR845	240	157 (65,4)	1,094 [0,750; 1,594]	1,032 [0,903; 1,181] 0,642	2,1 [-7,0; 11,1]
	Placebo	232	147 (63,4)			
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Schweregrad der Erkrankung						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = **0,022**
mäßig	CR845	83	10 (12,0)	10,685 [1,335; 85,549]	9,518 [1,247; 72,646] 0,007	10,8 [2,1; 19,4]
	Placebo	79	1 (1,3)			
schwer	CR845	106	5 (4,7)	0,625 [0,198; 1,976]	0,643 [0,217; 1,902] 0,421	-2,6 [-9,9; 4,7]
	Placebo	109	8 (7,3)			
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = 0,066[g]
mäßig	CR845	101	1 (1,0)	0,273 [0,030; 2,479]	0,280 [0,032; 2,462] 0,373	-2,5 [-7,4; 2,3]
	Placebo	113	4 (3,5)			
schwer	CR845	134	12 (9,0)	2,926 [0,918; 9,329]	2,754 [0,912; 8,312] 0,059	5,7 [-0,8; 12,2]
	Placebo	123	4 (3,3)			
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = 0,422[g]
mäßig	CR845	184	11 (6,0)	2,378 [0,810; 6,983]	2,296 [0,813; 6,479] 0,106	3,4 [-1,3; 8,0]
	Placebo	192	5 (2,6)			
schwer	CR845	240	17 (7,1)	1,398 [0,652; 2,995]	1,369 [0,669; 2,804] 0,388	1,9 [-2,8; 6,7]
	Placebo	232	12 (5,2)			

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
a: Anzahl Patienten im SAF-S. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet. f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt. g: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05). h: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.). Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2A_SSID, BT2A_SSID, IT2A_SSID, AT2AN_SSID, BT2AN_SSID, IT2AN_SSID, AT2AT_SSID, BT2AT_SSID, IT2AT_SSID						

In der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-NRS 4-6), schwer (WI-NRS ≥ 7))“ ergab sich für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE (Gesamt)“ für Woche 12 in der IPD Meta-Analyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,042). Es zeigte sich für Patienten mit mäßigem CKD-aP ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Für Patienten mit schwerem CKD-aP lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) liegen keine Anhaltspunkte für mögliche Effektmodifikationen (Interaktions-p-Wert: 0,361 bzw. 0,057) vor.

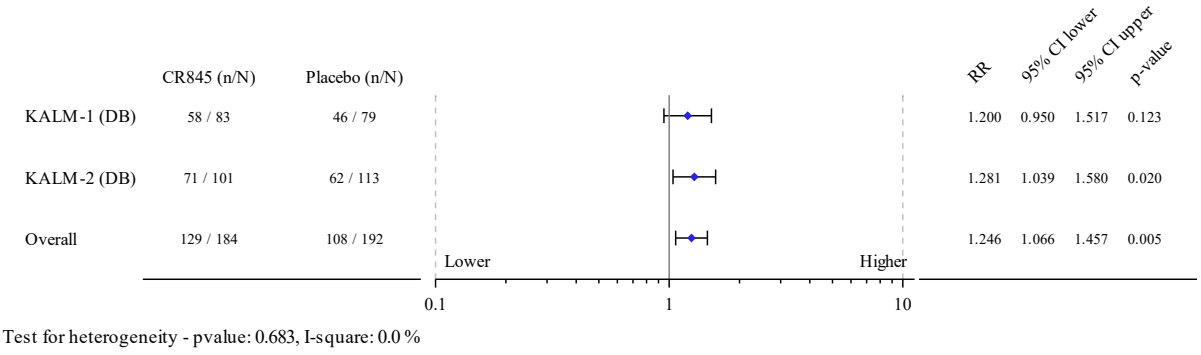


Abbildung 4-75: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig)“ für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SSFRD1

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ für Woche 12 bei Patienten mit mäßigem CKD-aP ($p = 0,683$; $I^2 = 0,0$ %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die Patienten mit mäßigem CKD-aP für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-78). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,246 [1,066; 1,457]; $p = 0,005$).

In der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-NRS 4-6), schwer (WI-NRS ≥ 7))“ ergab sich für den Endpunkt „Übersicht der UE – nicht schwere UE“ für Woche 12 in der Studie KALM-2 (DB) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,048). Es zeigte sich für Patienten mit mäßigem CKD-aP ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Für Patienten mit schwerem CKD-aP lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen Für die Studie KALM-1 (DB) und die IPD Meta-Analyse liegen keine Anhaltspunkte für mögliche Effektmodifikationen (Interaktions-p-Wert: 0,483 bzw. 0,051) vor.

In der Subgruppenanalysen zu „Schweregrad der Erkrankung (mäßig (WI-NRS 4-6), schwer (WI-NRS ≥ 7))“ ergab sich für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE, die zum Therapieabbruch führten“ für Woche 12 in der Studie KALM-1 (DB) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,022). Es zeigte sich für Patienten mit mäßigem CKD-aP ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Für Patienten mit schwerem CKD-aP lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen Für die Studie KALM-2 (DB) und die IPD Meta-Analyse liegen keine Anhaltspunkte für mögliche Effektmodifikationen (Interaktions-p-Wert: 0,066 bzw. 0,422) vor.

Subgruppe: Spezifische medizinische Bedingungen

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Spezifische medizinische Bedingungen“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
UE (Gesamt)						
Spezifische medizinische Bedingungen						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,359[g]
ja	CR845	25	18 (72,0)	0,857 [0,252; 2,910]	0,960 [0,694; 1,328] 0,806	-3,0 [-30,6; 24,6]
	Placebo	28	21 (75,0)			
nein	CR845	164	112 (68,3)	1,436 [0,910; 2,266]	1,138 [0,966; 1,341] 0,120	8,3 [-2,7; 19,3]
	Placebo	160	96 (60,0)			
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = **0,041**
ja	CR845	41	30 (73,2)	0,528 [0,173; 1,608]	0,873 [0,692; 1,103] 0,260	-10,6 [-31,2; 10,0]
	Placebo	37	31 (83,8)			
nein	CR845	194	130 (67,0)	1,515 [1,005; 2,283]	1,170 [1,001; 1,366] 0,047	9,7 [-0,3; 19,8]
	Placebo	199	114 (57,3)			
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = **0,034**
ja	CR845	66	48 (72,7)	0,667 [0,295; 1,505]	0,909 [0,751; 1,101] 0,329	-7,3 [-23,3; 8,7]
	Placebo	65	52 (80,0)			
nein	CR845	358	242 (67,6)	1,480 [1,091; 2,008]	1,156 [1,032; 1,294] 0,012	9,1 [1,8; 16,4]
	Placebo	359	210 (58,5)			

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
a: Anzahl Patienten im SAF-S. b: Anzahl Patienten mit Ereignis. c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin. d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet. e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet. f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt. g: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05). h: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.). Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8) Tabellen: AT2A_SSIE, BT2A_SSIE, IT2A_SSIE						

In der Subgruppenanalysen zu „spezifischen medizinischen Bedingungen (ja, nein)“ ergab sich für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE (Gesamt)“ für Woche 12 in der IPD Meta-Analyse ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,034). Es zeigte sich bei Patienten ohne spezifische medizinische Bedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Bei Patienten mit spezifischen medizinischen Bedingungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Auf Ebene der Einzelstudien zeigte sich in der Studie KALM-2 (DB) ebenfalls ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,041). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Bei Patienten mit spezifischen medizinischen Bedingungen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie KALM-1 (DB) liegen keine Anhaltspunkte für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,359) vor.

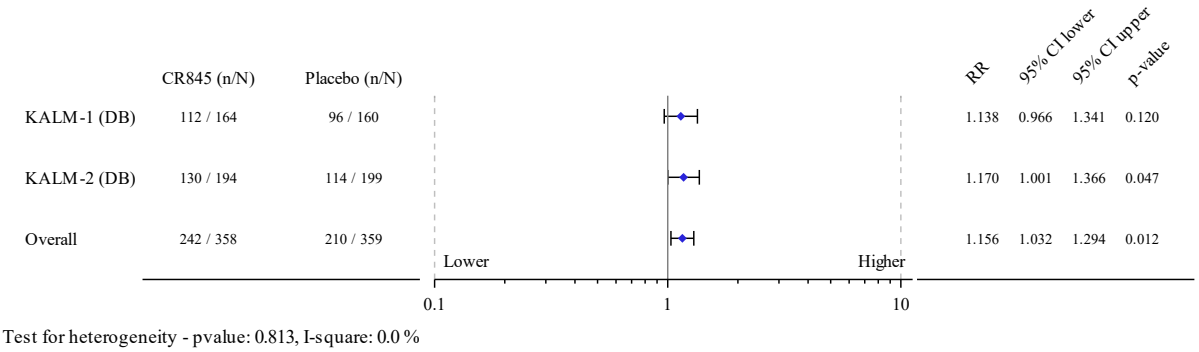


Abbildung 4-76: IPD Meta-Analyse (Forest Plot) der Subgruppenanalysen zu „Spezifische medizinische Bedingungen (nein)“ für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ aus den RCT KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) für Woche 12 (SAF-S)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (8), Abbildung: IF2A_SSFRE1

Der p-Wert und das I^2 des Heterogenitätstests zeigten, dass für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ für Woche 12 bei Patienten ohne spezifische medizinische Bedingungen (p = 0,813; I^2 = 0,0 %) keine Hinweise auf eine Heterogenität für die Studienergebnisse der ITT-Population der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bestanden, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektmaß entsprechend rechtfertigt.

Die Einzelstudienergebnisse und die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für die Patienten ohne spezifische medizinische Bedingungen für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ für Woche 12 sind gleichgerichtet (Tabelle 4-79). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zuungunsten von Difelikefalin (RR [95 %-KI]: 1,156 [1,032; 1,294]; p = 0,012).

Subgruppe: Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-S) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Subgruppe Studie	**Behandlung**	**N[a]**	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)**	**CR845 vs. Placebo[c]**		
				OR [95%-KI][d]	**RR [95%-KI][d] p-Wert[f]**	**RD [95%-KI][e]**
UE (Gesamt)						
Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,891[g]
ja	CR845	117	75 (64,1)	1,283 [0,752; 2,191]	1,102 [0,894; 1,357] 0,361	5,9 [-7,6; 19,5]
	Placebo	110	64 (58,2)			
nein	CR845	72	55 (76,4)	1,526 [0,741; 3,143]	1,124 [0,921; 1,372] 0,252	8,4 [-7,2; 24,0]
	Placebo	78	53 (67,9)			
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = **0,009**
ja	CR845	148	99 (66,9)	1,841 [1,153; 2,941]	1,279 [1,058; 1,546] 0,010	14,6 [2,9; 26,2]
	Placebo	151	79 (52,3)			
nein	CR845	87	61 (70,1)	0,675 [0,340; 1,342]	0,903 [0,755; 1,079] 0,263	-7,5 [-21,8; 6,7]
	Placebo	85	66 (77,6)			
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = 0,066[g]
ja	CR845	265	174 (65,7)	1,578 [1,110; 2,243]	1,198 [1,041; 1,379] 0,011	10,9 [2,2; 19,6]
	Placebo	261	143 (54,8)			
nein	CR845	159	116 (73,0)	0,997 [0,610; 1,631]	0,999 [0,875; 1,141] 0,992	-0,1 [-10,4; 10,3]
	Placebo	163	119 (73,0)			
Nicht schwere UE						
Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz						
KALM-1 (DB)						Interaktionstest p = 0,886[h]
ja	CR845	117	74 (63,2)	1,332 [0,782; 2,269]	1,122 [0,905; 1,391] 0,291	6,9 [-6,7; 20,5]
	Placebo	110	62 (56,4)			
nein	CR845	72	54 (75,0)	1,588 [0,782; 3,226]	1,147 [0,930; 1,414] 0,201	9,6 [-6,3; 25,5]
	Placebo	78	51 (65,4)			

Endpunkt Subgruppe Studie	Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n[b] (%)	CR845 vs. Placebo[c]		
				OR [95%-KI][d]	RR [95%-KI][d] p-Wert[f]	RD [95%-KI][e]
KALM-2 (DB)						Interaktionstest p = **0,015**
ja	CR845	148	97 (65,5)	1,877 [1,178; 2,990]	1,302 [1,069; 1,586] 0,008	15,2 [3,5; 26,9]
	Placebo	151	76 (50,3)			
nein	CR845	87	61 (70,1)	0,770 [0,393; 1,510]	0,931 [0,775; 1,119] 0,447	-5,2 [-19,6; 9,3]
	Placebo	85	64 (75,3)			
IPD Meta-Analyse[h]						Interaktionstest p = 0,088[g]
ja	CR845	265	171 (64,5)	1,621 [1,143; 2,301]	1,220 [1,055; 1,411] 0,007	11,7 [2,9; 20,4]
	Placebo	261	138 (52,9)			
nein	CR845	159	115 (72,3)	1,091 [0,672, 1,770]	1,025 [0,893; 1,177] 0,725	1,8 [-8,7; 12,3]
	Placebo	163	115 (70,6)			

a: Anzahl Patienten im SAF-S.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Die Schätzungen des RR <1, des OR <1 und der RD <0 sprechen für Difelikefalin.
d: Das 95 %-KI wurde nach der Wald-Methode berechnet.
e: Das 95 %-KI wurde nach der Newcombe-Methode berechnet.
f: Statistischer Test basierend auf RR. Wenn der chi²-Test keine Konvergenz zur Normalität ergibt, wird der exakte Test von Fisher durchgeführt.
g: Es besteht kein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert > 0,05).
h: Die Meta-Analyse wurde anhand gepoolter individueller Patientendaten ohne Anpassung durchgeführt (Forest-Plot inkl. I² und Heterogenitätstest, s. u.).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8), Tabellen: AT2A_SSIF, BT2A_SSIF IT2A_SSIF, AT2AN_SSIF, BT2AN_SSIF, IT2AN_SSIF

In der Subgruppenanalysen zu „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz (ja, nein)“ ergab sich für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE (Gesamt)“ für Woche 12 in der Studie KALM-2 (DB) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,009). Es zeigte sich für Patienten, die Medikamente gegen Juckreiz verwenden, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Für Patienten, die keine Medikamente gegen Juckreiz verwenden, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen Für die Studie KALM-1 (DB) und die IPD Meta-Analyse liegen keine Anhaltspunkte für mögliche Effektmodifikationen (Interaktions-p-Wert: 0,891 bzw. 0,066) vor.

In der Subgruppenanalysen zu „Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz (ja, nein)“ ergab sich für den Endpunkt „Übersicht der UE – nicht schwere UE“ für Woche 12 in der Studie KALM-2 (DB) ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,015). Es zeigte sich für Patienten, die Medikamente gegen Juckreiz verwenden ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Difelikefalin. Für Patienten, die keine Medikamente gegen Juckreiz verwenden, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen. Für die Studie KALM-1 (DB) und die IPD Meta-Analyse liegen keine Anhaltspunkte für mögliche Effektmodifikationen (Interaktions-p-Wert: 0,886 bzw. 0,088) vor.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-81: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
KALM-1 (DB)	SAP (25) Studienprotokoll (24) Studienbericht (47, 62) ClinicalTrials.gov (NCT03422653) (49) WHO (NCT03422653) (50) Statistische Nachberechnungen (6) Publikation: Fishbane et al., 2020, Fishbane et al., 2022, Topf et al., 2022 (51, 56, 57)
KALM-2 (DB)	SAP (27) Studienprotokoll (26) Studienbericht (48, 59) ClinicalTrials.gov (NCT03636269) (52) EU-CTR (2018-001930-17) (53) WHO (NCT03636269) (54) WHO (EUCTR2018-001930-17-CZ) (55) Statistische Nachberechnungen (7) Publikation: Fishbane et al., 2022, Topf et al., 2022 (56, 57)
Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB)	Statistische Nachberechnungen (8)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend werden alle Studien (keine RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (keine RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt. Dabei wurden dieselben Konkretisierungen, wie in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführt, berücksichtigt.

Tabelle 4-91: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen (keine RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CLIN3101	ja	nein[a]	abgebrochen[b]	**Studiendauer** 08/2017 bis 02/2020 **Behandlungs-dauer** 52 Wochen[c]	Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v.
CLIN3105	ja	nein[a]	abgeschlossen	**Studiendauer** 05/2019 bis 03/2020 **Behandlungs-dauer** 12 Wochen	Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v.
KALM-1 (OL)	ja	nein[a]	abgebrochen[b]	**Studiendauer** 05/2018 bis 03/2020[d] **Behandlungs-dauer** 52 Wochen[c, d]	Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v.
KALM-2 (OL)	ja	nein[a]	abgebrochen[b]	**Studiendauer** 11/2018 bis 03/2020[d] **Behandlungs-dauer** 52 Wochen[c, d]	Difelikefalin 0,5 µg/kg i. v.

a: Die Studie ist von Cara Therapeutics, Inc. gesponsert.
b: Die Studie wurde aus administrativen Gründen vorzeitig durch den Sponsor abgebrochen.
c: Geplante Behandlungsdauer, durch den vorzeitigen Studienabbruch weicht die tatsächliche Behandlungsdauer von der geplanten Behandlungsdauer ab.
d: Die Angaben beziehen sich auf die Open Label Phase der Studie.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-91 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 06.07.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-91 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CLIN3105 (NCT03998163)[a, b]	Studiendauer
a: Die Ergebnisse der Studie CLIN3105 werden supportiv in Abschnitt 4.4.2 dargestellt. b: Die Studie ist von Cara Therapeutics, Inc. gesponsort. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

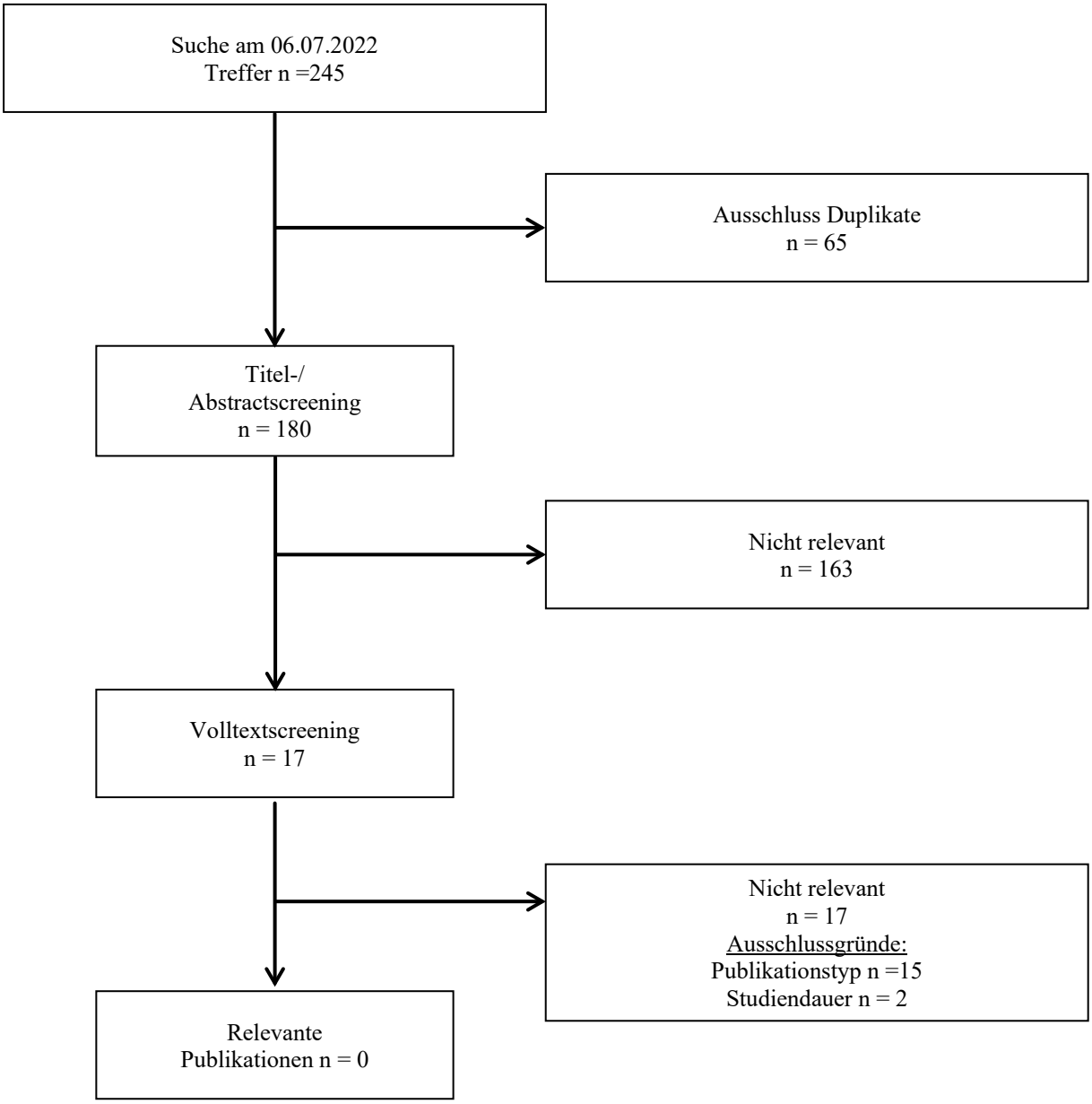


Abbildung 4-77: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 06.07.2022 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 245 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 65) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 180 Publikationen gemäß der in Tabelle 4-5 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 17 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Letztendlich wurden keine der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft.

Die vollständige Suchstrategie sowie die Ergebnisse der über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführten Recherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane sind im Anhang 4-A4 hinterlegt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien (keine RCT), die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-92) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

Tabelle 4-93: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KALM-1 (OL)	ClinicalTrials.gov: NCT03422653 (49) WHO: NCT03422653 (50)	ja	nein[b]	abgeschlossen
KALM-2 (OL)	ClinicalTrials.gov: NCT03636269 (52) EU-CTR: 2018-001930-17 (53) WHO: NCT03636269 (54) EUCTR2018-001930-17-CZ (55)	ja	nein[b]	abgeschlossen
CLIN3101	ClinicalTrials.gov: NCT03281538 (63) WHO: NCT03281538 (64)	ja	nein[b]	abgeschlossen
JPRN-jRCT 2011200021 (OL)	ClinicalTrials.gov: NCT04711603 (65) WHO: NCT04711603 (66)	nein	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Aufgrund der Aktualität der Publikation von Fishbane et al., 2022 wurde diese bei der bibliographischen Literaturrecherche nicht identifiziert. Die Publikation wird in Abschnitt 4.3.2.3.4 als Quelle für die Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 gelistet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-93 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.07.2022

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien (keine RCT), die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-18) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Tabelle 4-94: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-94 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.07.2022

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien, keine RCT) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-95: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
CLIN3101	ja	nein	ja[e]	ja (67)	ja (63, 64)	ja (56)
KALM-1 (OL)	ja	nein	ja[e]	ja (68)	ja (49, 50)	ja (56)
KALM-2 (OL)	ja	nein	ja[e]	ja (69)	ja (52-55)	ja (56)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: Die Studie ist von Cara Therapeutics, Inc. gesponsert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die Darstellung der Langzeitverträglichkeit von Difelikefalin zur Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Open Label Phasen der pivotalen Studien KALM-1 und KALM-2 sowie auf der Open Label Studie CLIN3101.

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt sich um Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, placebokontrollierten, doppelt-verblindeten Phase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei Patienten der Studienpopulation mit mäßigem bis schwerem CKD-aP unter Hämodialyse untersuchen. Die Ergebnisse der initialen randomisierten, placebokontrollierten, doppelt-verblindeten Phasen werden in Abschnitt 4.3.1.3 zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellt. Die Ergebnisse der Open Label Phasen werden in den folgenden Abschnitten supportiv dargestellt.

Bei der Studie CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte, offene Phase III-Studie, die die Langzeitverträglichkeit von Difelikefalin bei Patienten der Studienpopulation mit mäßigem bis schwerem CKD-aP unter Hämodialyse über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2, sowie der offenen, einarmigen Studie CLIN3101 beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Die Charakterisierung der Studien sowie der Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97). In Tabelle 4-98, Tabelle 4-99, Tabelle 4-100, Tabelle 4-101, Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103 werden die Studienpopulationen (SAF-L und SAF-C) charakterisiert.

Die Angaben zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden den Studienberichten (67-69), Studienprotokollen (24, 26, 70) sowie den statistischen Analyseplänen (71-73) der Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 entnommen.

Tabelle 4-96: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
KALM-1 (OL)	Phase III, Open Label Phase[a]	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) unter Hämodialyse mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	Difelikefalin (CR845) 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse n = 313	**Open Label Phase** Behandlung: 52 Wochen[b] Follow-up: max. 10 Tage nach Ende der Behandlung	80 Studienzentren in den USA Studiendauer: 05/2018 - 03/2020	Für die Open Label Phase waren keine primären und sekundären Zielkriterien benannt.
KALM-2 (OL)	Phase III, Open Label Phase[a]	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) unter Hämodialyse mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	Difelikefalin (CR845) 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse n = 399	**Open Label Phase** Behandlung: 52 Wochen[b] Follow-up: max. 10 Tage nach Ende der Behandlung	75 Studienzentren in 12 Ländern aufgeteilt in vier Regionen • USA • Asien (Taiwan, Südkorea) • Osteuropa (Polen, Ungarn, Rumänien, Tschechische Republik) • Westeuropa/europäischer Ursprung (Deutschland, Großbritannien, Kanada, Australien, Neuseeland) Studiendauer: 11/2018 - 03/2020	Für die Open Label Phase waren keine primären und sekundären Zielkriterien benannt.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CLIN3101	Phase III, unkontrollierte Open Label Studie	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) unter Hämodialyse mit mäßigem bis schwerem CKD-aP	Difelikefalin (CR845) 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse n = 288	Screening: 1-14 Tage vor Behandlungs-beginn Behandlung: 52 Wochen[b] Follow-up: max. 10 Tage nach Ende der Behandlung	25 Studienzentren in den USA Studiendauer: 08/2017 - 02/2020	Es waren keine primären und sekundären Zielkriterien benannt.

a: Die Darstellung der RCT-Phasen erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.
b: Geplante Behandlungsdauer, durch den vorzeitigen Studienabbruch weicht die tatsächliche Behandlungsdauer von der geplanten Behandlungsdauer ab.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (24, 26, 67-73)

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Studie	Intervention	Begleittherapie
KALM-1 (OL) / KALM-2 (OL)	Intravenöse Bolusinjektion von Difelikefalin in einer Dosis von 0,5 µg/kg zum Ende jeder Dialyse während oder nach der Rück-spülung des Dialysekreislaufes (in der Regel drei Mal pro Woche, jedoch nicht mehr als vier Mal pro Woche)	Die Anwendung von den folgenden antipruritischen Therapiemaßnahmen war im Rahmen der Studie erlaubt, wenn diese bereits seit mindestens 14 Tagen vor dem Screening stabil angewendet wurden: • Antihistaminika (p. o., i. v., topisch) • Kortikosteroide (p. o., i. v., topisch) • Andere Opioide als die unten genannten • Gabapentin und Pregabalin Änderungen der bestehenden Verschreibung oder eine Initiierung einer Therapie während der Studie sollten vermieden werden, führten jedoch nicht zum Studienausschluss. Explizit nicht erlaubte begleitende Therapiemaßnahmen waren die folgenden: • Andere Prüfpräparate, außer dem Studien-medikament • UVB-Lichttherapie • Naloxon, Naltrexon oder kombinierte Opioidrezeptor-Agonisten-Antagonisten (z. B. Buprenorphin oder Nalbuphin) • Während der doppelt-verblindeten Studien-phase sollte keine neue, antipruritische Medikation initiiert werden
CLIN3101	Intravenöse Bolusinjektion von Difelikefalin in einer Dosis von 0,5 µg/kg zum Ende jeder Dialyse während oder nach der Rück-spülung des Dialysekreislaufes (in der Regel drei Mal pro Woche, jedoch nicht mehr als vier Mal pro Woche)	In der Studie waren keine Einschränkungen begleitender Therapiemaßnahmen definiert.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (24, 26, 67-70, 73)

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-L) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Alter (in Jahren)[b]									
n	151	162	189	210	340	372	52	30	206
MW (SD)	58,0 (11,45)	57,1 (13,79)	59,7 (12,88)	59,4 (13,13)	58,9 (12,3)	58,4 (13,5)	56,8 (11,81)	62,6 (15,03)	56,8 (12,30)
Median (Min; Max)	59,0 (22; 85)	57,5 (24; 88)	61,0 (23; 87)	59,5 (24; 85)	60,0 (22; 87)	59,0 (24; 88)	58,0 (28; 85)	64,5 (31; 85)	58,0 (25; 85)
Altersgruppe, n (%)[b]									
< 45 Jahre	21 (13,9)	28 (17,3)	22 (11,6)	26 (12,4)	43 (12,6)	54 (14,5)	5 (9,6)	5 (16,7)	37 (18,0)
45 - < 65 Jahre	86 (57,0)	88 (54,3)	95 (50,3)	112 (53,3)	181 (53,2)	200 (53,8)	33 (63,5)	10 (33,3)	106 (51,5)
65 - < 75 Jahre	37 (24,5)	29 (17,9)	46 (24,3)	43 (20,5)	83 (24,4)	72 (19,4)	12 (23,1)	7 (23,3)	52 (25,2)
≥ 75 Jahre	7 (4,6)	17 (10,5)	26 (13,8)	29 (13,8)	33 (9,7)	46 (12,4)	2 (3,8)	8 (26,7)	11 (5,3)
Geschlecht, n (%)[b]									
weiblich	64 (42,4)	60 (37,0)	79 (41,8)	86 (41,0)	143 (42,1)	146 (39,2)	19 (36,5)	9 (30,0)	87 (42,2)
männlich	87 (57,6)	102 (63,0)	110 (58,2)	24 (59,0)	197 (57,9)	226 (60,8)	33 (63,5)	21 (70,0)	119 (57,8)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Abstammung, n (%)[b]									
hispanisch oder Latino	52 (34,4)	56 (34,6)	58 (30,7)	56 (26,7)	110 (32,4)	112 (30,1)	13 (25,0)	4 (13,3)	61 (29,6)
nicht hispanisch oder Latino	98 (64,9)	106 (65,4)	127 (67,2)	152 (72,4)	225 (66,2)	258 (69,4)	39 (75,0)	26 (86,7)	145 (70,4)
unbekannt	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	5 (1,5)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnizität, n (%)[b]									
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	3 (2,0)	4 (2,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (1,2)	5 (1,3)	2 (3,8)	2 (6,7)	8 (3,9)
asiatisch	5 (3,3)	7 (4,3)	9 (4,8)	16 (7,6)	14 (4,1)	23 (6,2)	1 (1,9)	1 (3,3)	7 (3,4)
schwarz oder afroamerikanisch	67 (44,4)	68 (42,0)	39 (20,6)	33 (15,7)	106 (31,2)	101 (27,2)	28 (53,8)	18 (60,0)	102 (49,5)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	1 (0,7)	3 (1,9)	1 (0,5)	3 (1.4)	2 (0,6)	6 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
weiß	74 (49,0)	76 (46,9)	135 (71,4)	153 (72,9)	209 (61,5)	229 (61,6)	21 (40,4)	9 (30,0)	84 (40,8)
andere	1 (0,7)	2 (1,2)	4 (2,1)	4 (1,9)	5 (1,5)	6 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
unbekannt	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
nicht berichtet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Land, n (%)[b]									
Australien	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (5,3)	11 (5,2)	10 (2,9)	11 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kanada	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tschechische Republik	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,9)	1 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Deutschland	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	1 (0,5)	3 (0,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Großbritannien	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	12 (5,7)	4 (1,2)	12 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (7,9)	24 (11,4)	15 (4,4)	24 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Korea	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,2)	10 (4,8)	6 (1,8)	10 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuseeland	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Polen	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (15,9)	31 (14,8)	30 (8,8)	31 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Taiwan	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
USA	151 (100,0)	162 (100,0)	117 (61,9)	115 (54,8)	268 (78,8)	277 (74,5)	52 (100,0)	30 (100,0)	206 (100,0)
Region, n (%)[b]									
USA	0 (0,0)	0 (0,0)	117 (61,9)	115 (54,8)	268 (78,8)	277 (74,5)	52 (100,0)	30 (100,0)	206 (100,0)
Asien	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,7)	11 (5,2)	7 (2,1)	11 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Osteuropa	0 (0,0)	0 (0,0)	46 (24,3)	57 (27,1)	46 (13,5)	57 (15,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Westeuropa/euro-päischer Ursprung	151 (100,0)	162 (100,0)	19 (10,1)	27 (12,9)	19 (5,6)	27 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Trockengewicht (in kg)[c]									
n	151	162	189	210	340	372	52	30	206
MW (SD)	85,87 (20,905)	84,53 (20,885)	81,75 (20,326)	79,67 (19,227)	83,6 (20,7)	81,8 (20,1)	86,43 (21,708)	83,86 (19,586)	88,25 (23,964)
Median (Min; Max)	84,00 (47,0; 135,0)	82,00 (42,0; 135,0)	78,00 (42,0; 130,0)	77,00 (44,0; 133,0)	81,0 (42, 135)	79,0 (42, 135)	86,00 (50,5; 135,0)	84,85 (53,0; 124,5)	84,00 (44,0; 176,5)

a: In der gepoolten Analyse sind die Daten der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) aggregiert.
b: Merkmal zu Beginn der doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 bzw. zu Studienbeginn der Studie CLIN3101.
c: Merkmal zu Beginn der Open Label Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 bzw. zu Studienbeginn der Studie CLIN3101.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: KALM-1 (OL) CSR (74), Tabelle 14.1.2; KALM-2 (OL) CSR (75), Tabelle 14.1.2; CLIN3101 CSR (67), Tabelle 14.1.2; Nachberechnungen zu Difelikefalin (76), Tabellen: PT3BA_LOB0, PT3BAG1_LOA0, PT3BS_LOA0, PT3BE_LOA0, PT3BR_LOA0, PT3BC_LOA0, PT3BG_LOA0, PT3BW_OB0

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Alter (in Jahren)[b]									
n	122	122	14	21	136	143	39	20	119
MW (SD)	57,6 (11,0)	57,5 (13,8)	57,8 (9,5)	57,3 (16,8)	57,6 (10,8)	57,5 (14,2)	56,9 (11,3)	61,8 (15,5)	57,6 (11,9)
Median (Min; Max)	58,5 (22; 85)	58,0 (27; 88)	59,5 (38; 73)	54,0 (24; 83)	59,0 (22; 85)	58,0 (24; 88)	58,0 (31; 85)	62,0 (31;85)	58,0 (29; 79)
Altersgruppe, n (%)[b]									
< 45 Jahre	18 (14,8)	20 (16,4)	1 (7,1)	3 (14,3)	19 (14,0)	23 (16,1)	3 (7,7)	3 (15,0)	19 (16,0)
45 - < 65 Jahre	71 (58,2)	69 (56,6)	11 (78,6)	12 (57,1)	82 (60,3)	81 (56,6)	27 (69,2)	9 (45,0)	60 (50,4)
65 - < 75 Jahre	28 (23,0)	19 (15,6)	2 (14,3)	2 (9,5)	30 (22,1)	21 (14,7)	7 (17,9)	3 (15,0)	31 (26,1)
≥ 75 Jahre	5 (4,1)	14 (11,5)	0 (0,0)	4 (19,0)	5 (3,7)	18 (12,6)	2 (5,1)	5 (25,0)	9 (7,6)
Geschlecht, n (%)[b]									
weiblich	55 (45,1)	46 (37,7)	6 (42,9)	12 (57,1)	61 (44,9)	58 (40,6)	15 (38,5)	6 (30,0)	53 (44,5)
männlich	67 (54,9)	76 (62,3)	8 (57,1)	9 (42,9)	75 (55,1)	85 (59,4)	24 (61,5)	14 (70,0)	66 (55,5)
Abstammung, n (%)[b]									
hispanisch oder Latino	42 (34,4)	45 (36,9)	3 (21,4)	3 (14,3)	45 (33,1)	48 (33,6)	11 (28,2)	2 (10,0)	32 (26,9)
nicht hispanisch oder Latino	79 (64,8)	77 (63,1)	11 (78,6)	18 (85,7)	90 (66,2)	95 (66,4)	28 (71,8)	18 (90,0)	87 (73,1)
unbekannt	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Ethnizität, n (%)[b]									
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	3 (2,5)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)	3 (2,1)	2 (5,1)	2 (10,0)	3 (2,5)
asiatisch	5 (4,1)	3 (2,5)	0 (0,0)	1 (4,8)	5 (3,7)	4 (2,8)	0 (0,0)	1 (5,0)	2 (1,7)
schwarz oder afroamerikanisch	60 (49,2)	48 (39,3)	2 (14,3)	1 (4,8)	62 (45,6)	49 (34,3)	19 (48,7)	13 (65,0)	68 (57,1)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
weiß	54 (44,3)	62 (50,8)	12 (85,7)	19 (90,5)	66 (48,5)	81 (56,6)	18 (46,2)	4 (20,0)	43 (36,1)
andere	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
unbekannt	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Land, n (%)[b]									
Australien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kanada	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tschechische Republik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Deutschland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Großbritannien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ungarn	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	2 (9,5)	3 (2,2)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Korea	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neuseeland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Polen	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (42,9)	11 (52,4)	6 (4,4)	11 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Taiwan	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
USA	122 (100,0)	122 (100,0)	5 (35,7)	8 (38,1)	127 (93,4)	130 (90,9)	39 (100,0)	20 (100,0)	119 (100,0)
Region, n (%)[b]									
USA	122 (100,0)	122 (100,0)	5 (35,7)	8 (38,1)	127 (93,4)	130 (90,9)	39 (100,0)	20 (100,0)	119 (100,0)
Asien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Osteuropa	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (64,3)	13 (61,9)	9 (6,6)	13 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Westeuropa/europäischer Ursprung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Trockengewicht (in kg)[c]									
n	122	122	14	21	136	143	39	20	119
MW (SD)	86,6 (21,6)	83,5 (20,0)	77,1 (21,5)	72,2 (17,8)	85,7 (21,7)	81,8 (20,0)	87,3 (22,8)	82,5 (20,8)	89,9 (26,6)
Median (Min; Max)	85,5 (47; 135)	81,8 (42; 135)	75,5 (46; 125)	66,0 (44; 114)	84,0 (46; 135)	80,0 (42; 135)	87,0 (51; 135)	82,3 (53; 121)	85,0 (44; 177)

a: In der gepoolten Analyse sind die Daten der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) aggregiert.
b: Merkmal zu Beginn der doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 bzw. zu Studienbeginn der Studie CLIN3101.
c: Merkmal zu Beginn der Open Label Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 bzw. zu Studienbeginn der Studie CLIN3101.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3BA_COB0, DT3BA_COB0, PT3BA_COB0, ET1BA_COB0, CT3BAG1_COA0, DT3BAG1_COA0, PT3BAG1_COA0, ET1BAG1_COA0, CT3BC_COA0, DT3BC_COA0, PT3BC_COA0, ET1BC_COA0, CT3BE_COA0, DT3BE_COA0, PT3BE_COA0, ET1BE_COA0, CT3BG_COA0, DT3BG_COA0, PT3BG_COA0, ET1BG_COA0, CT3BR_COA0, DT3BR_COA0, PT3BR_COA0, ET1BR_COA0, CT3BS_COA0, DT3BS_COA0, PT3BS_COA0, ET1BS_COA0, CT3BW_COB0, DT3BW_COB0, PT3BW_COB0, ET1BW_COB0

Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-L) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Klinische Charakteristika der Patienten

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Dauer des Pruritus (in Jahren)[b]									
n	151	162	189	210	340	372	52	30	206
MW (SD)	3,29 (3,492)	3,52 (3,439)	2,92 (2,837)	3,31 (3,258)	3,1 (3,1)	3,4 (3,3)	5,32 (3,285)	7,40 (6,889)	3,70 (4,169)
Median (Min; Max)	2,24 (0,2; 26,5)	2,59 (0,1; 24,3)	1,92 (0,1; 17,3)	2,55 (0,0; 23,2)	2,0 (0; 26)	2,6 (0; 24)	4,08 (1,2; 14,6)	4,71 (1,6; 28,9)	2,37 (0,0; 25,7)
Dauer seit der Diagnose der CKD (in Jahren)[b]									
n	151	161	188	206	339	367	49	29	205
MW (SD)	6,97 (5,995)	7,00 (5,829)	9,29 (7,949)	10,4 (7,254)	8,3 (7,2)	8,7 (6,8)	8,28 (5,146)	9,98 (6,693)	8,50 (9,716)
Median (Min; Max)	5,56 (0,5; 42,9)	5,45 (0,3; 28,9)	6,84 (0,3; 46,3)	8,36 (0,6; 48,3)	6,5 (0; 46)	7,1 (0; 48)	6,41 (1,7; 21,5)	8,64 (2,1; 31,9)	6,54 (0,1; 118,3)
Dauer seit der Diagnose der terminalen Niereninsuffizienz (in Jahren)[b]									
n	151	162	189	210	340	372	52	30	206
MW (SD)	4,67 (4,011)	5,77 (5,272)	5,19 (4,848)	5,61 (4,668)	5,0 (4,5)	5,7 (4,9)	7,35 (4,578)	9,24 (6,647)	5,67 (4,846)
Median (Min; Max)	3,58 (0,3; 26,5)	4,29 (0,3; 28,7)	3,78 (0,3; 30,2)	4,05 (0,3; 27,9)	3,8 (0; 30)	4,1 (0; 29)	5,66 (1,7; 20,0)	7,43 (0,2; 31,9)	4,34 (0,1; 24,7)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Dauer der chronischen Hämodialyse (in Jahren)[b]									
n	151	162	189	210	340	372	52	30	206
MW (SD)	4,44 (4,131)	4,85 (4,404)	4,82 (4,797)	5,23 (4,488)	4,7 (4,5)	5,1 (4,4)	7,12 (4,551)	8,93 (6,289)	5,55 (4,779)
Median (Min; Max)	3,22 (0,2; 26,5)	3,51 (0,0; 22,9)	3,57 (0,3; 30,2)	3,99 (0,3; 27,9)	3,4 (0; 30)	3,9 (0; 28)	5,66 (1,7; 19,9)	6,99 (1,7; 28,5)	4,43 (-0,0; 24,7)
Ursache(n) der CKD, n (%)[b, c]									
Zystische Niere	0 (0,0)	2 (1,2)	10 (5,3)	12 (5,7)	10 (2,9)	14 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,9)
ausschl. Diabetes	29 (19,2)	25 (15,4)	40 (21,2)	47 (22,4)	69 (20,3)	72 (19,4)	15 (28,8)	9 (30,0)	52 (25,2)
Diabetes, Hypertonie	52 (34,4)	49 (30,2)	46 (24,3)	38 (18,1)	98 (28,8)	87 (23,4)	7 (13,5)	4 (13,3)	57 (27,7)
Diabetes, Hypertonie, andere Ursache	1 (0,7)	5 (3,1)	6 (3,2)	8 (3,8)	7 (2,1)	13 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,9)
Diabetes, andere Ursache	0 (0,0)	3 (1,9)	1 (0,5)	3 (1,4)	1 (0,3)	6 (1,6)	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (1,0)
ausschl. Glomerulo-nephritis	3 (2,0)	3 (1,9)	8 (4,2)	8 (3,8)	11 (3,2)	11 (3,0)	3 (5,8)	3 (10,0)	8 (3,9)
Glomerulonephritis, andere Ursache	1 (0,7)	1 (0,6)	2 (1,1)	4 (1,9)	3 (0,9)	5 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
ausschl. Hypertonie	48 (31,8)	58 (35,8)	39 (20,6)	39 (18,6)	87 (25,6)	97 (26,1)	20 (38,5)	10 (33,3)	44 (21,4)
Hypertonie, andere Ursache	7 (4,6)	8 (4,9)	9 (4,8)	14 (6,7)	16 (4,7)	22 (5,9)	3 (5,8)	1 (3,3)	11 (5,3)
andere Ursache	10 (6,6)	8 (4,9)	28 (14,8)	37 (17,6)	38 (11,2)	45 (12,1)	4 (7,7)	2 (6,7)	21 (10,2)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Dialyseverfahren, n (%)[b]									
Hämodialyse	-[d]	-[d]	177 (93,7)	177 (84,3)	-	-	-[d]	-[d]	-[d]
Hämodiafiltration	-[d]	-[d]	12 (6,3)	33 (15,7)	-	-	-[d]	-[d]	-[d]
WI-NRS Score zur Baseline[b, e]									
n	151	162	189	210	340	372	-[e]	-[e]	206
MW (SD)	7,0 (1,4)	7,2 (1,6)	7,2 (1,4)	7,1 (1,4)	7,1 (1,4)	7,1 (1,5)	-[e]	-[e]	7,2 (1,6)
Median (Min; Max)	7,0 (4; 10)	7,4 (4; 10)	7,3 (5; 10)	7,0 (5; 10)	7,0 (4; 10)	7,1 (4; 10)	-[e]	-[e]	7,0 (4; 10)

a: In der gepoolten Analyse sind die Daten der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) aggregiert.
b: Merkmal zu Beginn der doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 bzw. zu Studienbeginn der Studie CLIN3101.
c: Mehrfachnennungen sind möglich.
d: Die Angabe wurde im Rahmen der Studie nicht erhoben.
e: Die Erhebung des WI-NRS Scores in der Studie CLIN3101 erfolgte ausschließlich für die de novo Patienten.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: KALM-1 (OL) CSR (74), Tabelle 14.1.3; KALM-2 (OL) CSR (75), Tabelle 14.1.3; CLIN3101 CSR (67), Tabelle 14.1.3; Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: PT3CP_LOB0, PT3CC_LOB0, PT3CD_LOB0 (4), PT3CF_LOB0, CT3CCES_LMA0, DT3CCES_LMA0, PT3CCES_LMA0, ET1CCES_LMA0, CT3WIO_LOB0, DT3WIO_LOB0, PT3WIO_LOB0, ET1WIO_LOB0

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Klinische Charakteristika der Patienten

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Dauer des Pruritus (in Jahren)[b]									
n	122	122	14	21	136	143	39	20	119
MW (SD)	3,4 (3,8)	3,6 (3,7)	3,6 (2,9)	3,2 (2,3)	3,5 (3,7)	3,5 (3,5)	5,4 (3,2)	8,2 (7,7)	4,2 (4,6)
Median (Min; Max)	2,3 (0; 26)	2,6 (0; 24)	2,9 (0; 10)	3,1 (0; 10)	2,3 (0; 26)	2,6 (0; 24)	4,0 (1; 15)	4,8 (2; 29)	2,6 (0; 26)
Dauer seit der Diagnose der CKD (in Jahren)[b]									
n	122	122	14	21	136	143	36	19	118
MW (SD)	7,1 (6,2)	7,2 (6,3)	16,8 (13,6)	11,8 (6,1)	8,1 (7,8)	7,8 (6,4)	8,9 (5,4)	11,4 (7,3)	9,4 (11,8)
Median (Min; Max)	5,6 (1; 43)	5,3 (0; 29)	14,1 (3; 41)	11,2 (1; 23)	5,8 (1; 43)	5,7 (0; 29)	6,7 (2; 21)	9,8 (3; 32)	7,1 (0; 118)
Dauer seit der Diagnose der terminalen Niereninsuffizienz (in Jahren)[b]									
n	122	122	14	21	136	143	39	20	119
MW (SD)	4,9 (4,3)	5,7 (5,4)	6,5 (4,0)	5,3 (3,3)	5,0 (4,3)	5,7 (5,1)	7,7 (4,8)	10,6 (7,0)	5,9 (5,1)
Median (Min; Max)	3,5 (0; 26)	4,4 (0; 29)	7,0 (1; 14)	5,0 (0; 14)	3,8 (0; 26)	4,6 (0; 29)	6,4 (2; 20)	8,7 (3; 32)	4,3 (0; 25)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Dauer der chronischen Hämodialyse (in Jahren)[b]									
n	122	122	14	21	136	143	39	20	119
MW (SD)	4,7 (4,5)	4,9 (4,5)	6,1 (3,5)	5,0 (3,2)	4,8 (4,4)	4,9 (4,3)	7,4 (4,7)	10,1 (6,7)	5,8 (5,1)
Median (Min; Max)	3,3 (0; 26)	3,4 (0; 23)	7,0 (1; 12)	4,8 (0; 12)	3,4 (0; 26)	3,8 (0; 23)	6,4 (2; 20)	8,5 (2; 29)	4,5 (-0; 25)
Ursache(n) der CKD, n (%)[b, c]									
Zystische Niere	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (7,1)	2 (9,5)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)
ausschl. Diabetes	24 (19,7)	22 (28,0)	5 (35,7)	2 (9,5)	29 (21,3)	24 (16,8)	13 (33,3)	5 (25,0)	29 (24,4)
Diabetes, Hypertonie	39 (32,0)	35 (28,7)	2 (14,3)	1 (4,8)	41 (30,1)	36 (25,2)	5 (12,3)	3 (15,0)	32 (26,9)
Diabetes, Hypertonie, andere Ursache	1 (0,8)	4 (3,3)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (0,7)	5 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,4)
Diabetes, andere Ursache	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ausschl. Glomerulo-nephritis	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (21,4)	3 (14,3)	5 (3,7)	4 (2,8)	2 (5,1)	2 (10,0)	5 (4,2)
Glomerulonephritis, andere Ursache	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ausschl. Hypertonie	41 (33,6)	44 (36,1)	2 (14,3)	2 (9,5)	43 (31,6)	46 (32,2)	12 (30,8)	7 (35,0)	24 (20,2)
Hypertonie, andere Ursache	6 (4,9)	5 (4,1)	0 (0,0)	1 (4,8)	6 (4,4)	6 (4,2)	3 (7,7)	1 (5,0)	6 (5,0)
andere Ursache	9 (7,4)	7 (5,7)	1 (7,1)	9 (42,9)	10 (7,4)	16 (11,2)	4 (10,3)	2 (10,0)	16 (13,4)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Dialyseverfahren, n (%)[b]									
Hämodialyse	-[d]	-[d]	13 (92,9)	19 (90,5)	-	-	-[d]	-[d]	-[d]
Hämodiafiltration	-[d]	-[d]	1 (7,1)	2 (9,5)	-	-	-[d]	-[d]	-[d]
WI-NRS Score zur Baseline[b, e]									
n	122	122	14	21	136	143	-[e]	-[e]	119
MW (SD)	6,9 (1,5)	7,2 (1,5)	6,8 (1,3)	7,0 (1,4)	6,9 (1,4)	7,2 (1,5)	-[e]	-[e]	7,2 (1,6)
Median (Min; Max)	7,0 (4; 10)	7,3 (4; 10)	6,7 (5; 10)	7,1 (5; 10)	7,0 (4; 10)	7,3 (4; 10)	-[e]	-[e]	7,3 (4; 10)

a: In der gepoolten Analyse sind die Daten der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) aggregiert.
b: Merkmal zu Beginn der doppelt-verblindeten Phase der Studien KALM-1 und KALM-2 bzw. zu Studienbeginn der Studie CLIN3101.
c: Mehrfachnennungen sind möglich.
d: Die Angabe wurde im Rahmen der Studie nicht erhoben.
e: Die Erhebung des WI-NRS Scores in der Studie CLIN3101 erfolgte ausschließlich für die de novo Patienten.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3CP_COB0, DT3CP_COB0, PT3CP_COB0, ET1CP_COB0, CT3CC_COB0, DT3CC_COB0, PT3CC_COB0, ET1CC_COB0, CT3CF_COB0, DT3CF_COB0, PT3CF_COB0, ET1CF_COB0, CT3CD_COB0, DT3CD_COB0, PT3CD_COB0, ET1CD_COB0, CT3CCES_CMA0, DT3CCES_CMA0, PT3CCES_CMA0, ET1CCES_CMA0, DT3CDT_COA0, CT3WIO_COB0, DT3WIO_COB0, PT3WIO_COB0, ET1WIO_COB0

Tabelle 4-102: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-L) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Juckreiz-stillende Vor- und Begleittherapien

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Patienten mit mindestens einer begleitenden Medikation gegen Juckreiz, n (%)[b]									
ja	70 (46,4)	83 (51,2)	74 (39,2)	82 (39,0)	144 (42,4)	165 (44,4)	17 (32,7)	5 (16,7)	96 (46,6)
nein	81 (53,6)	79 (48,8)	115 (60,8)	128 (61,0)	196 (57,6)	207 (55,6)	35 (67,3)	25 (83,3)	110 (53,4)
Art der begleitenden Medikation gegen Juckreiz, n (%)[b]									
Diphenhydramin	53 (35,1)	64 (39,5)	33 (17,5)	23 (11,0)	86 (25,3)	87 (23,4)	12 (23,1)	5 (16,7)	79 (38,3)
Hydroxyzin	15 (9,9)	16 (9,9)	16 (8,5)	27 (12,9)	31 (9,1)	43 (11,6)	6 (11,5)	1 (3,3)	21 (10,2)
Hydrocortison	5 (3,3)	7 (4,3)	4 (2,1)	8 (3,8)	9 (2,6)	15 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Cetirizin	4 (2,6)	3 (1,9)	4 (2,1)	6 (2,9)	8 (2,4)	9 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,9)
Clemastin	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,2)	10 (4,8)	6 (1,8)	10 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Loratadin	1 (0,7)	3 (1,9)	4 (2,1)	3 (1,4)	5 (1,5)	6 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Triamcinolon	6 (4,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (1,8)	2 (0,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
Gabapentin	1 (0,7)	2 (1,2)	2 (1,1)	3 (1,4)	3 (0,9)	5 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Chlorphenamin	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	3 (1,4)	2 (0,6)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ammoniumlaktat	1 (0,7)	2 (1,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Levocitirizin	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clobetasol	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cyproheptadin	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Methylprednisolon	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	1 (0,3)	3 (0,8)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
Betamethason	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (0,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calamin	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menthol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menthol; Zinkoxid	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pregabalin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Benzalkoniumchlorid; Chlorhexidinhydrochlorid; Isopropylmyristat; Paraffin, flüssig	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bisulpin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doxepin	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fexofenadin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lidocain; Prilocain	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Promethazin	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zink	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Avena Sativa Flüssigextrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Betametasondipropionat; Clotrimazol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Calamin; Zinkoxid	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kampfer; Eukalyptus Globulus Öl; Menthol	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kampfer; Menthol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ciclopirox	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clotrimazol	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Steinkohleteer; Trolaminlaurylsulfat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cortison	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Crotamiton	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Desonid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Desoximethason	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diazepam	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dicycloverin	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dimeticone; Menthol; Pramocainhydro-chlorid	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diphenhydramin-hydrochlorid; Paracetamol	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Famotidin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fluocinolonacetonid	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Glycerol; Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydrocortison; Neomycinsulfat; Polymyxin-B-Sulfat	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydromorphon	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
hypochlorige Säure; Natriumchlorid; Natriumhypochlorit; Natrium-Magnesium-Fluorosilikat; Natriumphosphat	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Isopropanol	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ketoconazol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lidocain	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leichtes flüssiges Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menthol; Pramocainhydrochlorid	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mometason	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paracetamol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pramocainhydro-chlorid	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saccharomyces boulardii	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Sulfamethoxazol; Trimethorprim	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tramadol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vancomycin	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gold Bond	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patienten mit mindestens einer Vortherapie gegen Juckreiz, n (%)[c]									
ja	68 (45,0)	83 (51,2)	74 (39,2)	80 (38,1)	142 (41,8)	163 (43,8)	16 (30,8)	5 (16,7)	87 (42,2)
nein	83 (55,0)	79 (48,8)	115 (60,8)	130 (61,9)	198 (58,2)	209 (56,2)	36 (69,2)	25 (83,3)	119 (57,8)
Art der Vortherapien gegen Juckreiz, n (%)[c]									
Diphenhydramin	47 (31,1)	62 (38,3)	34 (18,0)	23 (11,0)	81 (23,8)	85 (22,8)	10 (19,2)	5 (16,7)	70 (34,0)
Hydroxyzin	15 (9,9)	18 (11,1)	14 (7,4)	30 (14,3)	29 (8,5)	48 (12,9)	6 (11,5)	1 (3,3)	20 (9,7)
Hydrocortison	5 (3,3)	7 (4,3)	5 (2,6)	8 (3,8)	10 (2,9)	15 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Cetirizin	3 (2,0)	3 (1,9)	4 (2,1)	5 (2,4)	7 (2,1)	8 (2,2)	0 (0,0)	(0,0)	2 (1,0)
Clemastin	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,2)	10 (4,8)	6 (1,8)	10 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Loratadin	1 (0,7)	4 (2,5)	4 (2,1)	3 (1,4)	5 (1,5)	7 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Triamcinolon	5 (3,3)	3 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,5)	3 (0,8)	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gabapentin	1 (0,7)	2 (1,2)	2 (1,1)	3 (1,4)	3 (0,9)	5 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Chlorphenamin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	5 (2,4)	1 (0,3)	5 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ammoniumlaktat	1 (0,7)	3 (1,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Levocitirizin	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clobetasol	1 (0,7)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (0,9)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Cyproheptadin	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Methylprednisolon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
Betamethason	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calamin	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (1,9)	0 0,0)	0 (0,0)
Menthol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menthol; Zinkoxid	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pregabalin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Benzalkoniumchlo-rid; Chlorhexidin-hydrochlorid; Isopropylmyristat; Paraffin, flüssig	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bisulpin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doxepin	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fexofenadin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lidocain; Prilocain	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nalfurafinhydro-chlorid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Promethazin	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zink	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Avena Sativa Flüssigextrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilastin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calamin, Zinkoxid	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kampfer; Eukalyptus Globulus Öl; Menthol	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kampfer; Menthol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ciclopirox	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clindamycin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clotrimazol	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Steinkohleteer; Trolaminlaurylsulfat	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cortison	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Crotamiton	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Desonid	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Desoximethason	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dexamethason	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diazepam	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dicycloverin	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		gepoolte Analyse[a]		CLIN3101		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Dimeticone; Menthol; Pramocain-hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diphenhydramin-hydrochlorid; Paracetamol	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diphenhydramin; Zinkacetat	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Famotidin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fluocinolonacetonid	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glycerol; Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gramicidin; Neomycin; Nystatin; Triamcinilonacetonid	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydrocodon; Paracetamol	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydrocortison; Neomycinsulfat; Polymyxin-B-Sulfat	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydromorphon	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypochlorige Säure; Natriumchlorid; Natriumhypochlorit; Natruim Magnesium Fluorosilicat; Natriumphosphat	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 151	Placebo/ CR845 N = 162	CR845/ CR845 N = 189	Placebo/ CR845 N = 210	CR845/ CR845 N = 340	Placebo/ CR845 N = 372	CR845/ CR845 N = 52	Placebo/ CR845 N = 30	de novo N = 206
Isopropanol	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ketoconalzol	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ketotifen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lidocain	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leichtes flüssiges Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mequitazin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mometason	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paracetamol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pramocainhydro-chlorid	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tramadol	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gold Bond	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)

a: In der gepoolten Analyse sind die Daten der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) aggregiert.
b: Die begleitende Medikation gegen Juckreiz umfasst alle Therapien, die zum Zeitpunkt oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation innerhalb der Open Label Phase bzw. Open Label Studie eingenommen wurden.
c: Für die Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sind unter „Vortherapien“ die Vortherapien sowie die Begleittherapien aus den doppelt-verblindeten Phasen zusammengefasst. Für die Studie CLIN3101 umfassen die Vortherapien gegen Juckreiz alle Therapien, die die Patienten in dem letzten Monat vor der ersten Dosis der Studienmedikation angewendet haben. Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3MC_LOA0, DT3MC_LOA0, PT3MC_LOA0, ET1MC_LOA0, CT3MCT_LOM0, DT3MCT_LOM0, PT3MCT_LOM0, ET1MCT_LOM0, CT3MP_LOA0, DT3MP_LOA0, PT3MP_LOA0, ET1MP_LOA0, CT3MPT_LOM0, DT3MPT_LOM0, PT3MPT_LOM0, ET1MPT_LOM0

Tabelle 4-103: Charakterisierung der Studienpopulationen (SAF-C) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845) – Juckreiz-stillende Vor- und Begleittherapien

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Patienten mit mindestens einer begleitenden Medikation gegen Juckreiz, n (%)[b]									
ja	57 (46,7)	64 (52,5)	8 (57,1)	13 (61 ,9)	65 (47,8)	77 (53,8)	11 (28,2)	3 (15,0)	56 (47,1)
nein	65 (53,3)	58 (47,5)	6 (42,9)	8 (38,1)	71 (52,2)	66 (46,2)	28 (71,8)	17 (85,0)	63 (52,9)
Art der begleitenden Medikation gegen Juckreiz, n (%)[b]									
Diphenhydramin	45 (36,9)	48 (39,3)	2 (14,3)	1 (4,8)	47 (34,6)	49 (34,3)	8 (20,5)	3 (15,0)	48 (40,3)
Hydroxyzin	12 (9,8)	12 (9,8)	4 (28,6)	9 (42,9)	16 (11,8)	21 (14,7)	5 (12,8)	1 (5,0)	14 (11,8)
Hydrocortison	4 (3,3)	6 (4,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	4 (2,9)	7 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Cetirizin	3 (2,5)	2 (1,6)	1 (7,1)	2 (9,5)	4 (2,9)	4 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Clemastin	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	3 (14,3)	2 (1,5)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Loratadin	1 (0,8)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Triamcinolon	5 (4,1)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Gabapentin	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ammoniumlaktat	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Levocitirizin	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clobetasol	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cyproheptadin	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calamin	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Menthol; Zinkoxid	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doxepin	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lidocain; Prilocain	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Promethazin	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zink	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calamin; Zinkoxid	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kampfer; Eukalyptus Globulus Öl; Menthol	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ciclopirox	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clotrimazol	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diphenhydramin-hydrochlorid; Paracetamol	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fluocinolonacetonid	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydrocortison; Neomycinsulfat; Polymyxin-B-Sulfat	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydromorphon	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		gepoolte Analyse[a]		CLIN3101		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
hypochlorige Säure; Natriumchlorid; Natriumhypochlorit; Natrium-Magnesium-Fluorosilikat; Natriumphosphat	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leichtes flüssiges Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menthol; Pramocainhydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pramocainhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saccharomyces boulardii	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sulfamethoxazol; Trimethorprim	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vancomycin	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Methylprednisolon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
Patienten mit mindestens einer Vortherapie gegen Juckreiz, n (%)[c]									
ja	57 (46,7)	63 (51,6)	8 (57,1)	12 (57,1)	65 (47,8)	75 (52,4)	11 (28,2)	3 (15,0)	51 (42,9)
nein	65 (53,3)	59 (48,4)	6 (42,9)	9 (42,9)	71 (52,2)	68 (47,6)	28 (71,8)	17 (85,0)	68 (57,1)
Art der Vortherapien gegen Juckreiz, n (%)[c]									
Diphenhydramin	40 (32,8)	48 (39,3)	2 (14,3)	0 (0,0)	42 (30,9)	48 (33,6)	8 (20,5)	3 (15,0)	43 (36,1)
Hydroxyzin	12 (9,8)	14 (11,5)	4 (28,6)	9 (42,9)	16 (11,8)	23 (16,1)	5 (12,8)	1 (5,0)	13 (10,9)

Studie	**KALM-1 (OL)**		**KALM-2 (OL)**		**gepoolte Analyse[a]**		**CLIN3101**		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Hydrocortison	4 (3,3)	6 (4,9)	0 (0,0)	1 (4,8)	4 (2,9)	7 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Cetirizin	2 (1,6)	2 (1,6)	1 (7,1)	2 (9,5)	3 (2,2)	4 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Clemastin	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3)	3 (14,3)	2 (1,5)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Loratadin	1 (0,8)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Triamcinolon	5 (4,1)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,7)	3 (2,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gabapentin	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ammoniumlaktat	1 (0,8)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Levocitirizin	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clobetasol	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cyproheptadin	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calamin	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Menthol; Zinkoxid	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Emollientia und Hautschutzmittel	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Doxepin	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lidocain; Prilocain	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Promethazin	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zink	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calamin; Zinkoxid	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		gepoolte Analyse[a]		CLIN3101		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119
Kampfer; Eukalyptus Globulus Öl; Menthol	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ciclopirox	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Clotrimazol	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dexamethason	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diphenhydramin-hydrochlorid; Paracetamol	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fluocinolonacetonid	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydrocortison; Neomycinsulfat; Polymyxin-B-Sulfat	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hydromorphon	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypochlorige Säure; Natriumchlorid; Natriumhypochlorit; Natruim Magnesium Fluorosilicat; Natriumphosphat	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leichtes flüssiges Paraffin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pramocainhydro-chlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Methylprednisolon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)

Studie	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		gepoolte Analyse[a]		CLIN3101		
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß/ Gruppe	CR845/ CR845 N = 122	Placebo/ CR845 N = 122	CR845/ CR845 N = 14	Placebo/ CR845 N = 21	CR845/ CR845 N = 136	Placebo/ CR845 N = 143	CR845/ CR845 N = 39	Placebo/ CR845 N = 20	de novo N = 119

a: In der gepoolten Analyse sind die Daten der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) aggregiert.
b: Die begleitende Medikation gegen Juckreiz umfasst alle Therapien, die zum Zeitpunkt oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation innerhalb der Open Label Phase bzw. Open Label Studie eingenommen wurden.
c: Für die Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sind unter „Vortherapien“ die Vortherapien sowie die Begleittherapien aus den doppelt-verblindeten Phasen zusammengefasst. Für die Studie CLIN3101 umfassen die Vortherapien gegen Juckreiz alle Therapien, die die Patienten in dem letzten Monat vor der ersten Dosis der Studienmedikation angewendet haben. Mehrfachnennungen bei Anwendung unterschiedlicher Wirkstoffe sind möglich. Bei Anwendung unterschiedlicher Therapien mit demselben Wirkstoff wird der Patient nur einmal für den jeweiligen Wirkstoff berücksichtigt.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3MC_COA0, DT3MC_COA0, PT3MC_COA0, ET1MC_COA0, CT3MCT_COM0, DT3MCT_COM0, PT3MCT_COM0, ET1MCT_COM0, CT3MP_COA0, DT3MP_COA0, PT3MP_COA0, ET1MP_COA0, CT3MPT_COM0, DT3MPT_COM0, PT3MPT_COM0, ET1MPT_COM0

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL)

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um multizentrische Phase III-Studien mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus untersuchen. In der Studie KALM-1 durchliefen die Patienten zwischen der initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase und der Open Label Phase eine 2-wöchige, doppelt-verblindete Unterbrechungsphase, in der die Patienten keine Studienmedikation erhielten. In dieser Phase wurden die Patienten auf potenzielle Abhängigkeits- und Entzugserscheinungen untersucht.

In die Open Label Phasen der Studien wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, die mindestens 30 der 36 geplanten Dosen der Studienmedikation (Difelikefalin oder Placebo) in der doppelt-verblindeten Phase (Abschnitt 4.3.1.2.1) erhalten hatten. Eine weitere Voraussetzung für die Teilnahme an der Open Label Phase war ein Trockengewicht von ≥ 40,0 kg.

Die Studienteilnehmer erhielten in der Open Label Phase für 52 Wochen intravenöse Bolusinjektionen von Difelikefalin zum Ende jeder Dialysebehandlung in einer Dosis von 0,5 µg/kg Trockengewicht (in der Regel drei Mal pro Woche, jedoch nicht häufiger als vier Mal pro Woche) während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes.

Eine Anwendung begleitender antipruritischer Maßnahmen war im Rahmen der Studien, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, möglich.

Im Rahmen der Open Label Phasen wurden die Langzeitverträglichkeit sowie die Langzeitwirksamkeit von Difelikefalin mittels 5-D-Pruritus Fragebogen untersucht. Primäre und sekundäre Endpunkte waren nicht definiert.

Der erste Studienteilnehmer wurde am 29.05.2018 in die Open Label Phase der Studie KALM-1 aufgenommen und die letzte Visite des letzte Studienteilnehmers erfolgte am 26.03.2020. Der erste Studienteilnehmer der Open Label Phase der Studie KALM-2 wurde am 26.11.2018 aufgenommen. Die letzte Visite des letzte Studienteilnehmers erfolgte am 31.03.2020. Die Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 wurden aus administrativen Gründen vorzeitig durch den Sponsor beendet.

CLIN3101

Bei der Studie CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open Label Studie, die die Langzeitverträglichkeit von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht. In die Studie wurden erwachsene Patienten ab 18 Jahren unter Hämodialyse eingeschlossen. Teilnahmeberechtigt waren Patienten, die bereits an einer der Phase II Studien CR845-CLIN2101 (Teil A) oder CR845-CLIN2005 (Teil B) teilgenommen hatten und weiterhin an einem CKD-aP litten sowie de novo Patienten mit vier WI-NRS Score Messungen in der Woche vor der ersten Dosis der Studienmedikation, von denen eine > 4 sein musste. Weitere Voraussetzungen für die Studienteilnahme waren ein Trockengewicht von $\geq 40{,}0$ kg und das Erfüllen eines der folgenden Kriterien:

- Mindestens zwei Single-Pool Kt/V-Messungen $\geq 1{,}2$ an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening
- Mindestens zwei Harnstoffreduktionsraten ≥ 65 % an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening
- Eine Single-Pool Kt/V-Messung $\geq 1{,}2$ und eine Harnstoffreduktionsrate ≥ 65 % an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening

Die Studienteilnehmer erhielten für 52 Wochen intravenöse Bolusinjektionen von Difelikefalin zum Ende jeder Dialysebehandlung in einer Dosis von 0,5 µg/kg Trockengewicht (in der Regel drei Mal pro Woche, jedoch nicht häufiger als vier Mal pro Woche) während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes.

Im Rahmen dieser Open Label Studie wurde die Langzeitverträglichkeit von Difelikefalin untersucht. Primäre und sekundäre Endpunkte waren nicht definiert.

Der erste Studienteilnehmer wurde am 07.08.2017 in die Studie CLIN3101 aufgenommen. Die letzte Visite des letzten Studienteilnehmers erfolgte am 17.02.2020.

Studienpopulation

KALM-1 (OL)

Aus der doppelt-verblindeten Phase der Studie KALM-1 traten insgesamt 313 Studienteilnehmer in die Open Label Phase über, von denen 151 Studienteilnehmer in der doppelt-verblindeten Phase Difelikefalin und 162 Studienteilnehmer Placebo erhalten hatten.

Die Baselinecharakteristika des SAF-L (Tabelle 4-98 und Tabelle 4-100) waren vergleichbar zu denen der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26).

Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer Vor- bzw. Begleittherapie gegen Juckreiz, sowie die Art der jeweiligen Therapie des SAF-L (Tabelle 4-102) war vergleichbar zu der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-27).

Auf Grund einer vorzeitigen Beendigung der Studie durch den Sponsor mussten ca. 11 % bis 12 % der Patienten im SAF-L die Studie vorzeitig beenden. Die vorzeitige Beendigung der Studie wurde aus administrativen Gründen durchgeführt, die nichts mit Sicherheitsbedenken zu tun hatten. Etwa 25 % bis 30 % der Patienten im SAF-L brachen die Studie vor der vorzeitigen Beendigung der Studie ab. Im SAF-C mussten ca. 15 % der Patienten in beiden Studienarmen die Studie vorzeitig beenden. Etwa 2 % bis 3 % der Patienten im SAF-C brachen die Studie vor der vorzeitigen Beendigung der Studie ab (Tabelle 4-104). Die medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauer beider Analysesets entsprechen der geplanten Behandlungsdauer von 52 Wochen (entsprechend 364 Tagen) (Tabelle 4-105).

Innerhalb der Open Label Phase der Studie KALM-1 wurden insgesamt 244 Patienten noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) behandelt, von denen 122 Studienteilnehmer in der doppelt-verblindeten Phase Difelikefalin und 122 Studienteilnehmer Placebo erhalten hatten (Tabelle 4-106).

Die Baselinecharakteristika des SAF-C (Tabelle 4-99,Tabelle 4-101 und Tabelle 4-103) waren ebenfalls vergleichbar zu denen der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27).

Tabelle 4-104: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (OL) – SAF-L, SAF-C)

	SAF-L		SAF-C	
Abbruchgründe bis Woche 52	**CR845/CR845** N = 151	**Placebo/CR845** N = 162	**CR845/CR845** N = 122	**Placebo/CR845** N = 122
Gesamt (ausgenommen wegen vorzeitiger Beendigung der Studie durch den Sponsor)	38 (25,2)	49 (30,2)	10 (8,2)	9 (7,4)
UE	11 (7,3)	15 (9,3)	2 (1,6)	4 (3,3)
Lost to Follow-up	1 (0,7)	4 (2,5)	0 (0,0)	2 (1,6)
Protokollverletzung	1 (0,7)	4 (2,5)	1 (0,8)	1 (0,8)
Rücknahme der Einverständnis-erklärung	9 (6,0)	8 (4,9)	1 (0,8)	0 (0,0)
Andere Gründe[a]	16 (10,6)	18 (11,1)	6 (4,9)	2 (1,6)
Beendigung der Studie durch den Sponsor	19 (12,6)	18 (11,1)	18 (14,8)	18 (14,8)

a: Abbruchgründe der Kategorie „andere Gründe (z. B. Umzüge der Studienteilnehmer in andere Bundes-staaten, Verlegung der Studienteilnehmer in andere Kliniken) wurden überprüft, um zu bestätigen, dass das Studienmedikament nicht aus abweichenden Gründen abgesetzt wurde

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (77), Tabellen: CT3RD_LMA0, CT3RD_CMA0

Tabelle 4-105: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (OL) – SAF-L, SAF-C)

	SAF-L		SAF-C	
	CR845/CR845 N = 151	**Placebo/CR845** N = 162	**CR845/CR845** N = 122	**Placebo/CR845** N = 122
Behandlungsdauer				
n	151	162	122	122
MW (SD)	310,6 (103,8)	300,5 (110,7)	358,0 (17,0)	359,6 (13,8)
Median (Min; Max)	365,0 (7; 371)	364,0 (3; 389)	365,0 (277; 371)	365,0 (273; 389)
Beobachtungsdauer				
n	151	162	122	122
MW (SD)	318,5 (102,9)	309,3 (111,4)	365,4 (18,2)	368,0 (17,1)
Median (Min; Max)	372,0 (1; 382)	372,0 (9; 421)	372,0 (277; 382)	372,0 (267; 421)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (77), Tabellen: CT3FD_LOB0, CT3FO_LOB0, CT3FD_COB0, CT3FO_COB0

Tabelle 4-106: Anzahl der Patienten während der vier Quartale der Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-1 (OL) – SAF-L)

Patienten mit Behandlung zu Beginn des …		**SAF-L**	
		CR845/CR845 N = 151	**Placebo/CR845** N = 162
1. Quartals (Woche 1-12)	ja	151 (100,0)	162 (100,0)
	nein	0 (0,0)	0 (0,0)
2. Quartals (Woche 13-25)	ja	139 (92,1)	147 (90,7)
	nein	12 (7,9)	15 (9,3)
3. Quartals (Woche 26-38)	ja	130 (86,1)	134 (82,7)
	nein	21 (13,9)	28 (17,3)
4. Quartals (Woche 39-52)	ja	122 (80,8)	122 (75,3)
	nein	29 (19,2)	40 (24,7)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (77), Tabellen: CT3FT_LOO0

KALM-2 (OL)

Aus der doppelt-verblindeten Phase der Studie KALM-2 traten insgesamt 399 Studienteilnehmer in die Open Label Phase über, von denen 189 Studienteilnehmer in der doppelt-verblindeten Phase Difelikefalin und 210 Studienteilnehmer Placebo erhalten hatten.

Die Baselinecharakteristika des SAF-L (Tabelle 4-98 und Tabelle 4-100) waren vergleichbar zu denen der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26).

Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer Vor- bzw. Begleittherapie gegen Juckreiz, sowie die Art der jeweiligen Therapie des SAF-L (Tabelle 4-102) war vergleichbar zu der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-27).

Auf Grund der vorzeitigen Beendigung der Studie durch den Sponsor mussten ca. 77 % bis 80 % der Patienten im SAF-L die Studie vorzeitig beenden. Die vorzeitige Beendigung der Studie wurde aus administrativen Gründen durchgeführt, die nichts mit Sicherheitsbedenken zu tun hatten. Etwa 20 % der Patienten in beiden Armen brachen die Studie vor der vorzeitigen Beendigung der Studie ab. Im SAF-C mussten fast alle Patienten in beiden Studienarmen die Studie vorzeitig beenden. Nur ein Patient im SAF-C brach die Studie vor der vorzeitigen Beendigung der Studie ab (Tabelle 4-107). Auf Grund des vorzeitigen Studienabbruchs sind die Behandlungs- und Beobachtungsdauer insbesondere für das SAF-L kürzer als die ursprünglich geplante Behandlungsdauer von 52 Wochen (entsprechend 364 Tagen) (Tabelle 4-108).

Innerhalb der Open Label Phase der Studie KALM-2 wurden insgesamt 35 Patienten noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) behandelt, von denen 14 Studienteilnehmer in der doppelt-verblindeten Phase Difelikefalin und 21 Studienteilnehmer Placebo erhalten hatten (Tabelle 4-109).

Die Baselinecharakteristika des SAF-C (Tabelle 4-99, Tabelle 4-101 und Tabelle 4-103) waren ebenfalls größtenteils vergleichbar zu denen der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27).

Tabelle 4-107: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (OL) – SAF-L, SAF-C)

	SAF-L		**SAF-C**	
Abbruchgründe bis Woche 52	**CR845/CR845** N = 189	**Placebo/CR845** N = 210	**CR845/CR845** N = 14	**Placebo/CR845** N = 21
Gesamt (ausgenommen wegen vorzeitiger Beendigung der Studie durch den Sponsor)	41 (21,7)	40 (19,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
UE	9 (4,8)	12 (5,7)	0 (0,0)	1 (4,8)
Fehlendes Ansprechen	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Teilnahmeberechtigung	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einverständnis-erklärung	7 (3,7)	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Gründe	19 (10,1)	17 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe[a]	5 (2,6)	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beendigung der Studie durch den Sponsor	146 (77,2)	167 (79,5)	12 (85,7)	17 (81,0)

a: Abbruchgründe der Kategorie „andere Gründe (z. B. Umzüge der Studienteilnehmer in andere Bundes-staaten, Verlegung der Studienteilnehmer in andere Kliniken) wurden überprüft, um zu bestätigen, dass das Studienmedikament nicht aus abweichenden Gründen abgesetzt wurde

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (78), Tabellen: DT3RD_LMA0, DT3RD_CMA0

Tabelle 4-108: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (OL) – SAF-L, SAF-C)

	SAF-L		**SAF-C**	
	CR845/CR845 N = 189	**Placebo/CR845** N = 210	**CR845/CR845** N = 14	**Placebo/CR845** N = 21
Behandlungsdauer				
n	189	210	14	21
MW (SD)	144,3 (85,2)	142,6 (86,6)	308,2 (29,0)	305,7 (32,1)
Median (Min; Max)	136,0 (3; 371)	134,0 (3; 371)	302,0 (270; 371)	295,0 (267; 371)
Beobachtungsdauer				
n	169	193	13	20
MW (SD)	157,0 (83,9)	156,3 (85,0)	316,3 (28,0)	312,9 (31,8)
Median (Min; Max)	151,0 (15; 372)	141,0 (24; 373)	309,0 (280; 372)	302,5 (274; 373)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (78), Tabellen: DT3FD_LOB0, DT3FO_LOB0, DT3FD_COB0, DT3FO_COB0

Tabelle 4-109: Anzahl der Patienten während der vier Quartale der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie KALM-2 (OL) – SAF-L)

Patienten mit Behandlung zu Beginn des …		**SAF-L**	
		CR845/CR845 N = 189	**Placebo/CR845** N = 210
1. Quartals (Woche 1-12)	ja	189 (100,0)	210 (100,0)
	nein	0 (0,0)	0 (0,0)
2. Quartals (Woche 13-25)	ja	140 (74,1)	157 (74,8)
	nein	49 (25,9)	53 (25,2)
3. Quartals (Woche 26-38)	ja	80 (42,3)	82 (39,0)
	nein	109 (57,7)	128 (61,0)
4. Quartals (Woche 39-52)	ja	14 (7,4)	21 (10,0)
	nein	175 (92,6)	189 (90,0)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (78), Tabellen: DT3FT_LOO0

Gepoolte Analyse

Aus den doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 traten insgesamt 712 Studienteilnehmer in die Open Label Phase über, von denen 340 Studienteilnehmer in der doppelt-verblindeten Phase Difelikefalin und 372 Studienteilnehmer Placebo erhalten hatten.

Die Baselinecharakteristika des SAF-L (Tabelle 4-98 und Tabelle 4-100) waren vergleichbar zu denen der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26).

Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer Vor- bzw. Begleittherapie gegen Juckreiz, sowie die Art der jeweiligen Therapie des SAF-L (Tabelle 4-102) war vergleichbar zu der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-27).

Auf Grund der vorzeitigen Beendigung der Studie durch den Sponsor mussten ca. 50 % der Patienten im SAF-L die Studie vorzeitig beenden. Die vorzeitige Beendigung der Studie wurde aus administrativen Gründen durchgeführt, die nichts mit Sicherheitsbedenken zu tun hatten. Etwa 23 % der Patienten in beiden Armen brachen die Studie vor der vorzeitigen Beendigung der Studie ab. Im SAF-C mussten ca. 22 % bis 24 % der Patienten die Studie vorzeitig beenden. Etwa 7 % der Patienten im SAF-C brachen die Studie vor der vorzeitigen Beendigung der Studie ab (Tabelle 4-110). Auf Grund des vorzeitigen Studienabbruchs sind die Behandlungs- und Beobachtungsdauer insbesondere für das SAF-L kürzer als die ursprünglich geplante Behandlungsdauer von 52 Wochen (entsprechend 364 Tagen) (Tabelle 4-111).

Innerhalb der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 wurden insgesamt 279 Patienten noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) behandelt, von denen 136 Studienteilnehmer in den doppelt-verblindeten Phasen Difelikefalin und 143 Studienteilnehmer Placebo erhalten hatten (Tabelle 4-112).

Die Baselinecharakteristika des SAF-C (Tabelle 4-99, Tabelle 4-101 und Tabelle 4-103) waren ebenfalls größtenteils vergleichbar zu denen der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27).

Tabelle 4-110: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse – SAF-L, SAF-C)

	SAF-L		SAF-C	
Abbruchgründe bis Woche 52	**CR845/CR845** N = 340	**Placebo/CR845** N = 372	**CR845/CR845** N = 136	**Placebo/CR845** N = 143
Gesamt (ausgenommen wegen vorzeitiger Beendigung der Studie durch den Sponsor)	79 (23,2)	89 (23,9)	10 (7,4)	10 (7,0)
UE	20 (5,9)	27 (7,3)	2 (1,5)	5 (3,5)
Fehlendes Ansprechen	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	1 (0,3)	4 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,4)
Teilnahmeberechtigung	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzung	1 (0,3)	4 (1,1)	1 (0,7)	1 (0,7)
Rücknahme der Einverständnis-erklärung	16 (4,7)	12 (3,2)	1 (0,7)	0 (0,0)
Administrative Gründe	19 (5,6)	17 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe[a]	21 (6,2)	22 (5,9)	6 (4,4)	2 (1,4)
Beendigung der Studie durch den Sponsor	165 (48,5)	185 (49,7)	30 (22,1)	35 (24,5)

a: Abbruchgründe der Kategorie „andere Gründe (z. B. Umzüge der Studienteilnehmer in andere Bundes-staaten, Verlegung der Studienteilnehmer in andere Kliniken) wurden überprüft, um zu bestätigen, dass das Studienmedikament nicht aus abweichenden Gründen abgesetzt wurde

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76), Tabellen: PT3RD_LMA0, PT3RD_CMA0

Tabelle 4-111: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) – SAF-L, SAF-C)

	SAF-L		SAF-C	
	CR845/CR845 N = 340	**Placebo/CR845** N = 372	**CR845/CR845** N = 136	**Placebo/CR845** N = 143
Behandlungsdauer				
n	340	372	136	143
MW (SD)	218,2 (125,1)	211,3 (125,2)	352,9 (23,9)	351,7 (26,0)
Median (Min; Max)	211,0 (3; 371)	191 (3; 389)	365,0 (270; 371)	365,0 (267; 389)
Beobachtungsdauer				
n	320	355	135	142
MW (SD)	233,2 (123,3)	226,2 (124,0)	360,7 (24,1)	360,3 (27,6)
Median (Min; Max)	228,0 (1; 382)	211,0 (9; 421)	372,0 (277; 382)	372,0 (267; 421)

	SAF-L		SAF-C	
	CR845/CR845 N = 340	**Placebo/CR845** N = 372	**CR845/CR845** N = 136	**Placebo/CR845** N = 143
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76), Tabellen: PT3FD_LOB0, PT3FD_COB0, PT3FO_LOB0, PT3FO_COB0				

Tabelle 4-112: Anzahl der Patienten während der vier Quartale der Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse – SAF-L)

Patienten mit Behandlung zu Beginn des …		**SAF-L**	
		CR845/CR845 N = 340	**Placebo/CR845** N = 372
1. Quartals (Woche 1-12)	ja	340 (100,0)	372 (100,0)
	nein	0 (0,0)	0 (0,0)
2. Quartals (Woche 13-25)	ja	279 (82,1)	304 (81,7)
	nein	61 (17,9)	68 (18,3)
3. Quartals (Woche 26-38)	ja	210 (61,8)	216 (58,1)
	nein	130 (38,2)	156 (41,9)
4. Quartals (Woche 39-52)	ja	136 (40,0)	143 (38,4)
	nein	204 (60,0)	229 (61,6)
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76), Tabellen: PT3FT_LOO0			

CLIN3101

In die Studie wurden 288 Studienteilnehmer aufgenommen, von denen 52 Studienteilnehmer zuvor Difelikefalin und 30 Studienteilnehmer zuvor Placebo in den Studien CLIN2101 (Teil A) oder CLIN2005 (Teil B) erhielten. 206 Studienteilnehmer hatten zuvor an keiner Studie zu Difelikefalin teilgenommen (de novo Patienten). 134 Studienteilnehmer beendeten die Nachbeobachtung. 57 Studienteilnehmer brachen die Studie aufgrund der vorzeitigen Beendigung durch den Sponsor ab.

Das Alter der Studienteilnehmer im SAF-L lag zwischen 57 und 63 Jahren. Es waren mehr Männer als Frauen vertreten (58 % bis 70 %). Die Studienteilnehmer waren größtenteils weiß (30 % bis 41 %) bzw. afroamerikanisch (50 % bis 60 %). Das Trockengewicht der Studienteilnehmer betrug im Durchschnitt 84 bis 88 kg (Tabelle 4-98).

Die Patienten in der Studie litten seit 4 bis 7 Jahren an Pruritus. Die CKD Diagnose erhielten die Patienten im Mittel 8 bis 9 Jahre vor Studienbeginn, während die terminale Niereninsuffizienz sowie die mittlere Dauer der chronischen Hämodialyse bei 6 bis 9 Jahre lagen. Die Hauptursachen der CKD stellten Diabetes und Hypertonie dar. Der WI-NRS Score der de novo Patienten betrug zur Baseline ca. 7 Punkte (Tabelle 4-100).

Die Mehrheit der Studienteilnehmer erhielt keine begleitende Medikation gegen Juckreiz (53 % bis 83 %). Der Rest der Studienteilnehmer erhielt mindestens eine begleitende Medikation gegen Juckreiz. Am häufigsten kamen hierbei Diphenhydramin (17 % bis 38 %) und Hydroxyzin (3 % bis 12 %) zum Einsatz. 17% bis 42 % der Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Vortherapie gegen Juckreiz. Am häufigsten kamen hierbei Diphenhydramin (17% bis 38 %) und Hydroxyzin (3% bis 12 %) zum Einsatz (Tabelle 4-102).

Auf Grund der vorzeitigen Beendigung der Studie durch den Sponsor mussten 57 Patienten (19,8 %) die Studie vorzeitig beenden. Die vorzeitige Beendigung der Studie wurde aus administrativen Gründen durchgeführt, die nichts mit Sicherheitsbedenken zu tun hatten. Etwa 33 % bis 40 % der Patienten im SAF-L brachen die Studie vor der vorzeitigen Beendigung der Studie ab. Im SAF-C mussten 31 Patienten (18,5 %) die Studie vorzeitig beenden. Etwa 6 % bis 13 % der Patienten im SAF-C brachen die Studie vor der vorzeitigen Beendigung der Studie ab (Tabelle 4-113). Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer entsprechen im Median annähernd der geplanten Behandlungsdauer von 52 Wochen (entsprechend 364 Tagen) (Tabelle 4-114).

Innerhalb der Open Label Studie CLIN3101 wurden insgesamt 178 Patienten noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) behandelt, von denen 39 Studienteilnehmer zuvor Difelikefalin und 20 Studienteilnehmer zuvor Placebo in den Studien CLIN2101 (Teil A) oder CLIN2005 (Teil B) erhielten. 119 Studienteilnehmer des SAF-C hatten zuvor an keiner Studie zu Difelikefalin teilgenommen (de novo Patienten) (Tabelle 4-115).

Die Baselinecharakteristika des SAF-C (Tabelle 4-99, Tabelle 4-101 und Tabelle 4-103) waren überwiegend vergleichbar zu denen des SAF-L (Tabelle 4-98, Tabelle 4-100 und Tabelle 4-102).

Tabelle 4-113: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLIN3101 – SAF-L, SAF-C)

Abbruchgründe bis Woche 52	**SAF-L**			**SAF-C**		
	CR845/ CR845 N = 52	**Placebo/ CR845** N = 30	**de novo** N = 206	**CR845/ CR845** N = 39	**Placebo/ CR845** N = 20	**de novo** N = 119
Gesamt (ausgenommen wegen vorzeitiger Beendigung der Studie durch den Sponsor)	17 (32,7)	12 (40,0)	69 (33,5)	5 (12,8)	2 (10,0)	7 (5,9)
UE	8 (15,4)	6 (20,0)	21 (10,2)	3 (7,7)	0 (0,0)	1 (0,8)
Lost to Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Teilnahmeberechtigung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzung	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einverständnis-erklärung	2 (3,8)	1 (3,3)	15 (7,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Administrative Gründe	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Andere Gründe	7 (13,5)	4 (13,3)	26 (12,6)	2 (5,1)	1 (5,0)	4 (3,4)
Beendigung der Studie durch den Sponsor	1 (1,9)	0 (0,0)	56 (27,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	31 (26,1)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (79), Tabellen: ET1RD_LMA0, ET1RD_CMA0

Tabelle 4-114: Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Tagen bis Woche 52 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLIN3101 – SAF-L, SAF-C)

	SAF-L			**SAF-C**		
	CR845/ CR845 N = 52	**Placebo/ CR845** N = 30	**de novo** N = 206	**CR845/ CR845** N = 39	**Placebo/ CR845** N = 20	**de novo** N = 119
Behandlungsdauer						
n	52	30	206	39	20	119
MW (SD)	297,4 (111,4)	273,5 (129,8)	260,7 (119,2)	358,5 (21,1)	358,7 (25,9)	349,5 (27,7)
Median (Min; Max)	365,0 (24; 371)	365,0 (7; 390)	311,0 (6; 372)	365,0 (275; 371)	365 (271; 390)	365,0 (268; 372)
Beobachtungsdauer						
n	52	30	206	39	20	119
MW (SD)	309,0 (111,0)	288,8 (124,7)	269,5 (117,5)	366,9 (18,3)	371,6 (18,1)	356,7 (28,2)
Median (Min; Max)	372,0 (25; 384)	372,0 (26; 402)	314,5 (15; 381)	372,0 (310; 384)	372,5 (302; 402)	372,0 (280; 381)

	SAF-L			SAF-C		
	CR845/ CR845 N = 52	**Placebo/ CR845** N = 30	**de novo** N = 206	**CR845/ CR845** N = 39	**Placebo/ CR845** N = 20	**de novo** N = 119
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (79), Tabellen: ET1FD_LOB0, ET1FO_LOB0, ET1FD_COB0, ET1FO_COB0						

Tabelle 4-115: Anzahl der Patienten während der vier Quartale der Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLIN3101 – SAF-L)

Patienten mit Behandlung zu Beginn des …		**SAF-L**		
		CR845/CR845 N = 52	**Placebo/CR845** N = 30	**de novo** N = 206
1. Quartals (Woche 1-12)	ja	52 (100,0)	30 (100,0)	206 (100,0)
	nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2. Quartals (Woche 13-25)	ja	47 (90,4)	26 (86,7)	178 (86,4)
	nein	5 (9,6)	4 (13,3)	28 (13,6)
3. Quartals (Woche 26-38)	ja	44 (84,6)	23 (76,7)	165 (80,1)
	nein	8 (15,4)	7 (23,3)	41 (19,9)
4. Quartals (Woche 39-52)	ja	39 (75,0)	20 (66,7)	119 (57,8)
	nein	13 (25,0)	10 (33,3)	87 (42,2)
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (79), Tabellen: ET1FT_LOO0				

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

KALM-1 (OL)

Die Baselinecharakteristika des SAF-L der Studie KALM-1 (OL) (Tabelle 4-98, Tabelle 4-100 und Tabelle 4-102) waren vergleichbar zu denen der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27). Entsprechend ist die Studienpopulation der Open Label Phase ebenfalls mit der deutsche Patientenpopulation vergleichbar.

KALM-2 (OL)

Die Baselinecharakteristika des SAF-L der Studie KALM-2 (OL) (Tabelle 4-98, Tabelle 4-100 und Tabelle 4-102) waren vergleichbar zu denen der ITT-Population in der doppelt-verblindeten Behandlungsphase (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Open Label Phase ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Gepoolte Analyse

Die beiden multizentrischen Schwesterstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) wurden in einer gepoolten Analyse zusammengefasst. Da die Studienergebnisse auf Ebene der Einzelstudien auf Basis der oben beschriebenen Charakteristika der jeweiligen Studienpopulation auf die deutsche Patientenpopulation übertragbar sind, gilt dies ebenfalls für die Ergebnisse gepoolten Analyse.

CLIN3101

Bei der Studie CLIN3101 handelt es sich um eine multizentrische Studie, deren Studienzentren in den USA lokalisiert waren. 30 % bis 40 % der Studienteilnehmer waren weiß.

Die Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation der Studie CLIN3101 entspricht der Hämodialysepopulation in Deutschland auf Basis der DOPPS (ca. ein Drittel Frauen und ca. zwei Drittel Männer) (60). Zudem weist die Studienpopulation mit einem Durchschnittsalter von 57 bis 63 Jahren ein mit der deutschen DOPPS-Population vergleichbares Alter (etwa 67 Jahre) auf (60). In der Studienpopulation der CLIN3101 sind vor allem Diabetes und Hypertonie die häufigsten Komorbiditäten der Hämodialysepatienten. Dies trifft ebenfalls auf die deutsche Patientenpopulation zu (61).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vorliegen, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirkten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Zusammenfassung

Auf Grundlage der oben beschriebenen, hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patientencharakteristika der Studienpopulation mit deutschen CKD-aP-Patienten wird geschlossen, dass die klinischen Ergebnisse der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der gepoolten Analyse und der Open Label Studie CLIN3101 unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit von Daten aus klinischen Studien assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-116: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KALM-1 (OL)	n.z.[a]	n.z.[a]	nein	nein	ja	ja	hoch
KALM-2 (OL)	n.z.[a]	n.z.[a]	nein	nein	ja	ja	hoch
CLIN3101	n.z.[a]	n.z.[a]	nein	nein	ja	ja	hoch

a: Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (24, 26, 67-73)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL)

Bei den Studien KALM-1 und KALM-2 handelt es sich um eine Phase III-Studien mit initialer randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open Label Phase (52 Wochen). An dieser Stelle erfolgt ausschließlich eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Open Label Phasen. Die Bewertung der doppelt-verblindeten Studienphasen erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.2.

Durch das unkontrollierte, unverblindete Studiendesign gelten die Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 generell als potenziell hoch verzerrt.

CLIN3101

Bei der Studie CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, unverblindete Studie. Durch das unkontrollierte, unverblindete Studiendesign gilt die Open Label Studie CLIN3101 gemäß 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 generell als potenziell hoch verzerrt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Verträglichkeit
	Todesfälle[a]	5-D-Pruritus Fragebogen	UE
KALM-1 (OL)	ja	ja	ja
KALM-2 (OL)	ja	ja	ja
CLIN3101	ja	nein	ja
a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3.1.1, Tabelle 4-124).

In der 52-wöchigen Open Label Phase der Studie KALM-1 traten insgesamt 22 UE im SAF-L auf, die zum Tod führten. Bei Difelikefalin-vorbehandelten Patienten traten zehn UE (6,6 %) auf, die zum Tod führten, und zwölf bei Placebo-vorbehandelten Patienten (7,4 %).

In der Open Label Phase der Studie KALM-2 traten insgesamt 15 UE im SAF-L auf, die zum Tod führten. Bei Difelikefalin-vorbehandelten Patienten traten sieben UE (3,7 %) auf, die zum Tod führten, und acht bei Placebo-vorbehandelten Patienten (3,8 %).

In der 52-wöchigen Open Label Studie CLIN3101 traten insgesamt 16 UE im SAF-L auf, die zum Tod führten. Bei Difelikefalin-vorbehandelten Patienten traten vier UE (7,7 %) auf, die zum Tod führten, zwei bei Placebo-vorbehandelten Patienten (6,7 %) und zehn bei de novo Patienten (4,9 %).

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 5-D-Pruritus Fragebogen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Operationalisierung des 5-D-Pruritus Fragebogens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KALM-1 (OL) / KALM-2 (OL)	**Erhebung** Der 5-D-Pruritus Fragebogen ist ein valides Instrument für die Bestimmung des Juckreizes (36). Der 5-D-Pruritus Fragebogen ist ein fünfdimensionaler Fragebogen mit insgesamt acht Fragen, die den Domänen Dauer, Grad, Richtung, Behinderung und Verteilung zugeordnet sind und sich auf den Juckreiz in den letzten zwei Wochen bezieht. Jede der Domänen wird mit einem Score von eins (beste Antwortmöglichkeit) bis fünf (schlechteste Antwortmöglichkeit) bewertet. Für die Domänen Dauer, Grad und Richtung entsprechen die Scores den Antwortmöglichkeiten der Likert-Skala. Die Domäne Behinderung beinhaltet vier Fragen, die den Einfluss des Juckreizes auf tägliche Aktivitäten bewerten (Schlaf, Freizeit/soziale Aktivitäten, Hausarbeit/Besorgungen sowie Arbeit/Schule). Die höchste Punktzahl in einer der vier Fragen ergibt den Domänenscore. Für die Domäne Verteilung wird die Anzahl der betroffenen Körperteile gezählt (mögliche Summe: 0 bis 16). Diese Summe wird in fünf Wertungsbereiche unterteilt, die einem Score von eins bis fünf entsprechen: 0 bis 2 = 1, 3 bis 5 = 2, 6 bis 10 = 3, 11 bis 13 = 4 und 14 bis 16 = 5. Die Bestimmung des 5-D-Pruritus Gesamtscores erfolgt durch die Summierung der einzelnen Domänenscores, sodass ein Gesamtscore von fünf (kein Juckreiz) bis 25 (schwerster Juckreiz) erreicht werden kann. Der 5-D-Pruritus Fragebogen wurde während der doppelt verblindeten Phase für Baseline sowie für Woche 4, Woche 8, Woche 10 und Woche 12 durch die Studienteilnehmer ausgefüllt. Während der Open Label Phase erfolgte die Erhebung für Woche 4, 8, 12, 24, 36 und Woche 52. Jeder Domänenscore sowie der Gesamtscore werden als fehlend behandelt, wenn eine ihrer einzelnen Komponenten nicht beantwortet wurde. Ausgenommen hiervon ist die Domäne Behinderung, für die die höchste Punktzahl der vorliegenden Antworten verwendet wird. **Datenanalyse** • Die Ergebnisse der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) werden einzeln und zusammengefasst als gepoolte Analyse dargestellt. • Die Analyse erfolgte auf Basis des SAF-L bzw. SAF-C • Das SAF-L schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der Open Label Phase erhalten haben. Das SAF-C schließt alle Studienteilnehmer des SAF-L ein, die mindestens bis Woche 39 der Open Label Phase behandelt worden sind. **Analysen** • Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 52 • Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung für Woche 52[a] **Statistische Methoden** <u>Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores und der 5-D-Pruritus Domänenscores[a]</u> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) im SAF-L bzw. SAF-C • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt • LS-MW (SE) für die Veränderung zur Baseline

Studie	Operationalisierung
CLIN3101	In der Studie wurden keine Daten zum 5-D-Pruritus Fragebogen erhoben.
a: Die Auswertungen zu den Domänenscores werden in Anhang 4-I dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Durch das unkontrollierte, unverblindete Studiendesign ist der Endpunkt generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores

SAF-L

Tabelle 4-119: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „5-D-Pruritus Fragebogen“ eingegangen sind (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Zeitpunkt	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]	
	n[b] (%) MW (SD)					
	CR845/ CR845 N[a] = 151	Placebo/ CR845 N[a] = 162	CR845/ CR845 N[a] = 189	Placebo/ CR845 N[a] = 210	CR845/ CR845 N[a] = 340	Placebo/ CR845 N[a] = 372
5-D-Pruritus Gesamtscore						
Baseline	151 (100) 12,0 (3,6)	162 (100) 13,8 (4,4)	189 (100,0) 11,8 (4,3)	210 (100,0) 12,8 (4,1)	340 (100,0) 11,9 (4,0)	372 (100,0) 13,2 (4,3)
Woche 4 (OL)	146 (96,7) 11,2 (3,7)	152 (93,8) 11,8 (4,1)	169 (89,4) 11,2 (4,0)	200 (95,2) 10,4 (3,7)	315 (92,6) 11,2 (3,8)	352 (94,6) 11,0 (4,0)
Woche 8 (OL)	140 (92,7) 10,6 (3,6)	150 (92,6) 11,3 (4,0)	140 (74,1) 10,6 (4,3)	162 (77,1) 10,2 (3,6)	280 (82,4) 10,6 (3,9)	312 (83,9) 10,8 (3,8)
Woche 12 (OL)	133 (88,1) 10,6 (3,8)	142 (87,7) 11,3 (3,9)	137 (72,5) 10,5 (4,5)	158 (75,2) 10,2 (3,5)	270 (79,4) 10,5 (4,2)	300 (80,6) 10,7 (3,7)
Woche 24 (OL)	125 (82,8) 10,6 (3,6)	130 (80,2) 11,2 (4,2)	70 (37,0) 9,9 (3,7)	76 (36,2) 10,3 (4,3)	195 (57,4) 10,4 (3,6)	206 (55,4) 10,8 (4,3)
Woche 36 (OL)	120 (79,5) 10,1 (3,4)	123 (75,9) 10,9 (4,1)	23 (12,2) 9,1 (2,7)	30 (14,3) 9,9 (3,4)	143 (42,1) 9,9 (3,3)	153 (41,1) 10,7 (4,0)
Woche 52 (OL)	92 (60,9) 9,5 (3,4)	94 (58,0) 10,4 (4,1)	2 (1,1) 7,5 (0,7)	3 (1,4) 11,3 (1,5)	94 (27,6) 9,4 (3,4)	97 (26,1) 10,5 (4,1)

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-78), Tabellen: CT3DTO_LMHO, DT3DTO_LMHO, PT3DTO_LMHO

In Tabelle 4-119 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des 5-D-Pruritus Gesamtscores über die 52 Wochen der Open Label Studienphasen der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) sowie deren gepoolter Analyse gelistet. Die Rücklaufquoten waren über den Erhebungszeitraum rückläufig. Dies ist vor allem auf den vorzeitigen administrativen Studienabbruch beider Studien zurückzuführen.

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) sowie für die gepoolte Analyse für das SAF-L grafisch dargestellt:

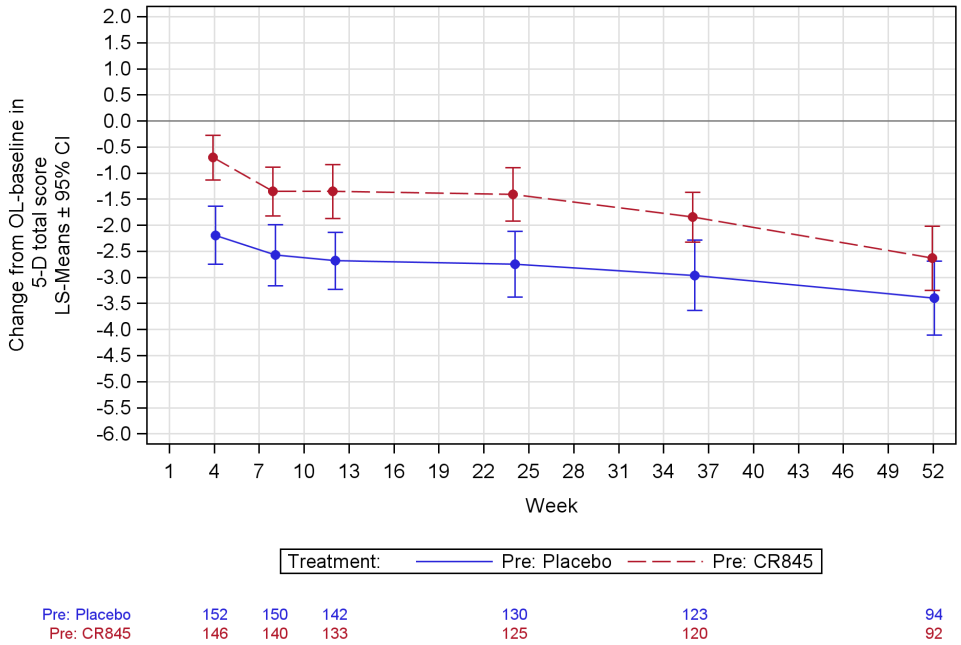


Abbildung 4-78: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (OL) (SAF-L)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (77), Abbildung: CF3DTO_LMG0

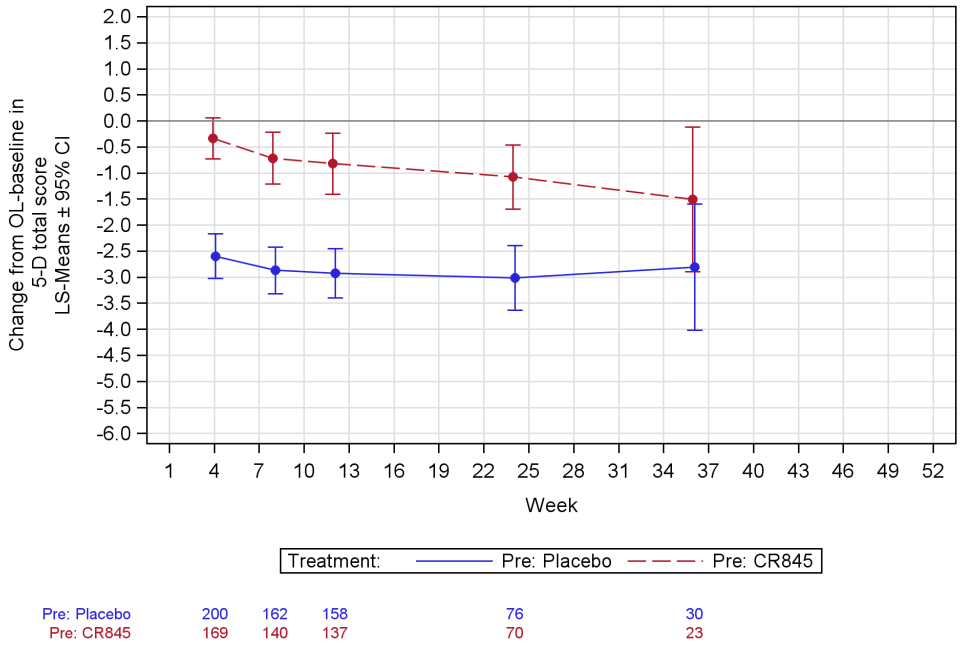


Abbildung 4-79: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (OL) (SAF-L)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (78), Abbildung: DF3DTO_LMG0

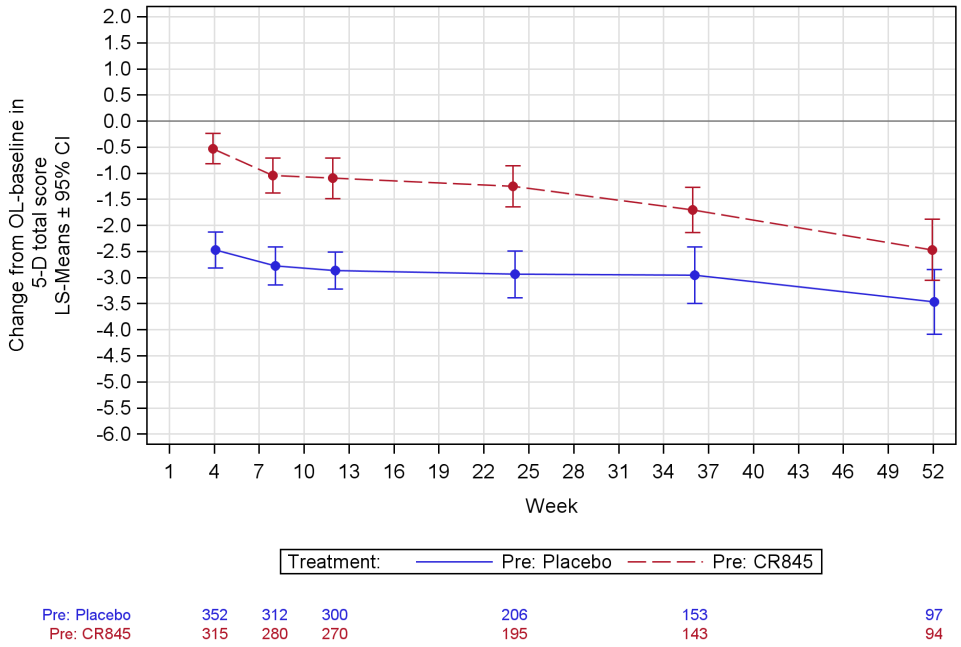


Abbildung 4-80: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der gepoolten Analyse (SAF-L)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76), Abbildung: PF3DTO_LMG0

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Studien	N[a]	Baseline[c]		Woche 36 bzw. 52		Veränderung von Baseline für Woche 36 bzw. 52
		n[b]	MW (SD)	n[b]	MW (SD)	LS-MW[d] (SE)
Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores						
KALM-1 (OL)						
CR845/CR845	151	151	12,0 (3,6)	92	9,5 (3,4)	-2,6 (0,3)
Placebo/CR845	162	162	13,8 (4,4)	94	10,4 (4,1)	-3,4 (0,4)
KALM-2 (OL)[e]						
CR845/CR845	189	189	11,8 (4,3)	23	9,1 (2,7)	-1,5 (0,7)
Placebo/CR845	210	210	12,8 (4,1)	30	9,9 (3,4)	-2,8 (0,6)

Studien	N[a]	Baseline[c]		Woche 36 bzw. 52		Veränderung von Baseline für Woche 36 bzw. 52
		n[b]	MW (SD)	n[b]	MW (SD)	LS-MW[d] (SE)
Gepoolte Analyse[f]						
CR845	340	340	11,9 (4,0)	94	9,4 (3,4)	-2,5 (0,3)
Placebo/CR845	372	372	13,2 (4,3)	97	10,5 (4,1)	-3,5 (0,3)

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: Der Baselinewert stammt aus der letzten Erhebung vor dem Beginn der Open Label Periode.
d: Für jede Behandlung wird der LS-MW mittels MMRM ermittelt, das Zeit als festen Effekt und Baseline als Kovariate enthält.
e: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Werten für Woche 52, wurden die Daten dieses Zeitpunkts aus der Analyse herausgenommen, um eine Konvergenz des MMRM zu ermöglichen. Es werden Daten für Woche 36 dargestellt.
f: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-78), Tabellen: CT3DTO_LMHO, CT3DTO_LMD0, DT3DTO_LMHO, DT3DTO_LMD0, PT3DTO_LMHO, PT3DTO_LMD0

Über den Verlauf der Open Label Phasen zeigte sich in beiden Studien sowohl für Difelikefalin-vorbehandelte Patienten als auch für Placebo-vorbehandelte Patienten im SAF-L eine leichte aber stetige Abnahme des 5-D-Pruritus Gesamtscores unter Difelikefalin-Behandlung im Vergleich zu Baseline. Bei den Placebo-vorbehandelten zeigte sich in den ersten vier Behandlungswochen der Open Label Phase eine stärkere Abnahme als bei den Difelikefalin-vorbehandelten Patienten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Placebo-vorbehandelten Patienten aufgrund der Vorbehandlung einen höheren Open Label Baselinewert hatten. Die Veränderung zu Baseline gleicht sich im Studienverlauf zwischen den beiden Patientengruppen jedoch an.

SAF-C

Tabelle 4-121: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „5-D-Pruritus Fragebogen“ eingegangen sind (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Zeitpunkt	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]	
	n[b] (%) MW (SD)					
	CR845/ CR845 N[a] = 122	Placebo/ CR845 N[a] = 122	CR845/ CR845 N[a] = 14	Placebo/ CR845 N[a] = 21	CR845/ CR845 N[a] = 136	Placebo/ CR845 N[a] = 143
5-D-Pruritus Gesamtscore						
Baseline	122 (100,0) 11,9 (3,8)	122 (100,0) 14,1 (4,2)	14 (100,0) 9,3 (5,1)	21 (100,0) 13,0 (3,7)	136 (100,0) 11,6 (4,0)	143 (100,0) 14,0 (4,2)
Woche 4 (OL)	121 (99,2) 11,1 (3,8)	117 (95,9) 11,9 (4,1)	14 (100,0) 8,6 (4,5)	21 (100,0) 10,1 (2,7)	135 (99,3) 10,8 (3,9)	138 (96,5) 11,6 (4,0)
Woche 8 (OL)	118 (96,7) 10,6 (3,7)	119 (97,5) 11,1 (3,8)	14 (100,0) 7,9 (3,8)	21 (100,0) 9,7 (2,6)	132 (97,1) 10,4 (3,8)	140 (97,9) 10,9 (3,7)
Woche 12 (OL)	118 (96,7) 10,7 (3,8)	116 (95,1) 11,4 (3,9)	14 (100,0) 7,6 (3,0)	21 (100,0) 9,4 (2,9)	132 (97,1) 10,3 (3,9)	137 (95,8) 11,1 (3,8)
Woche 24 (OL)	118 (96,7) 10,5 (3,4)	122 (100,0) 11,1 (4,2)	14 (100,0) 8,5 (3,5)	21 (100,0) 8,9 (3,2)	132 (97,1) 10,3 (3,5)	143 (100,0) 10,8 (4,1)
Woche 36 (OL)	119 (97,5) 10,1 (3,4)	121 (99,2) 10,9 (4,1)	13 (92,9) 8,7 (2,6)	20 (95,2) 10,3 (2,7)	132 (97,1) 10,0 (3,4)	141 (98,6) 10,8 (3,9)
Woche 52 (OL)	92 (75,4) 9,5 (3,4)	94 (77,0) 10,4 (4,1)	2 (14,3) 7,5 (0,7)	3 (14,3) 11,3 (1,5)	94 (69,1) 9,4 (3,4)	97 (67,8) 10,5 (4,1)

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-78), Tabellen: CT3DTO_CMHO, DT3DTO_CMHO, PT3DTO_CMHO

In Tabelle 4-121 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des 5-D-Pruritus Gesamtscores über die 52 Wochen der Open Label Studienphasen der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) sowie deren gepoolter Analyse gelistet. Die Rücklaufquoten waren über den Erhebungszeitraum rückläufig. Dies ist vor allem auf den vorzeitigen administrativen Studienabbruch beider Studien zurückzuführen.

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung von Baseline inklusive der 95 %-KI im Studienverlauf für die Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) sowie für die gepoolte Analyse für das SAF-C grafisch dargestellt:

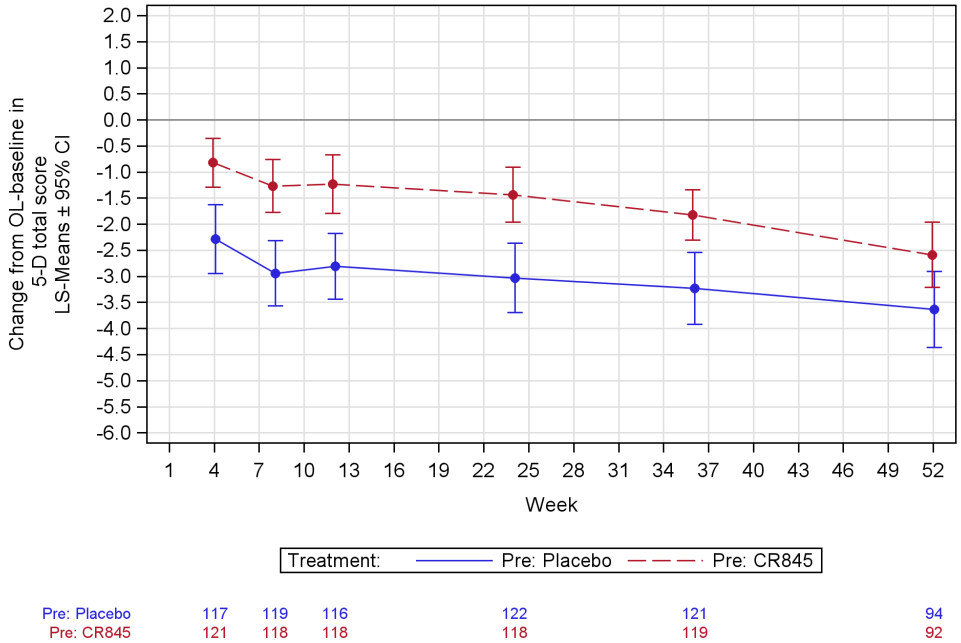


Abbildung 4-81: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-1 (OL) (SAF-C)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (77), Abbildung: CF3DTO_CMG0

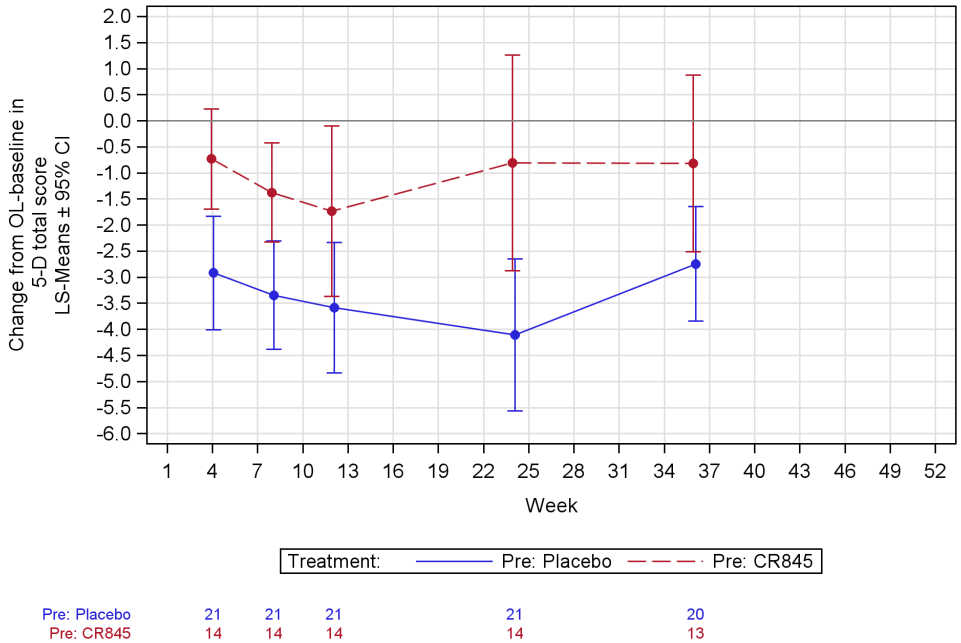


Abbildung 4-82: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der Studie KALM-2 (OL) (SAF-C)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (78), Abbildung: DF3DTO_CMG0

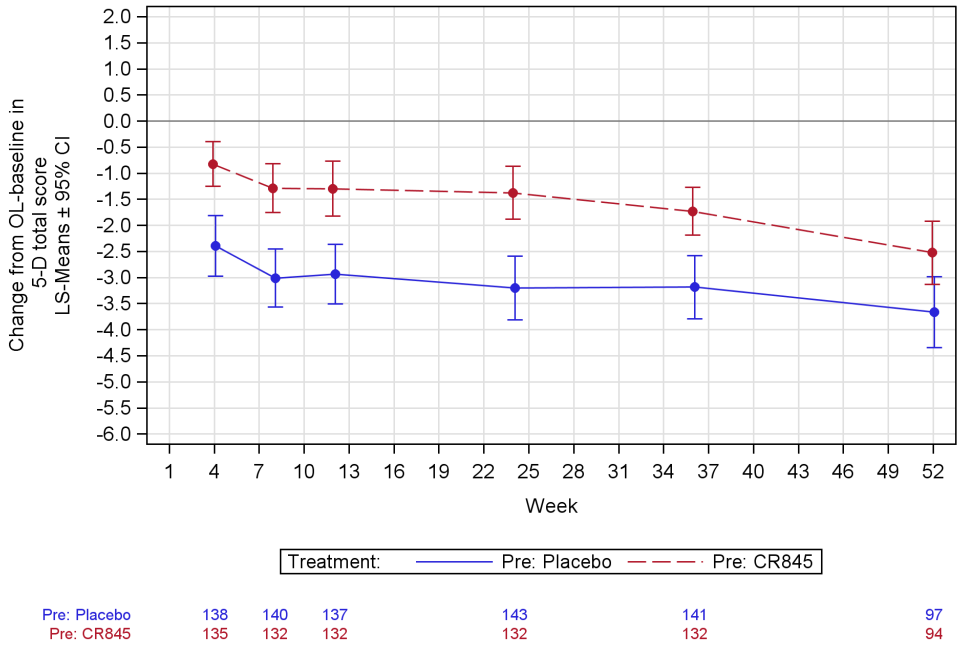


Abbildung 4-83: Veränderung von Baseline (95 %-KI) des 5-D-Pruritus Gesamtscores im Studienverlauf der gepoolten Analyse (SAF-C)
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76), Abbildung: PF3DTO_CMG0

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Studien	**N[a]**	**Baseline[c]**		**Woche 36 bzw. 52**		**Veränderung von Baseline für Woche 36 bzw. 52**
		n[b]	**MW (SD)**	**n[b]**	**MW (SD)**	**LS-MW[d] (SE)**
Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores						
KALM-1 (OL)						
CR845/CR845	122	122	11,9 (3,8)	92	9,5 (3,4)	-2,6 (0,3)
Placebo/CR845	122	122	14,1 (4,2)	94	10,4 (4,1)	-3,6 (0,4)
KALM-2 (OL)[e]						
CR845/CR845	14	14	9,3 (5,1)	13	8,7 (2,6)	-0,8 (0,7)
Placebo/CR845	21	21	13,0 (3,7)	20	10,3 (2,7)	-2,7 (0,5)

Studien	N[a]	Baseline[c]		Woche 36 bzw. 52		Veränderung von Baseline für Woche 36 bzw. 52
		n[b]	MW (SD)	n[b]	MW (SD)	LS-MW[d] (SE)
Gepoolte Analyse[f]						
CR845	136	136	11,6 (4,0)	94	9,4 (3,4)	-2,5 (0,3)
Placebo/CR845	143	143	14,0 (4,2)	97	10,5 (4,1)	-3,7 (0,3)

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind.
c: Der Baselinewert stammt aus der letzten Erhebung vor dem Beginn der Open Label Periode.
d: Für jede Behandlung wird der LS-MW mittels MMRM ermittelt, das Zeit als festen Effekt und Baseline als Kovariate enthält.
e: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Werten für Woche 52, wurden die Daten dieses Zeitpunkts aus der Analyse herausgenommen, um eine Konvergenz des MMRM zu ermöglichen. Es werden Daten für Woche 36 dargestellt.
f: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-78), Tabellen: CT3DTO_CMHO, CT3DTO_CMD0, DT3DTO_CMHO, DT3DTO_CMD0, PT3DTO_CMHO, PT3DTO_CMD0

Die Daten des 5-D-Pruritus Gesamtscores im SAF-C, d. h. bei Patienten, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) mit Difelikefalin behandelt wurden, bestätigen die Beobachtungen für das SAF-L.

Zusammenfassung

Zusammenfassend bestätigen die Daten der nicht vergleichenden Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der gepoolten Analyse, dass unter der Langzeitbehandlung mit Difelikefalin über ein Jahr die Wirksamkeit der Behandlung, gemessen anhand des 5-D-Pruritus Fragebogens, erhalten bleibt bzw. sich im Behandlungsverlauf auch weiter verbessert.

4.3.2.3.3.3 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 Unerwünschten Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Operationalisierung der UE

Studie	Operationalisierung
KALM-1 (OL) / KALM-2 (OL)	**Erhebung** Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen und des Follow-up. Ein UE war definiert als jedwedes ungünstige, medizinische Vorkommnis, das nach Verabreichung der Studienmedikation auftrat. Das Ereignis musste hierbei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. UE mit Bezug zu der Open Label Phase wurden als diejenigen UE definiert, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation innerhalb der Open Label Phase auftraten, bis zum Zeitpunkt der Visite zum Ende der Behandlung oder sieben Tage nach der letzten Dosis, abhängig davon welcher der Zeitpunkte später eintrat. Zusätzlich wurden SUE bis zu 30 Tage nach Studienende erfasst, sofern sie nach Ermessen des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Die Kodierung von UE erfolgte mittels MedDRA Version 20.1. **Datenanalyse** • Die Ergebnisse der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) werden einzeln und zusammengefasst als gepoolte Analyse dargestellt • Die Analyse erfolgte auf Basis des SAF-L bzw. SAF-C • Das SAF-L schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der Open Label Phase erhalten haben. Das SAF-C schließt alle Studienteilnehmer des SAF-L ein, die mindestens bis Woche 39 der Open Label Phase behandelt worden sind. **Analysen** <u>Übersicht der UE für Woche 12 und 52</u> • UE (gesamt) • SUE • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) • UE, die zum Studienabbruch führten • UE, die zum Tod führten <u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT für Woche 12 und 52</u> • UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • UE bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • UE, die zum Studienabbruch führten (nur deskriptiv) • UE, die zum Tod führten (nur deskriptiv)[a] <u>UE von besonderem Interesse für Woche 12 und 52</u> • Gesamtrate, nicht schwer, schwer, schwerwiegend o Gangstörung o Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen o Schwindelgefühl o Somnolenz

Studie	Operationalisierung
	○ Krampfanfall ○ Synkope ○ Gemüts- und kognitiver Zustand verändert ○ Stimmungs- und Verhaltensänderung ○ Gefühl anomal ○ Tachykardie ○ Palpitationen **Statistische Methoden** • Anzahl der Studienteilnehmer (N) im SAF-L bzw. SAF-C • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%))
CLIN3101	**Erhebung** Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer von 52 Wochen und des Follow-up. Ein UE war definiert als jedwedes ungünstige, medizinische Vorkommnis, das nach Verabreichung der Studienmedikation auftrat. Das Ereignis musste hierbei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Zusätzlich wurden SUE bis zu 30 Tage nach Studienende erfasst, sofern sie nach Ermessen des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Die Kodierung von UE erfolgte mittels MedDRA Version 20.0. **Datenanalyse** • Die Ergebnisse der Studie CLIN3101 werden einzeln dargestellt • Die Analyse erfolgte auf Basis des SAF-L • Das SAF-L schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben **Analysen** Analog zu den Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL) **Statistische Methoden** Analog zu den Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL)
a: Diese Auswertungen werden in Anhang 4-I dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Durch das unkontrollierte, unverblindete Studiendesign ist der Endpunkt generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen.

4.3.2.3.3.3.1.1 Übersicht der UE

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	Placebo/ CR845 N[a] = 162	CR845/ CR845 N[a] = 189	Placebo/ CR845 N[a] = 210	CR845/ CR845 N[a] = 340	Placebo/ CR845 N[a] = 372	CR845/ CR845 N[a] = 52	Placebo/ CR845 N[a] = 30	de novo/ CR845 N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
UE (Gesamt)									
W 12	83 (55,0)	102 (63,0)	93 (49,2)	118 (56,2)	176 (51,8)	220 (59,1)	35 (67,3)	19 (63,3)	123 (59,7)
W 52	125 (82,8)	132 (81,5)	117 (61,9)	139 (66,2)	242 (71,2)	271 (72,8)	46 (88,5)	24 (80,0)	170 (82,5)
SUE									
W 12	30 (19,9)	40 (24,7)	40 (21,2)	48 (22,9)	70 (20,6)	88 (23,7)	13 (25,0)	5 (16,7)	50 (24,3)
W 52	79 (52,3)	88 (54,3)	61 (32,3)	69 (32,9)	140 (41,2)	157 (42,2)	32 (61,5)	17 (56,7)	99 (48,1)
Schwere UE									
W 12	19 (12,6)	21 (13,0)	23 (12,2)	29 (13,8)	42 (12,4)	50 (13,4)	8 (15,4)	4 (13,3)	36 (17,5)
W 52	48 (31,8)	51 (31,5)	34 (18,0)	39 (18,6)	82 (24,1)	90 (24,2)	17 (32,7)	8 (26,7)	75 (36,4)
Nicht schwere UE									
W 12	81 (53,6)	97 (59,9)	90 (47,6)	112 (53,3)	171 (50,3)	209 (56,2)	34 (65,4)	18 (60,0)	114 (55,3)
W 52	122 (80,8)	129 (79,6)	114 (60,3)	134 (63,8)	236 (69,4)	263 (70,7)	45 (86,5)	23 (76,7)	163 (79,1)
UE, die zum Therapieabbruch führten									
W 12	5 (3,3)	5 (3,1)	4 (2,1)	8 (3,8)	9 (2,6)	13 (3,5)	2 (3,8)	3 (10,0)	12 (5,8)
W 52	10 (6,6)	15 (9,3)	8 (4,2)	12 (5,7)	18 (5,3)	27 (7,3)	8 (15,4)	6 (20,0)	21 (10,2)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] = 189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
UE, die zum Tod führten									
W 12	4 (2,6)	3 (1,9)	1 (0,5)	5 (2,4)	5 (1,5)	8 (2,2)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	10 (6,6)	12 (7,4)	7 (3,7)	8 (3,8)	17 (5,0)	20 (5,4)	4 (7,7)	2 (6,7)	10 (4,9)

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LA_LMI1, DT3LA_LMI1, PT3LA_LMI1, ET1LA_LMI1, CT3LAS_LMI1, DT3LAS_LMI1, PT3LAS_LMI1, ET1LAS_LMI1, CT3LAC_LMI1, DT3LAC_LMI1, PT3LAC_LMI1, ET1LAC_LMI1, CT3LAN_LMI1, DT3LAN_LMI1, PT3LAN_LMI1, ET1LAN_LMI1, CT3LAT_LMI1, DT3LAT_LMI1, PT3LAT_LMI1, ET1LAT_LMI1, CT3LAD_LMI1, DT3LAD_LMI1, PT3LAD_LMI1, ET1LAD_LMI1, CT3LA_LMIO, DT3LA_LMIO, PT3LA_LMIO, ET1LA_LMIO, CT3LAS_LMIO, DT3LAS_LMIO, PT3LAS_LMIO, ET1LAS_LMIO, CT3LAC_LMIO, DT3LAC_LMIO, PT3LAC_LMIO, ET1LAC_LMIO, CT3LAN_LMIO, DT3LAN_LMIO, PT3LAN_LMIO, ET1LAN_LMIO, CT3LAT_LMIO, DT3LAT_LMIO, PT3LAT_LMIO, ET1LAT_LMIO, CT3LAD_LMIO, DT3LAD_LMIO, PT3LAD_LMIO, ET1LAD_LMIO

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] = 14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
UE (Gesamt)									
W 52	105 (86,1)	101 (82,8)	12 (85,7)	19 (90,5)	117 (86,0)	120 (83,9)	35 (89,7)	16 (80,0)	105 (88,2)
SUE									
W 52	63 (51,6)	65 (53,3)	6 (42,9)	9 (42,9)	69 (50,7)	74 (51,7)	22 (56,4)	11 (55,0)	62 (52,1)
Schwere UE									
W 52	35 (28,7)	36 (29,5)	0 (0,0)	3 (14,3)	35 (25,7)	39 (27,3)	12 (30,8)	3 (15,0)	42 (35,3)
Nicht schwere UE									
W 52	104 (85,2)	100 (82,0)	12 (85,7)	19 (90,5)	116 (85,3)	119 (83,2)	35 (89,7)	16 (80,0)	100 (84,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten									
W 52	2 (1,6)	4 (3,3)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (1,5)	5 (3,5)	3 (7,7)	0 (0,0)	1 (0,8)
UE, die zum Tod führten									
W 52	3 (2,5)	4 (3,3)	0 (0,0)	1 (4,8)	3 (2,2)	5 (3,5)	2 (5,1)	0 (0,0)	2 (1,7)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N^a = 122	**Placebo/ CR845** N^a = 122	**CR845/ CR845** N^a = 14	**Placebo/ CR845** N^a = 21	**CR845/ CR845** N^a = 136	**Placebo/ CR845** N^a = 143	**CR845/ CR845** N^a = 39	**Placebo/ CR845** N^a = 20	**de novo/ CR845** N^a = 119
Woche	**n^b (%)**								

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LA_CMIO, DT3LA_CMIO, PT3LA_CMIO, ET1LA_CMIO, CT3LAS_CMIO, DT3LAS_CMIO, PT3LAS_CMIO, ET1LAS_CMIO, CT3LAC_CMIO, DT3LAC_CMIO, PT3LAC_CMIO, ET1LAC_CMIO, CT3LAN_CMIO, DT3LAN_CMIO, PT3LAN_CMIO, ET1LAN_CMIO, CT3LAT_CMIO, DT3LAT_CMIO, PT3LAT_CMIO, ET1LAT_CMIO, CT3LAD_CMIO, DT3LAD_CMIO, PT3LAD_CMIO, ET1LAD_CMIO

Übersicht der UE – SAF-L

In den ersten 12 Wochen der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 traten vergleichbar viele UE auf wie während den doppelt-verblindeten Phasen aufgetreten sind (vgl. Tabelle 4-57 und Tabelle 4-124). So trat unter Difelikefalin für Woche 12 (RCT) bei 68,4 % der Patienten der IPD Meta-Analyse ein jegliches UE auf und in den ersten 12 Wochen der Open Label Phase bei 51,8 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 59,1 % (Placebo-vorbehandelt) der Patienten der gepoolten Analyse. Auch SUE und schwere UE wurden in diesen vergleichbar langen Zeiträumen mit der gleichen Häufigkeit unter Difelikefalin-Behandlung beobachtet: SUE bei 25,2 % und schwere UE bei 13,9 % der Patienten in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 (RCT) und 20,6-23,7 % bzw. 12,4-13,4 % der Patienten in der gepoolten Analyse für Woche 12. Therapieabbrüche und Todesfälle aufgrund von UE für Woche 12 der Open Label Phase lagen ebenfalls in der gleichen Größenordnung wie für Woche 12 der doppelt-verblindeten Phase.

Für Woche 52 ist der Anteil an Patienten mit einem SUE oder einem schweren UE im Vergleich zu der IPD Meta-Analyse für Woche 12 (RCT) gestiegen: Es berichteten 41,2-42,2 % ein SUE und 24,1-24,2 % ein schweres UE. Auch Therapieabbrüche und Todesfälle aufgrund von UE haben für Woche 52 leicht zugenommen, jedoch waren die Abbrüche auf keine bestimmten Ereignisse innerhalb einer SOC oder eines PT zurückzuführen (vgl. Tabelle 4-60 und Tabelle 4-132).

In den ersten 12 Wochen der Open Label Studie CLIN3101 traten vergleichbar viele UE auf wie während den doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 aufgetreten sind (vgl. Tabelle 4-57 und Tabelle 4-124). Unter Difelikefalin traten für Woche 12 bei 68,4 % der Patienten der IPD Meta-Analyse ein jegliches UE auf und in den ersten 12 Wochen der Open Label Studie CLIN3101 bei 67,3 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 63,3 % (Placebo-vorbehandelt) bzw. 59,7 % (de novo) der Patienten. Auch SUE und schwere UE wurden mit der gleichen Häufigkeit unter Difelikefalin-Behandlung beobachtet: SUE bei 25,2 % und schwere UE bei 13,9 % der Patienten in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 und 16,7-25,0 % bzw. 13,3-17,5 % der Patienten in der Studie CLIN3101 für Woche 12. Therapieabbrüche und Todesfälle aufgrund von UE für Woche 12 der Open Label Studie traten im gleichen Maß auf, wie für Woche 12 der doppelt-verblindeten Phase.

Für Woche 52 ist der Anteil an Patienten mit einem SUE oder einem schweren UE in der Open Label Phase im Vergleich für Woche 12 gestiegen: Es berichteten 48,1-61,5 % ein SUE und 26,7-36,4 % ein schweres UE. Therapieabbrüche und Todesfälle aufgrund von UE haben für Woche 52 ebenfalls leicht zugenommen, die Abbrüche waren jedoch auf keine bestimmten Ereignisse innerhalb einer SOC oder eines PT zurückzuführen (vgl. Tabelle 4-60 und Tabelle 4-132).

Übersicht der UE – SAF-C

Die Ergebnisse auf Basis des SAF-C, d. h. denjenigen Patienten, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) mit Difelikefalin behandelt wurden, bestätigen die Ergebnisse des SAF-L (Tabelle 4-125).

Zusammenfassung

Für die UE Gesamtraten zeigten sich Unterschiede zwischen den Langzeitdaten zur Verträglichkeit und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12 in Bezug auf die Häufigkeiten von SUE, schweren UE, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und Todesfälle aufgrund von UE. Diese Anstiege in den Häufigkeiten können neben der verlängerten Exposition mit Difelikefalin auch damit zusammenhängen, dass durch die verlängerten Beobachtungszeiten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in der multimorbiden Patientenpopulation steigt. Ohne vergleichende Studiendaten ist dies jedoch nicht abschließend zu beantworten.

Insgesamt konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

4.3.2.3.3.3.1.2 Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Jegliche UE

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Jegliche PT									
W 12	32 (21,2)	37 (22,8)	26 (13,8)	34 (16,2)	58 (17,1)	71 (19,1)	10 (19,2)	5 (16,7)	47 (22,8)
W 52	67 (44,4)	76 (46,9)	39 (20,6)	51 (24,3)	106 (31,2)	127 (34,1)	24 (46,2)	14 (46,7)	77 (37,4)
PT: Diarrhö									
W 12	8 (5,3)[d]	12 (7,4)[d]	8 (4,2)[d]	11 (5,2)[d]	16 (4,7)[d]	23 (6,2)[d]	5 (9,6)[d]	2 (6,7)[d]	13 (6,3)[d]
W 52	26 (17,2)	23 (14,2)	10 (5,3)[d]	15 (7,1)[d]	36 (10,6)	38 (10,2)	10 (19,2)	7 (23,3)	28 (13,6)
PT: Übelkeit									
W 12	11 (7,3)[d]	6 (3,7)[d]	-[d]	-[d]	16 (4,7)[d]	11 (3,0)[d]	6 (11,5)	2 (6,7)[d]	15 (7,3)[d]
W 52	24 (15,9)	23 (14,2)	-[d]	-[d]	31 (9,1)[d]	31 (8,3)[d]	13 (25,0)	5 (16,7)	30 (14,6)
PT: Erbrechen									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	11 (3,2)	8 (2,2)	4 (7,7)[d]	1 (3,3)[d]	10 (4,9)[d]
W 52	14 (9,3)	23 (14,2)	-[d]	-[d]	22 (6,5)	31 (8,3)	10 (19,2)	5 (16,7)	23 (11,2)
PT: Abdominalschmerz									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	5 (9,6)[d]	4 (13,3)	11 (5,3)[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Jegliche PT									
W 12	17 (11,3)	14 (8,6)	18 (9,5)[d]	17 (8,1)[d]	35 (10,3)	31 (8,3)	15 (28,8)	6 (20,0)	25 (12,1)
W 52	43 (28,5)	36 (22,2)	23 (12,2)	28 (13,3)	66 (19,4)	64 (17,2)	24 (46,2)	9 (30,0)	49 (23,8)
PT: Ermüdung									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (5,8)[d]	3 (10,0)	4 (1,9)[d]
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	7 (13,5)	1 (3,3)[d]	21 (10,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	28 (18,5)	33 (20,4)	27 (14,3)	38 (18,1)	55 (16,2)	71 (19,1)	8 (15,4)	4 (13,3)	39 (18,9)
W 52	55 (36,4)	61 (37,7)	50 (26,5)	66 (31,4)	105 (30,9)	127 (34,1)	20 (38,5)	11 (36,7)	84 (40,8)
PT: Pneumonie									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	10 (2,9)[d]	7 (1,9)[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	18 (11,9)	15 (9,3)[d]	13 (6,9)[d]	13 (6,2)[d]	31 (9,1)[d]	28 (7,5)[d]	4 (7,7)[d]	0 (0,0)[d]	14 (6,8)[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Infektion der oberen Atemwege									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (3,8)[d]	0 (0,0)[d]	12 (5,8)[d]
PT: Virale Infektion der oberen Atemwege									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (3,8)[d]	2 (6,7)[d]	10 (4,9)[d]
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Jegliche PT									
W 12	17 (11,3)	27 (16,7)	34 (18,0)	35 (16,7)	51 (15,0)	62 (16,7)	10 (19,2)	3 (10,0)	30 (14,6)
W 52	50 (33,1)	57 (35,2)	48 (25,4)	49 (23,3)	98 (28,8)	106 (28,5)	21 (40,4)	8 (26,7)	60 (29,1)
PT: Sturz									
W 12	5 (3,3)[d]	10 (6,2)[d]	11 (5,8)[d]	11 (5,2)[d]	16 (4,7)[d]	21 (5,6)[d]	6 (11,5)	2 (6,7)[d]	8 (3,9)[d]
W 52	21 (13,9)	27 (16,7)	17 (9,0)[d]	16 (7,6)[d]	38 (11,2)	43 (11,6)	12 (23,1)	6 (20,0)	25 (12,1)
SOC: Untersuchungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	12 (3,5)[d]	14 (3,8)[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	13 (8,6)[d]	21 (13,0)	7 (3,7)[d]	12 (5,7)[d]	20 (5,9)[d]	33 (8,9)[d]	7 (13,5)	4 (13,3)	18 (8,7)[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Jegliche PT									
W 12	13 (8,6) [d]	11 (6,8) [d]	17 (9,0) [d]	14 (6,7) [d]	30 (8,8) [d]	25 (6,7) [d]	3 (5,8) [d]	2 (6,7) [d]	25 (12,1)
W 52	36 (23,8)	43 (26,5)	30 (15,9)	24 (11,4)	66 (19,4)	67 (18,0)	15 (28,8)	4 (13,3)	48 (23,3)
PT: Hyperkaliämie									
W 12	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]
W 52	15 (9,9)	23 (14,2)	10 (5,3) [d]	7 (3,3) [d]	25 (7,4) [d]	30 (8,1) [d]	7 (13,5)	2 (6,7) [d]	16 (7,8) [d]
PT: Überwässerung									
W 12	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]
W 52	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	1 (1,9) [d]	1 (3,3) [d]	18 (8,7) [d]
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	11 (7,3) [d]	26 (16,0)	19 (10,1)	19 (9,0)	30 (8,8)	45 (12,1)	5 (9,6) [d]	1 (3,3) [d]	14 (6,8) [d]
W 52	36 (23,8)	51 (31,5)	25 (13,2)	29 (13,8)	61 (17,9)	80 (21,5)	17 (32,7)	4 (13,3)	39 (18,9)
PT: Schmerz in einer Extremität									
W 12	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]
W 52	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	- [d]	5 (9,6) [d]	1 (3,3) [d]	10 (4,9) [d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Jegliche PT									
W 12	18 (11,9)	14 (8,6)	8 (4,2)	24 (11,4)	26 (7,6)	38 (10,2)	9 (17,3)	3 (10,0)	29 (14,1)
W 52	49 (32,5)	46 (28,4)	16 (8,5)	36 (17,1)	65 (19,1)	82 (22,0)	22 (42,3)	7 (23,3)	49 (23,8)
PT: Schwindelgefühl									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	8 (2,4)[d]	11 (3,0)[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	16 (10,6)	13 (8,0)	4 (2,1)[d]	10 (4,8)[d]	20 (5,9)[d]	23 (6,2)[d]	4 (7,7)[d]	4 (13,3)	16 (7,8)[d]
PT: Kopfschmerz									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	22 (14,6)	7 (4,3)[d]	-[d]	-[d]	24 (7,1)[d]	12 (3,2)[d]	-[d]	-[d]	-[d]
SOC: Psychiatrische Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	11 (5,8)[d]	12 (5,7)[d]	18 (5,3)[d]	20 (5,4)[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	25 (16,6)	17 (10,5)	14 (7,4)[d]	17 (8,1)[d]	39 (11,5)	34 (9,1)	13 (25,0)	4 (13,3)	19 (9,2)[d]
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Jegliche PT									
W 12	22 (14,6)	20 (12,3)	13 (6,9)[d]	13 (6,2)[d]	35 (10,3)	33 (8,9)	7 (13,5)	4 (13,3)	19 (9,2)[d]
W 52	48 (31,8)	55 (34,0)	25 (13,2)	29 (13,8)	73 (21,5)	84 (22,6)	13 (25,0)	8 (26,7)	43 (20,9)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Dyspnoe									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	13 (3,8)[d]	7 (1,9)[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	19 (12,6)	15 (9,3)	-[d]	-[d]	25 (7,4)[d]	21 (5,6)[d]	3 (5,8)[d]	0 (0,0)[d]	14 (6,8)[d]
PT: Respiratorische Insuffizienz									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)[d]	3 (10,0)	5 (2,4)[d]
SOC: Herzerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	13 (8,6)[d]	15 (9,3)[d]	7 (3,7)[d]	11 (5,2)[d]	20 (5,9)[d]	26 (7,0)[d]	11 (21,2)	1 (3,3)[d]	16 (7,8)[d]
W 52	32 (21,2)	37 (22,8)	12 (6,3)[d]	16 (7,6)[d]	44 (12,9)	53 (14,2)	20 (38,5)	9 (30,0)	41 (19,9)
PT: Akuter Myokardinfarkt									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	6 (11,5)	3 (10,0)	7 (3,4)[d]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	10 (5,3)[d]	10 (4,8)[d]	17 (5,0)[d]	18 (4,8)[d]	3 (5,8)[d]	1 (3,3)[d]	11 (5,3)[d]
W 52	17 (11,3)	16 (9,9)[d]	15 (7,9)[d]	13 (6,2)[d]	32 (9,4)[d]	29 (7,8)[d]	7 (13,5)	4 (13,3)	24 (11,7)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Gefäßerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	15 (9,9) [d]	11 (6,8) [d]	15 (7,9)	21 (10,0)	30 (8,8) [d]	32 (8,6) [d]	9 (17,3)	6 (20,0)	21 (10,2)
W 52	42 (27,8)	37 (22,8)	26 (13,8)	29 (13,8)	68 (20,0)	66 (17,7)	15 (28,8)	10 (33,3)	52 (25,2)
PT: Hypotonie									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	15 (4,4) [d]	16 (4,3) [d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	24 (15,9)	19 (11,7)	10 (5,3) [d]	12 (5,7) [d]	34 (10,0)	31 (8,3)	2 (3,8) [d]	1 (3,3) [d]	10 (4,9) [d]
SOC: Augenerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (3,8) [d]	1 (3,3) [d]	11 (5,3) [d]

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).
d: Es traten bei < 10 % der Patienten in allen Gruppen (CR845-vorbehandelt, Placebo-vorbehandelt und de novo) UE in der SOC bzw. PT auf. Wenn aus der Analyse „≥ 1 % der Patienten und ≥ 10 Patienten“ Informationen über die Häufigkeit bekannt sind, werden diese hier der Vollständigkeit halber mit angegeben. Die Angabe „-[d]“ bedeutet, dass keine Informationen über die Häufigkeit aus den Nachberechnungen vorliegen.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT1LA_LMS1, CT1LA_LMSO, DT1LA_LMS1, DT1LA_LMSO, PT1LA_LMS1, PT1LA_LMSO, ET1LA_LMS1, ET1LA_LMSO

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Jegliche PT									
W 52	60 (49,2)	58 (47,5)	2 (14,3)	8 (38,1)	62 (45,6)	66 (46,2)	20 (51,3)	11 (55,0)	46 (38,7)
PT: Abdominalschmerz									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	3 (15,0)	6 (5,0)[d]
PT: Schmerzen Unterbauch									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)[d]	2 (10,0)	0 (0,0)[d]
PT: Diarrhö									
W 52	24 (19,7)	18 (14,8)	1 (7,1)[d]	3 (14,3)	25 (18,4)	21 (14,7)	9 (23,1)	6 (30,0)	19 (16,0)
PT: Übelkeit									
W 52	23 (18,9)	19 (15,6)	0 (0,0)[d]	3 (14,3)	23 (16,9)	22 (15,4)	11 (28,2)	5 (25,0)	22 (18,5)
PT: Erbrechen									
W 52	13 (10,7)	16 (13,1)	-[d]	-[d]	13 (9,6)	17 (11,9)	8 (20,5)	4 (20,0)	14 (11,8)
PT: Stuhlverfärbung									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)[d]	2 (10,0)	0 (0,0)[d]
PT: Hämorrhoiden									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)[d]	2 (10,0)	1 (0,8)[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Jegliche PT									
W 52	37 (30,3)	30 (24,6)	1 (7,1)[d]	6 (28,6)	38 (27,9)	36 (25,2)	21 (53,8)	5 (25,0)	33 (27,7)
PT: Asthenie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	2 (10,0)	4 (3,4)[d]
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	7 (17,9)	1 (5,0)[d]	16 (13,4)
PT: Ermüdung									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)[d]	2 (10,0)	4 (3,4)[d]
PT: Extravasat an der Infusionsstelle									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	2 (10,0)	2 (1,7)[d]
PT: Schmerz									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)[d]	2 (10,0)	2 (1,7)[d]
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	44 (36,1)	46 (37,7)	6 (42,9)	11 (52,4)	50 (36,8)	57 (39,9)	17 (43,6)	7 (35,0)	59 (49,6)
PT: Bronchitis									
W 52	-[d]	-[d]	2 (14,3)	3 (14,3)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Nasopharyngitis									
W 52	-[d]	-[d]	0 (0,0) [d]	3 (14,3)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Pneumonie									
W 52	-[d]	-[d]	2 (14,3)	4 (19,0)	14 (10,3)	13 (9,1) [d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Virale Infektion der oberen Atemwege									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1) [d]	2 (10,0)	8 (6,7) [d]
PT: Infektion der oberen Atemwege									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6) [d]	0 (0,0) [d]	10 (8,4) [d]
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Jegliche PT									
W 52	39 (32,0)	49 (40,2)	4 (28,6)	10 (47,6)	43 (31,6)	59 (41,3)	17 (43,6)	6 (30,0)	43 (36,1)
PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel									
W 52	-[d]	-[d]	0 (0,0) [d]	4 (19,0)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Kopfverletzung									
W 52	-[d]	-[d]	2 (14,3)	0 (0,0) [d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Sturz									
W 52	18 (14,8)	24 (19,7)	1 (7,1)	4 (19,0)	19 (14,0)	28 (19,6)	10 (25,6)	5 (25,0)	18 (15,1)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Jegliche PT									
W 52	25 (20,5)	32 (26,2)	6 (42,9)	7 (33,3)	31 (22,8)	39 (27,3)	12 (30,8)	3 (15,0)	28 (23,5)
PT: Überwässerung									
W 52	-[d]	-[d]	2 (14,3)[d]	3 (14,3)[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)[d]	1 (5,0)[d]	10 (8,4[d])
PT: Hyperkaliämie									
W 52	10 (8,2)[d]	18 (14,8)	2 (14,3)	3 (14,3)	12 (8,8)[d]	21 (14,7)	5 (12,8)	1 (5,0)[d]	10 (8,4)[d]
SOC: Untersuchungen									
Jegliche PT									
W 52	9 (7,4)[d]	14 (11,5)	-[d]	-[d]	10 (7,4)[d]	16 (11,2)	4 (10,3)	3 (15,0)	14 (11,8)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	34 (27,9)	41 (33,6)	1 (7,1)[d]	4 (19,0)	35 (25,7)	45 (31,5)	16 (41,0)	3 (15,0)	32 (26,9)
PT: Rückenschmerzen									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Muskelspasmen									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	0 (0,0)[d]	4 (3,4)[d]
PT: Schmerz in einer Extremität									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	5 (12,8)	1 (5,0)[d]	7 (5,9)[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	Placebo/ CR845 N[a] = 122	CR845/ CR845 N[a] =14	Placebo/ CR845 N[a] = 21	CR845/ CR845 N[a] = 136	Placebo/ CR845 N[a] = 143	CR845/ CR845 N[a] = 39	Placebo/ CR845 N[a] = 20	de novo/ CR845 N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Arthralgie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	2 (10,0)	7 (5,9)[d]
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Jegliche PT									
W 52	39 (32,0)	38 (31,1)	3 (21,4)	3 (14,3)	42 (30,9)	41 (28,7)	15 (38,5)	6 (30,0)	31 (26,1)
PT: Schwindelgefühl									
W 52	15 (12,3)	12 (9,8)[d]	-[d]	-[d]	16 (11,8)	13 (9,1)[d]	2 (5,1)[d]	4 (20,0)	11 (9,2)[d]
PT: Kopfschmerz									
W 52	19 (15,6)	7 (5,7)[d]	-[d]	-[d]	19 (14,0)	8 (5,6)[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Synkope									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	1 (5,0)[d]	5 (4,2)[d]
SOC: Psychiatrische Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	17 (13,9)	11 (9,0)	-[d]	-[d]	18 (13,2)	12 (8,4)[d]	11 (28,2)	3 (15,0)	14 (11,8)
PT: Angst									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	5 (12,8)	0 (0,0)[d]	2 (1,7)[d]
PT: Depression									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)[d]	2 (10,0)	1 (0,8)[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 Na = 122	Placebo/ CR845 Na = 122	CR845/ CR845 Na =14	Placebo/ CR845 Na = 21	CR845/ CR845 Na = 136	Placebo/ CR845 Na = 143	CR845/ CR845 Na = 39	Placebo/ CR845 Na = 20	de novo/ CR845 Na = 119
Woche	**nb (%)**								
PT: Gemütszustand verändert									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	4 (10,3)	1 (5,0) d	6 (5,0) d
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Jegliche PT									
W 52	39 (32,0)	45 (36,9)	3 (21,4)	4 (19,0)	42 (30,9)	49 (34,3)	7 (17,9)	7 (35,0)	29 (24,4)
PT: Husten									
W 52	14 (11,5)	11 (9,0) d	-d	-d	15 (11,0)	12 (8,4) d	-d	-d	-d
PT: Dyspnoe									
W 52	14 (11,5)	10 (8,2) d	-d	-d	15 (11,0)	12 (8,4) d	-d	-d	-d
PT: Respiratorische Insuffizienz									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	0 (0,0) d	2 (10,0)	5 (4,2) d
PT: Lungenödem									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	1 (2,6) d	2 (10,0)	2 (1,7) d
SOC: Herzerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	23 (18,9)	26 (21,3)	0 (0,0) d	4 (19,0)	23 (16,9)	30 (21,0)	15 (38,5)	6 (30,0)	26 (21,8)
PT: Akuter Myokardinfarkt									
W 52							5 (12,8)	1 (5,0) d	3 (2,5) d

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	Placebo/ CR845 N[a] = 122	CR845/ CR845 N[a] =14	Placebo/ CR845 N[a] = 21	CR845/ CR845 N[a] = 136	Placebo/ CR845 N[a] = 143	CR845/ CR845 N[a] = 39	Placebo/ CR845 N[a] = 20	de novo/ CR845 N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Angina pectoris									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	2 (10,0)	4 (3,4)[d]
PT: Bradykardie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)[d]	2 (10,0)	2 (1,7)[d]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Jegliche PT									
W 52	15 (12,3)	13 (10,7)	-[d]	-[d]	15 (11,0)	14 (9,8)[d]	7 (17,9)	4 (20,0)	15 (12,6)
PT: Hautulkus									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)[d]	2 (10,0)	1 (0,8)[d]
SOC: Gefäßerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	35 (28,7)	32 (26,2)	3 (21,4)	6 (28,6)	38 (27,9)	38 (26,6)	13 (33,3)	5 (25,0)	35 (29,4)
PT: Hypotonie									
W 52	22 (18,0)	16 (13,1)	1 (7,1)[d]	4 (19,0)	23 (16,9)	20 (14,0)	9 (23,1)	4 (20,0)	16 (13,4)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems									
Jegliche PT									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	2 (10,0)	1 (0,8)[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Jegliche PT									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)[d]	2 (10,0)	3 (2,5)[d]

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).
d: Es traten bei < 10 % der Patienten in allen Gruppen (CR845-vorbehandelt, Placebo-vorbehandelt und de novo) UE in der SOC bzw. PT auf. Wenn aus der Analyse „≥ 1 % der Patienten und ≥ 10 Patienten“ Informationen über die Häufigkeit bekannt sind, werden diese hier der Vollständigkeit halber mit angegeben. Die Angabe „-[d]“ bedeutet, dass keine Informationen über die Häufigkeit aus den Nachberechnungen vorliegen.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LA_CMSO, DT3LA_CMSO, PT3LA_CMSO, ET1LA_CMSO

Detaildarstellung jeglicher UE – SAF-L

In den ersten 12 Wochen der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 traten UE auf, die sowohl nach SOC als auch ihrer Häufigkeit vergleichbar mit den UE sind, die in der doppelt-verblindeten Phasen aufgetreten sind (vgl. Tabelle 4-58 und Tabelle 4-126).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie die SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Difelikefalin- und der Placebo-Behandlung, der in einem Nachteil für Difelikefalin resultierte. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 24,5 % der Patienten der IPD Meta-Analyse im Difelikefalin-Behandlungsarm für Woche 12 (RCT) UE auf. In den ersten 12 Wochen der Open Label Phase trat bei 17,1 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 19,1 % (Placebo-vorbehandelt) der Patienten der gepoolten Analyse ein solches Ereignis auf. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Nervensystems traten bei 18,9 % der Patienten der IPD Meta-Analyse im Difelikefalin-Behandlungsarm für Woche 12 (RCT) UE auf. In den ersten 12 Wochen der Open Label Phase trat bei 7,6 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 10,2 % (Placebo-vorbehandelt) der Patienten der gepoolten Analyse ein solches Ereignis auf.

Für diejenigen SOC, für die sich in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Difelikefalin- und Placebo-Behandlung zeigte, werden im Folgenden die Ereignisse aus der doppelt-verblindeten Phase für Woche 12 denen aus der Open Label Phase für Woche 12 (gepoolte Analyse; Difelikefalin- bzw. Placebo-vorbehandelt) gegenübergestellt. Die aufgetretenen Ereignisse waren in ihrer Häufigkeit vergleichbar:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: 14,6 % vs. 8,3-10,3 %

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 21,5 % vs. 16,2-19,1 %

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: 15,1 % vs. 15,0-16,7 %

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: 8,7 % vs. 6,7-8,8 %

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: 12,0 % vs. 8,8-12,1 %

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: 12,5 % vs. 8,9-10,3 %

Gefäßerkrankungen: 10,4 % vs. 8,6-8,8 %

Für Woche 52 sind für die meisten SOC die Patientenzahlen im Vergleich für Woche 12 der doppelt-verblindeten Phasen geringfügig gestiegen. Die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (31,2-34,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (30,9-34,1 %) sowie Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (28,5-28,8 %) traten dabei am häufigsten auf (Tabelle 4-126). Es handelte sich überwiegend um nicht schwere UE (vgl. Tabelle 4-128 und Tabelle 4-130). Zudem traten für Woche 52 auch UE der beiden SOC Psychiatrische Erkrankungen und Herzerkrankungen knapp über dem Schwellenwert von 10 % auf.

In der Studie CLIN3101 traten UE auf, die in ihrer Häufigkeit zu beiden Analysezeitpunkten vergleichbar zu denen der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sind. Die SOC innerhalb derer die UE aufgetreten sind, sind ebenfalls vergleichbar (siehe Tabelle 4-126).

Detaildarstellung jeglicher UE – SAF-C

Die Ergebnisse auf Basis des SAF-C, d. h. denjenigen Patienten, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) der Open Label Phase mit Difelikefalin behandelt wurden, bestätigen die Ergebnisse des SAF-L (Tabelle 4-127).

Zusammenfassung

Für die Detaildarstellung jeglicher UE zeigten sich zwischen den Langzeitdaten zur Verträglichkeit und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12 in Bezug auf die SOC innerhalb derer die UE aufgetreten sind nur geringfügige Unterschiede. Hinsichtlich der Häufigkeit der der UE innerhalb der jeweiligen SOC zeigte sich ein Anstieg innerhalb der Langzeitdaten. Wie bereits für die UE Gesamtraten erläutert, könnte ein Anstieg der Häufigkeiten durch eine steigende Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in der multimorbiden Patientenpopulation bei einer verlängerten Beobachtungszeit begünstigt werden.

Insgesamt konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

SUE

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		**KALM-2 (OL)**		**Gepoolte Analyse[c]**		**CLIN3101[c]**		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	15 (9,9)	19 (11,7)	8 (4,2)	14 (6,7)	23 (6,8)	33 (8,9)	5 (9,6)	4 (13,3)	17 (8,3)
PT: Gastrointestinalblutung									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (5,8)	1 (3,3)	2 (1,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	13 (8,6)	12 (7,4)	-[d]	-[d]	21 (6,2)	21 (5,6)	6 (11,5)	1 (3,3)	14 (6,8)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	10 (6,6)	13 (8,0)	10 (5,3)	19 (9,0)	20 (5,9)	32 (8,6)	5 (9,6)	3 (10,0)	18 (8,7)
W 52	27 (17,9)	34 (21,0)	23 (12,2)	31 (14,8)	50 (14,7)	65 (17,5)	10 (19,2)	5 (16,7)	40 (19,4)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Pneumonie									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	11 (7,3)	12 (7,4)	11 (5,8)	11 (5,2)	22 (6,5)	23 (6,2)	3 (5,8)	0 (0,0)	9 (4,4)
PT: Zellulitis									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	2 (6,7)	4 (1,9)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (1,9)	1 (3,3)	12 (5,8)
W 52	14 (9,3)	18 (11,1)	8 (4,2)	13 (6,2)	22 (6,5)	31 (8,3)	2 (3,8)	4 (13,3)	19 (9,2)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (1,9)	2 (6,7)	13 (6,3)
W 52	16 (10,6)	17 (10,5)	10 (5,3)	7 (3,3)	26 (7,6)	24 (6,5)	7 (13,5)	4 (13,3)	24 (11,7)
PT: Überwässerung									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	8 (5,3)	8 (4,9)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (1,9)	1 (3,3)	15 (7,3)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Hyperkaliämie									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	2 (6,7)	5 (2,4)
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	5 (9,6)	2 (6,7)	8 (3,9)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	9 (6,0)	4 (2,5)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	5 (9,6)	1 (3,3)	6 (2,9)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	15 (9,9)	19 (11,7)	5 (2,6)	12 (5,7)	20 (5,9)	31 (8,3)	6 (11,5)	2 (6,7)	15 (7,3)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	18 (11,9)	21 (13,0)	12 (6,3)	10 (4,8)	30 (8,8)	31 (8,3)	4 (7,7)	3 (10,0)	16 (7,8)
PT: Dyspnoe									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	8 (5,3)	2 (1,2)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Lungenödem									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (1,9)	2 (6,7)	3 (1,5)
PT: Respiratorische Insuffizienz									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	3 (10,0)	5 (2,4)
SOC: Herzerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	8 (5,3)	7 (4,3)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (7,7)	1 (3,3)	8 (3,9)
W 52	17 (11,3)	20 (12,3)	-[d]	-[d]	26 (7,6)	29 (7,8)	12 (23,1)	5 (16,7)	30 (14,6)
PT: Akuter Myokardinfarkt									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	5 (9,6)	3 (10,0)	6 (2,9)
PT: Angina pectoris									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (5,8)	1 (3,3)	4 (1,9)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Gefäßerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	11 (7,3)	12 (7,4)	9 (4,8)	12 (5,7)	20 (5,9)	24 (6,5)	3 (5,8)	4 (13,3)	20 (9,7)
PT: Hypotonie									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (1,9)	2 (6,7)	6 (2,9)

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).
d: Es traten bei < 5 % der Patienten in allen Gruppen (CR845-vorbehandelt, Placebo-vorbehandelt und de novo) SUE in der SOC bzw. PT auf.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAS_LMS1, DT3LAS_LMS1, PT3LAS_LMS1, ET1LAS_LMS1, CT3LAS_LMSO, DT3LAS_LMSO, PT3LAS_LMSO, ET1LAS_LMSO

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		**KALM-2 (OL)**		**Gepoolte Analyse[c]**		**CLIN3101[c]**		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Jegliche PT									
W 52	12 (9,8)	14 (11,5)	0 (0,0)	2 (9,5)	12 (8,8)	16 (11,2)	5 (12,8)	3 (15,0)	7 (5,9)
PT: Abdominalschmerz									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Gastrointestinalblutung									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (7,7)	1 (5,0)	1 (0,8)
PT: Pankreatitis akut									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Jegliche PT									
W 52	12 (9,8)	12 (9,8)	0 (0,0)	3 (14,3)	12 (8,8)	15 (10,5)	6 (15,4)	0 (0,0)	7 (5,9)
PT: Asthenie									
W 52	-[d]	-[d]	0 (0,0)	2 (9,5)	-[d]	-[d]	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)	0 (0,0)	6 (5,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 Na = 122	Placebo/ CR845 Na = 122	CR845/ CR845 Na =14	Placebo/ CR845 Na = 21	CR845/ CR845 Na = 136	Placebo/ CR845 Na = 143	CR845/ CR845 Na = 39	Placebo/ CR845 Na = 20	de novo/ CR845 Na = 119
Woche	nb (%)								
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	19 (15,6)	22 (18,0)	3 (21,4)	2 (9,5)	22 (16,2)	24 (16,8)	7 (17,9)	2 (10,0)	23 (19,3)
PT: Zellulitis									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	0 (0,0)	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	2 (1,7)
PT: Leistenabszess									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	0 (0,0)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Infektion									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	0 (0,0)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Pneumonie									
W 52	8 (6,6)	7 (5,7)	1 (7,1)	2 (9,5)	9 (6,6)	9 (6,3)	2 (5,1)	0 (0,0)	5 (4,2)
PT: Sepsis									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	0 (0,0)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Septischer Schock									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Bakterämie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (0,8)
PT: Infektion an der Katheterstelle									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Jegliche PT									
W 52	11 (9,0)	12 (10,7)	1 (7,1)	5 (23,8)	12 (8,8)	18 (12,6)	2 (5,1)	3 (15,0)	15 (12,6)
PT: Komplikationen an der Stelle einer arteriovenösen Fistel									
W 52	-[d]	-[d]	0 (0,0)	2 (9,5)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Thrombosierung einer arteriovenösen Fistel									
W 52	-[d]	-[d]	0 (0,0)	2 (9,5)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Kopfverletzung									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	0 (0,0)	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Verletzung des Abdomens									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Verätzung des Respirationstrakts									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Sturz									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (0,8)
PT: Komplikation eines Gefäßtransplantats									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (0,8)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N^a = 122	**Placebo/ CR845** N^a = 122	**CR845/ CR845** N^a =14	**Placebo/ CR845** N^a = 21	**CR845/ CR845** N^a = 136	**Placebo/ CR845** N^a = 143	**CR845/ CR845** N^a = 39	**Placebo/ CR845** N^a = 20	**de novo/ CR845** N^a = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Jegliche PT									
W 52	10 (8,2)	13 (10,7)	0 (0,0)	3 (14,3)	10 (7,4)	16 (11,2)	4 (10,3)	3 (15,0)	14 (11,8)
PT: Überwässerung									
W 52	4 (3,3)	7 (5,7)	-[d]	-[d]	4 (2,9)	8 (5,6)	1 (2,6)	1 (5,0)	8 (6,7)
PT: Kalziphylaxie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Hyperkaliämie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (7,7)	1 (5,0)	5 (4,2)
SOC: Untersuchungen									
Jegliche PT									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	1 (4,8)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Hämoglobin erniedrigt									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	1 (4,8)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Jegliche PT									
W 52	11 (9,0)	16 (13,1)	2 (14,3)	1 (4,8)	13 (9,6)	17 (11,9)	3 (7,7)	2 (10,0)	8 (6,7)
PT: Schwindelgefühl									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	0 (0,0)	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (0,8)
PT: Synkope									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	0 (0,0)	-[d]	-[d]	2 (5,1)	1 (5,0)	1 (0,8)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	8 (6,6)	2 (1,6)	-[d]	-[d]	8 (5,9)	3 (2,1)	5 (12,8)	0 (0,0)	4 (3,4)
PT: Angst									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Gemütszustand verändert									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)	0 (0,0)	4 (3,4)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Jegliche PT									
W 52	14 (11,5)	15 (12,3)	1 (7,1)	1 (4,8)	15 (11,0)	16 (11,2)	2 (5,1)	2 (10,0)	12 (10,1)
PT: Dyspnoe									
W 52	7 (5,7)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (4,8)	8 (5,9)	1 (0,7)	-[d]	-[d]	-[d]

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Akutes Lungenödem									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Lungenödem									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	2 (10,0)	2 (1,7)
PT: Akute respiratorische Insuffizienz									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)	1 (5,0)	1 (0,8)
PT: Respiratorische Insuffizienz									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	2 (10,0)	5 (4,2)
SOC: Herzerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	9 (7,4)	14 (11,5)	0 (0,0)	2 (9,5)	9 (6,6)	16 (11,2)	8 (20,5)	3 (15,0)	18 (15,1)
PT: Akuter Myokardinfarkt									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (10,3)	1 (5,0)	3 (2,5)
PT: Angina pectoris									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)	1 (5,0)	3 (2,5)
PT: Arteriosklerose der Koronararterie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Gefäßerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	10 (8,2)	11 (9,0)	1 (7,1)	1 (4,8)	11 (8,1)	12 (8,4)	3 (7,7)	2 (10,0)	14 (11,8)
PT: Varizen									
W 52	-[d]	-[d]	1 (7,1)	0 (0,0)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
PT: Akzelerierte Hypertonie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Hypertensive Krise									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Hypotonie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)	1 (5,0)	4 (3,4)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Jegliche PT									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	3 (2,5)
PT: Hautulkus									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N^a = 122	**Placebo/ CR845** N^a = 122	**CR845/ CR845** N^a =14	**Placebo/ CR845** N^a = 21	**CR845/ CR845** N^a = 136	**Placebo/ CR845** N^a = 143	**CR845/ CR845** N^a = 39	**Placebo/ CR845** N^a = 20	**de novo/ CR845** N^a = 119
Woche	**n^b (%)**								

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).
d: Es traten bei < 5 % der Patienten in allen Gruppen (CR845-vorbehandelt, Placebo-vorbehandelt und de novo) SUE in der SOC bzw. PT auf.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAS_CMSO, DT3LAS_CMSO, PT3LAS_CMSO, ET1LAS_CMSO

Detaildarstellung der SUE – SAF-L

In den ersten 12 Wochen der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 traten SUE auf, die sowohl nach SOC als auch ihrer Häufigkeit vergleichbar mit den SUE sind, die in der doppelt-verblindeten Phasen aufgetreten sind (vgl. Tabelle 4-59 und Tabelle 4-128).

In der IPD Meta-Analyse für Woche 12 zeigte sich für keine SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Difelikefalin- und der Placebo-Behandlung. Lediglich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 8,5 % der Patienten unter Difelikefalin Ereignisse über dem Schwellenwert von 5 % auf. Dies wurde durch die gepoolte Analyse der Open Label Studiendaten für Woche 12 bestätigt. Zu diesem Analysezeitpunkt trat bei 5,9 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 8,6 % (Placebo-vorbehandelt) der Patienten ein UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. In anderen SOC wurde der Schwellenwert von 5 % für Woche 12 der Open Label Phase ebenfalls nicht erreicht.

Für Woche 52 ist der Anteil an Patienten mit einem SUE im Vergleich für Woche 12 der doppelt-verblindeten Phasen gestiegen. Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich dabei ein leichter Anstieg der Fallzahlen von 8,5 % der Patienten aus der IPD Meta-Analyse auf 14,7-17,5 % in der gepoolten Analyse (vgl. Tabelle 4-59 und Tabelle 4-128).
Am häufigsten waren Patienten mit einem Ereignis in dieser SOC für Woche 52 von einer Pneumonie betroffen (6,2-6,5 %). In den folgenden SOC wurde für Woche 52 der Schwellenwert von 5 % überschritten: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6,8-8,9 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5,6-6,2 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (6,5-8,3 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (6,5-7,6 %), Erkrankungen des Nervensystems (5,9-8,3 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (8,3-8,8 %), Herzerkrankungen (7,6-7,8 %) und Gefäßerkrankungen (5,9-6,5 %),

In der Studie CLIN3101 traten SUE innerhalb der gleichen SOC auf wie in den Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2. Darüber hinaus sind die Häufigkeiten, mit denen die jeweiligen SUE aufgetreten sind, mit denen der Open Label Phasen vergleichbar (Tabelle 4-128).

Detaildarstellung der SUE – SAF-C

Die Ergebnisse auf Basis des SAF-C, d. h. denjenigen Patienten, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) der Open Label Phase mit Difelikefalin behandelt wurden, bestätigen die Ergebnisse des SAF-L (Tabelle 4-129).

Zusammenfassung

Für die Detaildarstellung der SUE zeigte sich zwischen den Langzeitdaten zur Verträglichkeit und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12 nur ein geringfügiger Anstieg der Häufigkeit des Auftretens innerhalb der jeweiligen SOC. Wie bereits für die UE Gesamtraten erläutert, könnte ein Anstieg der Häufigkeiten durch eine steigende Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in der multimorbiden Patienten-population bei einer verlängerten Beobachtungszeit begünstigt werden.

Insgesamt konnten jedoch keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

Schwere UE

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	Placebo/ CR845 N[a] = 162	CR845/ CR845 N[a] =189	Placebo/ CR845 N[a] = 210	CR845/ CR845 N[a] = 340	Placebo/ CR845 N[a] = 372	CR845/ CR845 N[a] = 52	Placebo/ CR845 N[a] = 30	de novo/ CR845 N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	10 (6,6)	7 (4,3)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (3,8)	1 (3,3)	15 (7,3)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (7,7)	2 (6,7)	12 (5,8)
W 52	14 (9,3)	16 (9,9)	17 (9,0)	14 (6,7)	31 (9,1)	30 (8,1)	7 (13,5)	3 (10,0)	27 (13,1)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (1,9)	2 (6,7)	5 (2,4)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	7 (4,6)	9 (5,6)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (5,8)	1 (3,3)	18 (8,7)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	Placebo/ CR845 N[a] = 162	CR845/ CR845 N[a] =189	Placebo/ CR845 N[a] = 210	CR845/ CR845 N[a] = 340	Placebo/ CR845 N[a] = 372	CR845/ CR845 N[a] = 52	Placebo/ CR845 N[a] = 30	de novo/ CR845 N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Hyperkaliämie									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (5,8)	1 (3,3)	8 (3,9)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	10 (6,6)	11 (6,8)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (3,8)	0 (0,0)	13 (6,3)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	11 (7,3)	15 (9,3)	-[d]	-[d]	16 (4,7)	24 (6,5)	2 (3,8)	3 (10,0)	10 (4,9)
PT: Respiratorische Insuffizienz									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	3 (10,0)	4 (1,9)
SOC: Herzerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	4 (7,7)	1 (3,3)	6 (2,9)
W 52	12 (7,9)	14 (8,6)	-[d]	-[d]	18 (5,3)	20 (5,4)	8 (15,4)	2 (6,7)	21 (10,2)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Akuter Myokardinfarkt									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (5,8)	2 (6,7)	3 (1,5)
PT: Angina pectoris									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (5,8)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Herzstillstand									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (5,8)	0 (0,0)	6 (2,9)
SOC: Gefäßerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]
W 52	8 (5,3)	8 (4,9)	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (3,8)	3 (10,0)	12 (5,8)

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).
d: Es traten bei < 5 % der Patienten in allen Gruppen (CR845-vorbehandelt, Placebo-vorbehandelt und de novo) schwere UE in der SOC bzw. PT auf.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAC_LMS1, DT3LAC_LMS1, PT3LAC_LMS1, ET1LAC_LMS1, CT3LAC_LMSO, DT3LAC_LMSO, PT3LAC_LMSO, ET1LAC_LMSO

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ (SAF--C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		**KALM-2 (OL)**		**Gepoolte Analyse[c]**		**CLIN3101[c]**		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Jegliche PT									
W 52	8 (6,6)	6 (4,9)	-[d]	-[d]	8 (5,9)	7 (4,9)	2 (5,1)	1 (5,0)	5 (4,2)
PT: Gastrointestinalblutung									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (0,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Jegliche PT									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)	0 (0,0)	7 (5,9)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	9 (7,4)	9 (7,4)	-[d]	-[d]	9 (6,6)	9 (6,3)	5 (12,8)	0 (0,0)	15 (12,6)
PT: Septischer Schock									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Jegliche PT									
W 52	3 (2,5)	8 (6,6)	-[d]	-[d]	3 (2,2)	8 (5,6)	1 (2,6)	1 (5,0)	3 (2,5)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 Na = 122	Placebo/ CR845 Na = 122	CR845/ CR845 Na =14	Placebo/ CR845 Na = 21	CR845/ CR845 Na = 136	Placebo/ CR845 Na = 143	CR845/ CR845 Na = 39	Placebo/ CR845 Na = 20	de novo/ CR845 Na = 119
Woche	nb (%)								
PT: Verletzung des Abdomens									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Verätzung des Respirationstrakts									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Kopfverletzung									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Jegliche PT									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	2 (5,1)	0 (0,0)	11 (9,2)
PT: Überwässerung									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	1 (2,6)	0 (0,0)	6 (5,0)
PT: Hyperkaliämie									
W 52	-d	-d	-d	-d	-d	-d	2 (5,1)	0 (0,0)	5 (4,2)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Jegliche PT									
W 52	7 (5,7)	9 (7,4)	-d	-d	7 (5,1)	9 (6,3)	1 (2,6)	0 (0,0)	8 (6,7)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Jegliche PT									
W 52	7 (5,7)	10 (8,2)	-d	-d	7 (5,1)	11 (7,7)	2 (5,1)	2 (10,0)	7 (5,9)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Akutes Lungenödem									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Lungenödem									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (0,8)
PT: Akute respiratorische Insuffizienz									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)	1 (5,0)	1 (0,8)
PT: Respiratorische Insuffizienz									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	2 (10,0)	4 (3,4)
SOC: Herzerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	4 (3,3)	9 (7,4)	-[d]	-[d]	4 (2,9)	10 (7,0)	6 (15,4)	0 (0,0)	11 (9,2)
PT: Akuter Myokardinfarkt									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	3 (7,7)	0 (0,0)	1 (0,8)
PT: Angina pectoris									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (0,8)
SOC: Gefäßerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	7 (5,7)	6 (4,9)	-[d]	-[d]	7 (5,1)	7 (4,9)	2 (5,1)	1 (5,0)	8 (6,7)

	KALM-1 (OL)		**KALM-2 (OL)**		**Gepoolte Analyse[c]**		**CLIN3101[c]**		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Akzelerierte Hypertonie									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
PT: Hypertensive Krise									
W 52	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	-[d]	1 (2,6)	1 (5,0)	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).
d: Es traten bei < 5 % der Patienten in allen Gruppen (CR845-vorbehandelt, Placebo-vorbehandelt und de novo) schwere UE in der SOC bzw. PT auf.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAC_CMSO, DT3LAC_CMSO, PT3LAC_CMSO, ET1LAC_CMSO

Detaildarstellung schwerer UE – SAF-L

Ebenso wie in den doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 traten in den ersten 12 Wochen der Open Label Phasen keine schweren UE über dem Schwellenwert von 5 % auf (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.2 und Tabelle 4-130).

Für Woche 52 ist der Anteil an Patienten mit einem schweren UE in der Open Label Phase im Vergleich für Woche 12 gestiegen. Entsprechend traten in der gepoolten Analyse für Woche 52 der Open Label Phasen in wenigen SOC schwere UE über dem Schwellenwert von 5 % auf: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,1-9,1 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (4,7-6,5 %) und Herzerkrankungen (5,3-5,4 %) (siehe Tabelle 4-130).

In der Studie CLIN3101 traten schwere UE ebenfalls nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf. Neben schweren UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10,0-13,5 %) traten für Woche 52 der Open Label Studie schwere UE innerhalb der SOC Herzerkrankungen (6,7-15,4 %) auf (siehe Tabelle 4-130).

Detaildarstellung schwerer UE – SAF-C

Die Ergebnisse auf Basis des SAF-C, d. h. denjenigen Patienten, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) der Open Label Phase mit Difelikefalin behandelt wurden, bestätigen die Ergebnisse des SAF-L (Tabelle 4-131).

Zusammenfassung

Für die schweren UE zeigten sich in den Langzeitdaten zur Verträglichkeit eine geringe Fallzahl, die gegenüber den vergleichenden Daten der IPD Meta-Analyse für Woche 12 leicht erhöht ist. Wie bereits für die UE Gesamtraten erläutert, könnte ein Anstieg der Häufigkeiten durch eine steigende Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in der multimorbiden Patientenpopulation bei einer verlängerten Beobachtungszeit begünstigt werden.

Insgesamt konnten jedoch keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		**KALM-2 (OL)**		**Gepoolte Analyse[c]**		**CLIN3101[c]**		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (1,9)	0 (0,0)	5 (2,4)
PT: Magenblutung									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Übelkeit									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Erbrechen									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Hämatochezie									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Diarrhö									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
PT: Verfärbtes Erbrechen									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Intestinale Ischämie									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (6,7)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	3 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)	1 (0,3)	5 (1,3)	1 (1,9)	2 (6,7)	2 (1,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Asthenie									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Tod									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	2 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Multiorgandysfunktionssyndrom									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Schüttelfrost									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
PT: Ermüdung									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
PT: Plötzlicher Tod									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	2 (1,3)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (0,5)
W 52	2 (1,3)	2 (1,2)	4 (2,1)	0 (0,0)	6 (1,8)	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (0,5)
PT: Endokarditis									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Nekrotisierende Fasziitis									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Pneumonie									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Sepsis									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	1 (0,6)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Septischer Schock									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 Na = 151	Placebo/ CR845 Na = 162	CR845/ CR845 Na =189	Placebo/ CR845 Na = 210	CR845/ CR845 Na = 340	Placebo/ CR845 Na = 372	CR845/ CR845 Na = 52	Placebo/ CR845 Na = 30	de novo/ CR845 Na = 206
Woche	nb (%)								
PT: Clostridium difficile-Kolitis									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
PT: Abszess an der arteriovenösen Implantatstelle									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen									
Jegliche PT									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,0)	3 (0,9)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Subarachnoidalblutung									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Bauchdeckenwunde									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Komplikationen an der Stelle einer arteriovenösen Fistel									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 Na = 151	Placebo/ CR845 Na = 162	CR845/ CR845 Na =189	Placebo/ CR845 Na = 210	CR845/ CR845 Na = 340	Placebo/ CR845 Na = 372	CR845/ CR845 Na = 52	Placebo/ CR845 Na = 30	de novo/ CR845 Na = 206
Woche	**nb (%)**								
PT: Hautabschürfung									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Komplikation eines Gefäßzugangs									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Thrombosierung eines arteriovenösen Transplantats									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Appetit vermindert									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Kalziphylaxie									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Untersuchungen									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (3,3)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (3,3)	0 (0,0)
PT: Glukose im Blut erniedrigt									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
PT: CD4-Lymphozyten erniedrigt									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Plasmazellmyelom									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
W 52	1 (0,7)	2 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,0)	1 (0,3)	4 (1,1)	1 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,5)
PT: Erinnerungsvermögen eingeschränkt									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Metabolische Enzephalopathie									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Synkope									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Demenz									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Schwindelgefühl									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Hirnstamminfarkt									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Somnolenz									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	1 (0,7)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (1,0)
PT: Angst									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Konfabulation									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Agitiertheit									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Halluzination, optisch									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
PT: Schlaflosigkeit									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
PT: Alkoholmissbrauch									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Alkoholentzugssyndrom									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Depression									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Terminale Nierenerkrankung									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums									
Jegliche PT									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	3 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Respiratorische Insuffizienz									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	3 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Lungenödem									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Herzerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (0,5)	3 (1,4)	1 (0,3)	5 (1,3)	1 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,5)
W 52	3 (2,0)	4 (2,5)	2 (1,1)	3 (1,4)	5 (1,5)	7 (1,9)	3 (5,8)	2 (6,7)	7 (3,4)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Herzstillstand									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	1 (0,7)	1 (0,6)	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (0,6)	3 (0,8)	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (1,0)
PT: Stauungsinsuffizienz									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
PT: Herz- und Atemstillstand									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	1 (0,6)	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (0,9)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Kardiomyopathie									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Myokardinfarkt									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (1,0)
PT: Akuter Myokardinfarkt									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Perikarderguss									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Anämie									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Produktprobleme									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Dislokation eines Medizinprodukts									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Gefäßerkrankungen									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
PT: Orthostasesyndrom									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Aortenstenose									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Hypotonie									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes									
Jegliche PT									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] =189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
PT: Pruritus									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAT_LMSO, DT3LAT_LMSO, PT3LAT_LMSO, ET1LAT_LMSO, CT3LAT_LMS1, DT3LAT_LMS1, PT3LAT_LMS1, ET1LAT_LMS1

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		**KALM-2 (OL)**		**Gepoolte Analyse[c]**		**CLIN3101[c]**		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
Jegliche PT									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort									
Jegliche PT									
W 52	1 (0,8)	3 (2,5)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (0,7)	4 (2,8)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Asthenie									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Tod									
W 52	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Multiorgandysfunktionssyndrom									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Erkrankungen des Nervensystems									
Jegliche PT									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Erinnerungsvermögen eingeschränkt									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Konfabulation									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SOC: Herzerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,8)
PT: Herzstillstand									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Myokardinfarkt									
W 52	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Stauungsinsuffizienz									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] =14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
SOC: Gefäßerkrankungen									
Jegliche PT									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
PT: Aortenstenose									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAT_CMSO, DT3LAT_CMSO, PT3LAT_CMSO, ET1LAT_CMSO

Detaildarstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten – SAF-L

Ebenso wie in den 12-wöchigen doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 traten in den Open Label Phasen weder nach 12 Wochen noch nach 52 Wochen UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit > 5 % auf (vgl. Tabelle 4-60 und Tabelle 4-132).

In der Open Label Studie CLIN3101 traten UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT ausschließlich in zwei SOC bei Placebo-vorbehandelten Patienten mit einer Häufigkeit > 5 % auf (Tabelle 4-132): In den ersten 12 Wochen der Studie traten UE, die zum Therapieabbruch führten, innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort bei 6,7 % der Patienten auf. Ihre Häufigkeit nahm für Woche 52 nicht zu. Innerhalb der SOC Herzerkrankung traten UE, die zum Therapieabbruch führten, für Woche 52 bei 6,7 % der Placebo-vorbehandelten Patienten auf.

Detaildarstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten – SAF-C

Bei Patienten im SAF-C, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) der Open Label Phase Difelikefalin erhalten haben, sind ebenfalls in keiner der Studien UE innerhalb einer SOC oder eines PT aufgetreten, die vermehrt zu Therapieabbrüchen geführt haben. Diese Beobachtung ist vergleichbar mit den Ergebnissen der doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 (vgl. Tabelle 4-60 und Tabelle 4-133).

Zusammenfassung

UE, die zum Therapieabbruch führten, traten auch für Woche 52 in keiner Studie vermehrt in einer SOC auf.

Insgesamt konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

UE von besonderem Interesse

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	Placebo/ CR845 N[a] = 162	CR845/ CR845 N[a] = 189	Placebo/ CR845 N[a] = 210	CR845/ CR845 N[a] = 340	Placebo/ CR845 N[a] = 372	CR845/ CR845 N[a] = 52	Placebo/ CR845 N[a] = 30	de novo/ CR845 N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
Gangstörung (Gesamtrate)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (Gesamtrate)									
W 12	6 (4,0)	15 (9,3)	15 (7,9)	12 (5,7)	21 (6,2)	27 (7,3)	6 (11,5)	2 (6,7)	10 (4,9)
W 52	26 (17,2)	31 (19,1)	22 (11,6)	18 (8,6)	48 (14,1)	49 (13,2)	13 (25,0)	6 (20,0)	28 (13,6)
Schwindelgefühl (Gesamtrate)									
W 12	7 (4,6)	4 (2,5)	5 (2,6)	7 (3,3)	12 (3,5)	11 (3,0)	3 (5,8)	0 (0,0)	9 (4,4)
W 52	17 (11,3)	13 (8,0)	7 (3,7)	10 (4,8)	24 (7,1)	23 (6,2)	4 (7,7)	4 (13,3)	17 (8,3)
Synkope (Gesamtrate)									
W 12	3 (2,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	4 (1,9)	3 (0,9)	6 (1,6)	2 (3,8)	0 (0,0)	3 (1,5)
W 52	10 (6,6)	6 (3,7)	3 (1,6)	4 (1,9)	13 (3,8)	10 (2,7)	5 (9,6)	1 (3,3)	9 (4,4)
Somnolenz (Gesamtrate)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 Na = 151	Placebo/ CR845 Na = 162	CR845/ CR845 Na = 189	Placebo/ CR845 Na = 210	CR845/ CR845 Na = 340	Placebo/ CR845 Na = 372	CR845/ CR845 Na = 52	Placebo/ CR845 Na = 30	de novo/ CR845 Na = 206
Woche	nb (%)								
Krampfanfall (Gesamtrate)									
W 12	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
W 52	2 (1,3)	3 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (0,6)	5 (1,3)	2 (3,8)	0 (0,0)	4 (1,9)
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (Gesamtrate)									
W 12	3 (2,0)	5 (3,1)	3 (1,6)	7 (3,3)	6 (1,8)	12 (3,2)	1 (1,9)	1 (3,3)	2 (1,0)
W 52	18 (11,9)	9 (5,6)	4 (2,1)	10 (4,8)	22 (6,5)	19 (5,1)	8 (15,4)	2 (6,7)	12 (5,8)
Stimmungs- und Verhaltensänderung (Gesamtrate)									
W 12	4 (2,6)	1 (0,6)	3 (1,6)	1 (0,5)	7 (2,1)	2 (0,5)	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	7 (4,6)	5 (3,1)	3 (1,6)	4 (1,9)	10 (2,9)	9 (2,4)	5 (9,6)	0 (0,0)	4 (1,9)
Gefühl anomal (Gesamtrate)									
W 12	2 (1,3)	0 (0,0)	7 (3,7)	6 (2,9)	9 (2,6)	6 (1,6)	2 (3,8)	1 (3,3)	5 (2,4)
W 52	10 (6,6)	6 (3,7)	7 (3,7)	9 (4,3)	17 (5,0)	15 (4,0)	6 (11,5)	2 (6,7)	11 (5,3)
Tachykardie und Palpitationen (Gesamtrate)									
W 12	2 (1,3)	4 (2,5)	2 (1,1)	1 (0,5)	4 (1,2)	5 (1,3)	3 (5,8)	0 (0,0)	3 (1,5)
W 52	10 (6,6)	11 (6,8)	2 (1,1)	2 (1,0)	12 (3,5)	13 (3,5)	5 (9,6)	1 (3,3)	5 (2,4)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] = 189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAEG_LMI1, DT3LAEG_LMI1, PT3LAEG_LMI1, ET1LAEG_LMI1, CT3LAEF_LMI1, DT3LAEF_LMI1, PT3LAEF_LMI1, ET1LAEF_LMI1, CT3LAEV_LMI1, DT3LAEV_LMI1, PT3LAEV_LMI1, ET1LAEV_LMI1, CT3LAEY_LMI1, DT3LAEY_LMI1, PT3LAEY_LMI1, ET1LAEY_LMI1, CT3LAEO_LMI1, DT3LAEO_LMI1, PT3LAEO_LMI1, ET1LAEO_LMI1, CT3LAEK_LMI1, DT3LAEK_LMI1, PT3LAEK_LMI1, ET1LAEK_LMI1, CT3LAEM_LMI1, DT3LAEM_LMI1, PT3LAEM_LMI1, ET1LAEM_LMI1, CT3LAEE_LMI1, DT3LAEE_LMI1, PT3LAEE_LMI1, ET1LAEE_LMI1, CT3LAEU_LMI1, DT3LAEU_LMI1, PT3LAEU_LMI1, ET1LAEU_LMI1, CT3LAER_LMI1, DT3LAER_LMI1, PT3LAER_LMI1, ET1LAER_LMI1, CT3LAEG_LMIO, DT3LAEG_LMIO, PT3LAEG_LMIO, ET1LAEG_LMIO, CT3LAEF_LMIO, DT3LAEF_LMIO, PT3LAEF_LMIO, ET1LAEF_LMIO, CT3LAEV_LMIO, DT3LAEV_LMIO, PT3LAEV_LMIO, ET1LAEV_LMIO, CT3LAEY_LMIO, DT3LAEY_LMIO, PT3LAEY_LMIO, ET1LAEY_LMIO, CT3LAEO_LMIO, DT3LAEO_LMIO, PT3LAEO_LMIO, ET1LAEO_LMIO, CT3LAEK_LMIO, DT3LAEK_LMIO, PT3LAEK_LMIO, ET1LAEK_LMIO, CT3LAEM_LMIO, DT3LAEM_LMIO, PT3LAEM_LMIO, ET1LAEM_LMIO, CT3LAEE_LMIO, DT3LAEE_LMIO, PT3LAEE_LMIO, ET1LAEE_LMIO, CT3LAEU_LMIO, DT3LAEU_LMIO, PT3LAEU_LMIO, ET1LAEU_LMIO, CT3LAER_LMIO, DT3LAER_LMIO, PT3LAER_LMIO, ET1LAER_LMIO

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	Placebo/ CR845 N[a] = 122	CR845/ CR845 N[a] = 14	Placebo/ CR845 N[a] = 21	CR845/ CR845 N[a] = 136	Placebo/ CR845 N[a] = 143	CR845/ CR845 N[a] = 39	Placebo/ CR845 N[a] = 20	de novo/ CR845 N[a] = 119
Woche	n[b] (%)								
Gangstörung (Gesamtrate)									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (Gesamtrate)									
W 52	21 (17,2)	27 (22,1)	2 (14,3)	4 (19,0)	23 (16,9)	31 (21,7)	11 (28,2)	5 (25,0)	19 (16,0)
Schwindelgefühl (Gesamtrate)									
W 52	16 (13,1)	12 (9,8)	1 (7,1)	1 (4,8)	17 (12,5)	13 (9,1)	2 (5,1)	4 (20,0)	12 (10,1)
Synkope (Gesamtrate)									
W 52	8 (6,6)	6 (4,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	9 (6,6)	6 (4,2)	4 (10,3)	1 (5,0)	5 (4,2)
Somnolenz (Gesamtrate)									
W 52	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfall (Gesamtrate)									
W 52	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	3 (2,1)	2 (5,1)	0 (0,0)	3 (2,5)
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (Gesamtrate)									
W 52	13 (10,7)	5 (4,1)	0 (0,0)	1 (4,8)	13 (9,6)	6 (4,2)	7 (17,9)	1 (5,0)	9 (7,6)
Stimmungs- und Verhaltensänderung (Gesamtrate)									
W 52	4 (3,3)	3 (2,5)	0 (0,0)	1 (4,8)	4 (2,9)	4 (2,8)	5 (12,8)	0 (0,0)	4 (3,4)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] = 14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
Gefühl anomal (Gesamtrate)									
W 52	8 (6,6)	5 (4,1)	1 (7,1)	3 (14,3)	9 (6,6)	8 (5,6)	5 (12,8)	2 (10,0)	5 (4,2)
Tachykardie und Palpitationen (Gesamtrate)									
W 52	9 (7,4)	9 (7,4)	0 (0,0)	1 (4,8)	9 (6,6)	10 (7,0)	5 (12,8)	0 (0,0)	2 (1,7)

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAEG_CMIO, DT3LAEG_CMIO, PT3LAEG_CMIO, ET1LAEG_CMIO, CT3LAEF_CMIO, DT3LAEF_CMIO, PT3LAEF_CMIO, ET1LAEF_CMIO, CT3LAEV_CMIO, DT3LAEV_CMIO, PT3LAEV_CMIO, ET1LAEV_CMIO, CT3LAEY_CMIO, DT3LAEY_CMIO, PT3LAEY_CMIO, ET1LAEY_CMIO, CT3LAEO_CMIO, DT3LAEO_CMIO, PT3LAEO_CMIO, ET1LAEO_CMIO, CT3LAEK_CMIO, DT3LAEK_CMIO, PT3LAEK_CMIO, ET1LAEK_CMIO, CT3LAEM_CMIO, DT3LAEM_CMIO, PT3LAEM_CMIO, ET1LAEM_CMIO, CT3LAEE_CMIO, DT3LAEE_CMIO, PT3LAEE_CMIO, ET1LAEE_CMIO, CT3LAEU_CMIO, DT3LAEU_CMIO, PT3LAEU_CMIO, ET1LAEU_CMIO, CT3LAER_CMIO, DT3LAER_CMIO, PT3LAER_CMIO, ET1LAER_CMIO

UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) – SAF-L

Bei Patienten im SAF-L traten für Woche 12 der Open Label Phasen alle UE von besonderem Interesse (Gesamtrate), mit Ausnahme von Stürzen und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen, bei weniger als 5 % der Patienten in der gepoolten Auswertung der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 auf (Tabelle 4-134). Dies ist mit den Ergebnissen aus den 12-wöchigen doppelt-verblindeten Studienphasen vergleichbar, für die in der IPD Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auftraten (Tabelle 4-61).

Für Woche 52 traten die folgenden UE von besonderem Interesse im SAF-L etwas häufiger auf als während der ersten 12 Wochen der Open Label Phasen und der 12-wöchigen doppelt-verblindeten Studienphasen: Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen, Synkope sowie Tachykardie und Palpitationen. Stürze und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen sind im Rahmen der IPD Meta-Analyse bei 7,1 % der Patienten unter Difelikefalin für Woche 12 aufgetreten, in der gepoolten Analyse für das SAF-L der Open Label Phasen bei 14,1 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 13,2 % (Placebo-vorbehandelt) der Patienten für Woche 52. UE der Kategorie Synkope sind von 1,2 % der Patienten in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 auf 3,8 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 2,7 % (Placebo-vorbehandelt) in der gepoolten Analyse für Woche 52 gestiegen und UE der Kategorie Tachykardie und Palpitationen von 1,7 % auf 3,5 % in beiden Gruppen.

Die Auswertung der Open Label Studie CLIN3101 zeigten vergleichbare Ergebnisse.

UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) – SAF-C

Bei Patienten im SAF-C, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) der Open Label Phase Difelikefalin erhalten haben, sind die folgenden UE von besonderem Interesse bei weniger als 5 % der Patienten in der gepoolten Auswertung der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 für Woche 52 aufgetreten (Tabelle 4-135): Gangstörung, Somnolenz, Krampfanfall sowie Stimmungs- und Verhaltensänderung. Trotz der im Vergleich zu der 12-wöchigen doppelt-verblindeten Studienphase deutlich längeren Behandlungszeit in der Open Label Phase waren die Anteile an Patienten mit einem dieser UE zwischen den beiden Studienphasen vergleichbar (Tabelle 4-61). Auch die Anteile der Patienten mit einem UE in den Kategorien Gemüts- und kognitiver Zustand verändert bzw. Gefühl anomal unterschieden sich zwischen den beiden Studienphasen kaum.

UE von besonderem Interesse in den Kategorien Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen, Schwindelgefühl, Synkope sowie Tachykardie und Palpitationen wurden in der Open Label Phase im SAF-C etwas häufiger beobachtet als in der 12-wöchigen doppelt-verblindeten Studienphase: Stürze und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen sind im Rahmen der IPD Meta-Analyse bei 7,1 % der Patienten unter Difelikefalin für Woche 12 aufgetreten, in der gepoolten Analyse für das SAF-C der Open Label Phasen bei 16,9 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 21,7 % (Placebo-vorbehandelt) der Patienten für Woche 52. UE der Kategorie Schwindelgefühl sind von 6,4 % der Patienten in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 auf 12,5 % (Difelikefalin-vorbehandelt) bzw. 9,1 % (Placebo-vorbehandelt) in der gepoolten Analyse für Woche 52 gestiegen, UE der Kategorie Synkope von 1,2 % auf 6,6 % bzw. 4,2 % und UE der Kategorie Tachykardie und Palpitationen von 1,7 % auf 6,6 % bzw. 7,0 %.

Die Auswertungen der Open Label Studie CLIN3101 zeigten vergleichbare Ergebnisse.

Zusammenfassung

Für die UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) zeigten sich insgesamt nur wenige Unterschiede zwischen den Langzeitdaten zur Verträglichkeit und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12. Anstiege in den Häufigkeiten können neben der verlängerten Exposition mit Difelikefalin auch damit zusammenhängen, dass durch die verlängerten Beobachtungszeiten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in der Patientenpopulation steigt. Ohne vergleichende Studiendaten ist dies jedoch nicht abschließend zu beantworten.

Alles in allem konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

UE von besonderem Interesse (schwer)

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	Placebo/ CR845 N[a] = 162	CR845/ CR845 N[a] = 189	Placebo/ CR845 N[a] = 210	CR845/ CR845 N[a] = 340	Placebo/ CR845 N[a] = 372	CR845/ CR845 N[a] = 52	Placebo/ CR845 N[a] = 30	de novo/ CR845 N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
Gangstörung (schwer)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwer)									
W 12	0 (0,0)	3 (1,9)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	2 (1,3)	5 (3,1)	2 (1,1)	0 (0,0)	4 (1,2)	5 (1,3)	0 (0,0)	1 (3,3)	3 (1,5)
Schwindelgefühl (schwer)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Synkope (schwer)									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	2 (1,3)	2 (1,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,9)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,4)
Somnolenz (schwer)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 Na = 151	**Placebo/ CR845** Na = 162	**CR845/ CR845** Na = 189	**Placebo/ CR845** Na = 210	**CR845/ CR845** Na = 340	**Placebo/ CR845** Na = 372	**CR845/ CR845** Na = 52	**Placebo/ CR845** Na = 30	**de novo/ CR845** Na = 206
Woche	**nb (%)**								
Krampfanfall (schwer)									
W 12	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	2 (1,3)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwer)									
W 12	1 (0,7)	2 (1,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
W 52	7 (4,6)	2 (1,2)	2 (1,1)	1 (0,5)	9 (2,6)	3 (0,8)	0 (0,0)	1 (3,3)	4 (1,9)
Stimmungs- und Verhaltensänderung (schwer)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gefühl anomal (schwer)									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	3 (2,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,0)	3 (0,9)	3 (0,8)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie und Palpitationen (schwer)									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] = 189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAEGC_LMI1, DT3LAEGC_LMI1, PT3LAEGC_LMI1, ET1LAEGC_LMI1, CT3LAEFC_LMI1, DT3LAEFC_LMI1, PT3LAEFC_LMI1, ET1LAEFC_LMI1, CT3LAEVC_LMI1, DT3LAEVC_LMI1, PT3LAEVC_LMI1, ET1LAEVC_LMI1, CT3LAEYC_LMI1, DT3LAEYC_LMI1, PT3LAEYC_LMI1, ET1LAEYC_LMI1, CT3LAEOC_LMI1, DT3LAEOC_LMI1, PT3LAEOC_LMI1, ET1LAEOC_LMI1, CT3LAEKC_LMI1, DT3LAEKC_LMI1, PT3LAEKC_LMI1, ET1LAEKC_LMI1, CT3LAEMC_LMI1, DT3LAEMC_LMI1, PT3LAEMC_LMI1, ET1LAEMC_LMI1, CT3LAEEC_LMI1, DT3LAEEC_LMI1, PT3LAEEC_LMI1, ET1LAEEC_LMI1, CT3LAEUC_LMI1, DT3LAEUC_LMI1, PT3LAEUC_LMI1, ET1LAEUC_LMI1, CT3LAERC_LMI1, DT3LAERC_LMI1, PT3LAERC_LMI1, ET1LAERC_LMI1, CT3LAEGC_LMIO, DT3LAEGC_LMIO, PT3LAEGC_LMIO, ET1LAEGC_LMIO, CT3LAEFC_LMIO, DT3LAEFC_LMIO, PT3LAEFC_LMIO, ET1LAEFC_LMIO, CT3LAEVC_LMIO, DT3LAEVC_LMIO, PT3LAEVC_LMIO, ET1LAEVC_LMIO, CT3LAEYC_LMIO, DT3LAEYC_LMIO, PT3LAEYC_LMIO, ET1LAEYC_LMIO, CT3LAEOC_LMIO, DT3LAEOC_LMIO, PT3LAEOC_LMIO, ET1LAEOC_LMIO, CT3LAEKC_LMIO, DT3LAEKC_LMIO, PT3LAEKC_LMIO, ET1LAEKC_LMIO, CT3LAEMC_LMIO, DT3LAEMC_LMIO, PT3LAEMC_LMIO, ET1LAEMC_LMIO, CT3LAEEC_LMIO, DT3LAEEC_LMIO, PT3LAEEC_LMIO, ET1LAEEC_LMIO, CT3LAEUC_LMIO, DT3LAEUC_LMIO, PT3LAEUC_LMIO, ET1LAEUC_LMIO, CT3LAERC_LMIO, DT3LAERC_LMIO, PT3LAERC_LMIO, ET1LAERC_LMIO

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	Placebo/ CR845 N[a] = 122	CR845/ CR845 N[a] = 14	Placebo/ CR845 N[a] = 21	CR845/ CR845 N[a] = 136	Placebo/ CR845 N[a] = 143	CR845/ CR845 N[a] = 39	Placebo/ CR845 N[a] = 20	de novo/ CR845 N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
Gangstörung (schwer)									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0))	1 (0,8)
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwer)									
W 52	2 (1,6)	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	5 (3,5)	0 (0,0)	1 (5,0)	3 (2,5)
Schwindelgefühl (schwer)									
W 52	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)
Synkope (schwer)									
W 52	2 (1,6)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Somnolenz (schwer)									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfall (schwer)									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwer)									
W 52	6 (4,9)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)
Stimmungs- und Verhaltensänderung (schwer)									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (0,8)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] = 14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
Gefühl anomal (schwer)									
W 52	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	1 (0,7)	1 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie und Palpitationen (schwer)									
W 52	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAEGC_CMIO, DT3LAEGC_CMIO, PT3LAEGC_CMIO, ET1LAEGC_CMIO, CT3LAEFC_CMIO, DT3LAEFC_CMIO, PT3LAEFC_CMIO, ET1LAEFC_CMIO, CT3LAEVC_CMIO, DT3LAEVC_CMIO, PT3LAEVC_CMIO, ET1LAEVC_CMIO, CT3LAEYC_CMIO, DT3LAEYC_CMIO, PT3LAEYC_CMIO, ET1LAEYC_CMIO, CT3LAEOC_CMIO, DT3LAEOC_CMIO, PT3LAEOC_CMIO, ET1LAEOC_CMIO, CT3LAEKC_CMIO, DT3LAEKC_CMIO, PT3LAEKC_CMIO, ET1LAEKC_CMIO, CT3LAEMC_CMIO, DT3LAEMC_CMIO, PT3LAEMC_CMIO, ET1LAEMC_CMIO, CT3LAEEC_CMIO, DT3LAEEC_CMIO, PT3LAEEC_CMIO, ET1LAEEC_CMIO, CT3LAEUC_CMIO, DT3LAEUC_CMIO, PT3LAEUC_CMIO, ET1LAEUC_CMIO, CT3LAERC_CMIO, DT3LAERC_CMIO, PT3LAERC_CMIO, ET1LAERC_CMIO

UE von besonderem Interesse (schwer) – SAF-L

Analog zu den 12-wöchigen doppelt-verblindeten Studienphasen sind bei Patienten im SAF-L der Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 alle UE von besonderem Interesse mit einer schweren Ausprägung für Woche 12 bzw. Woche 52 entweder gar nicht oder nur sehr selten aufgetreten (vgl. Tabelle 4-62 und Tabelle 4-136).

Die Auswertungen der Open Label Studie CLIN3101 zeigten vergleichbare Ergebnisse.

UE von besonderem Interesse (schwer) – SAF-C

Bei Patienten im SAF-C, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) der Open Label Phase Difelikefalin erhalten haben, sind alle UE von besonderem Interesse mit einer schweren Ausprägung für Woche 52 entweder gar nicht oder nur sehr selten aufgetreten (Tabelle 4-137).

Zusammenfassung

Für die UE von besonderem Interesse (schwer) zeigten sich insgesamt kaum Unterschiede zwischen den Langzeitdaten zur Verträglichkeit und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12. Trotz der im Vergleich zu der 12-wöchigen doppelt-verblindeten Studienphase deutlich längeren Behandlungszeit in der Open Label Phase waren die Anteile an Patienten mit einem schweren UE von besonderem Interesse zwischen den beiden Studienphasen vergleichbar selten.

Alles in allem konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ (SAF-L) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	Placebo/ CR845 N[a] = 162	CR845/ CR845 N[a] = 189	Placebo/ CR845 N[a] = 210	CR845/ CR845 N[a] = 340	Placebo/ CR845 N[a] = 372	CR845/ CR845 N[a] = 52	Placebo/ CR845 N[a] = 30	de novo/ CR845 N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								
Gangstörung (schwerwiegend)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwerwiegend)									
W 12	0 (0,0)	3 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,9)
W 52	5 (3,3)	7 (4,3)	3 (1,6)	3 (1,4)	8 (2,4)	10 (2,7)	0 (0,0)	2 (6,7)	6 (2,9)
Schwindelgefühl (schwerwiegend)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
W 52	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (1,0)
Synkope (schwerwiegend)									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
W 52	5 (3,3)	3 (1,9)	1 (0,5)	2 (1,0)	6 (1,8)	5 (1,3)	2 (3,8)	1 (3,3)	5 (2,4)
Somnolenz (schwerwiegend)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 Na = 151	Placebo/ CR845 Na = 162	CR845/ CR845 Na = 189	Placebo/ CR845 Na = 210	CR845/ CR845 Na = 340	Placebo/ CR845 Na = 372	CR845/ CR845 Na = 52	Placebo/ CR845 Na = 30	de novo/ CR845 Na = 206
Woche	nb (%)								
Krampfanfall (schwerwiegend)									
W 12	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
W 52	2 (1,3)	3 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (0,6)	4 (1,1)	1 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwerwiegend)									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,1)	2 (1,0)	2 (0,6)	3 (0,8)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)
W 52	10 (6,6)	4 (2,5)	3 (1,6)	4 (1,9)	13 (3,8)	8 (2,2)	3 (5,8)	1 (3,3)	8 (3,9)
Stimmungs- und Verhaltensänderung (schwerwiegend)									
W 12	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefühl anomal (schwerwiegend)									
W 12	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,5)	3 (1,4)	2 (0,6)	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	5 (3,3)	3 (1,9)	1 (0,5)	4 (1,9)	6 (1,8)	7 (1,9)	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (1,0)
Tachykardie und Palpitationen (schwerwiegend)									
W 12	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
W 52	1 (0,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 151	**Placebo/ CR845** N[a] = 162	**CR845/ CR845** N[a] = 189	**Placebo/ CR845** N[a] = 210	**CR845/ CR845** N[a] = 340	**Placebo/ CR845** N[a] = 372	**CR845/ CR845** N[a] = 52	**Placebo/ CR845** N[a] = 30	**de novo/ CR845** N[a] = 206
Woche	**n[b] (%)**								

a: Anzahl Patienten im SAF-L.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAEGS_LMI1, DT3LAEGS_LMI1, PT3LAEGS_LMI1, ET1LAEGS_LMI1, CT3LAEFS_LMI1, DT3LAEFS_LMI1, PT3LAEFS_LMI1, ET1LAEFS_LMI1, CT3LAEVS_LMI1, DT3LAEVS_LMI1, PT3LAEVS_LMI1, ET1LAEVS_LMI1, CT3LAEYS_LMI1, DT3LAEYS_LMI1, PT3LAEYS_LMI1, ET1LAEYS_LMI1, CT3LAEOS_LMI1, DT3LAEOS_LMI1, PT3LAEOS_LMI1, ET1LAEOS_LMI1, CT3LAEKS_LMI1, DT3LAEKS_LMI1, PT3LAEKS_LMI1, ET1LAEKS_LMI1, CT3LAEMS_LMI1, DT3LAEMS_LMI1, PT3LAEMS_LMI1, ET1LAEMS_LMI1, CT3LAEES_LMI1, DT3LAEES_LMI1, PT3LAEES_LMI1, ET1LAEES_LMI1, CT3LAEUS_LMI1, DT3LAEUS_LMI1, PT3LAEUS_LMI1, ET1LAEUS_LMI1, CT3LAERS_LMI1, DT3LAERS_LMI1, PT3LAERS_LMI1, ET1LAERS_LMI1, CT3LAEGS_LMIO, DT3LAEGS_LMIO, PT3LAEGS_LMIO, ET1LAEGS_LMIO, CT3LAEFS_LMIO, DT3LAEFS_LMIO, PT3LAEFS_LMIO, ET1LAEFS_LMIO, CT3LAEVS_LMIO, DT3LAEVS_LMIO, PT3LAEVS_LMIO, ET1LAEVS_LMIO, CT3LAEYS_LMIO, DT3LAEYS_LMIO, PT3LAEYS_LMIO, ET1LAEYS_LMIO, CT3LAEOS_LMIO, DT3LAEOS_LMIO, PT3LAEOS_LMIO, ET1LAEOS_LMIO, CT3LAEKS_LMIO, DT3LAEKS_LMIO, PT3LAEKS_LMIO, ET1LAEKS_LMIO, CT3LAEMS_LMIO, DT3LAEMS_LMIO, PT3LAEMS_LMIO, ET1LAEMS_LMIO, CT3LAEES_LMIO, DT3LAEES_LMIO, PT3LAEES_LMIO, ET1LAEES_LMIO, CT3LAEUS_LMIO, DT3LAEUS_LMIO, PT3LAEUS_LMIO, ET1LAEUS_LMIO, CT3LAERS_LMIO, DT3LAERS_LMIO, PT3LAERS_LMIO, ET1LAERS_LMIO

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ (SAF-C) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	Placebo/ CR845 N[a] = 122	CR845/ CR845 N[a] = 14	Placebo/ CR845 N[a] = 21	CR845/ CR845 N[a] = 136	Placebo/ CR845 N[a] = 143	CR845/ CR845 N[a] = 39	Placebo/ CR845 N[a] = 20	de novo/ CR845 N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
Gangstörung (schwerwiegend)									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen (schwerwiegend)									
W 52	5 (4,1)	6 (4,9)	1 (7,1)	2 (9,5)	6 (4,4)	8 (5,6)	0 (0,0)	2 (10,0)	5 (4,2)
Schwindelgefühl (schwerwiegend)									
W 52	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	1 (0,8)
Synkope (schwerwiegend)									
W 52	4 (3,3)	3 (2,5)	1 (7,1)	0 (0,0)	5 (3,7)	3 (2,1)	2 (5,1)	1 (5,0)	1 (0,8)
Somnolenz (schwerwiegend)									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krampfanfall (schwerwiegend)									
W 52	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	3 (2,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (1,7)
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert (schwerwiegend)									
W 52	9 (7,4)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (6,6)	2 (1,4)	3 (7,7)	0 (0,0)	6 (5,0)
Stimmungs- und Verhaltensänderung (schwerwiegend)									
W 52	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

	KALM-1 (OL)		KALM-2 (OL)		Gepoolte Analyse[c]		CLIN3101[c]		
	CR845/ CR845 N[a] = 122	**Placebo/ CR845** N[a] = 122	**CR845/ CR845** N[a] = 14	**Placebo/ CR845** N[a] = 21	**CR845/ CR845** N[a] = 136	**Placebo/ CR845** N[a] = 143	**CR845/ CR845** N[a] = 39	**Placebo/ CR845** N[a] = 20	**de novo/ CR845** N[a] = 119
Woche	**n[b] (%)**								
Gefühl anomal (schwerwiegend)									
W 52	4 (3,3)	3 (2,5)	0 (0,0)	2 (9,5)	4 (2,9)	5 (3,5)	2 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie und Palpitationen (schwerwiegend)									
W 52	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)

a: Anzahl Patienten im SAF-C.
b: Anzahl Patienten mit Ereignis.
c: Gepoolte Analyse der Schwesternstudien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL).

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (76-79), Tabellen: CT3LAEGS_CMIO, DT3LAEGS_CMIO, PT3LAEGS_CMIO, ET1LAEGS_CMIO, CT3LAEFS_CMIO, DT3LAEFS_CMIO, PT3LAEFS_CMIO, ET1LAEFS_CMIO, CT3LAEVS_CMIO, DT3LAEVS_CMIO, PT3LAEVS_CMIO, ET1LAEVS_CMIO, CT3LAEYS_CMIO, DT3LAEYS_CMIO, PT3LAEYS_CMIO, ET1LAEYS_CMIO, CT3LAEOS_CMIO, DT3LAEOS_CMIO, PT3LAEOS_CMIO, ET1LAEOS_CMIO, CT3LAEKS_CMIO, DT3LAEKS_CMIO, PT3LAEKS_CMIO, ET1LAEKS_CMIO, CT3LAEMS_CMIO, DT3LAEMS_CMIO, PT3LAEMS_CMIO, ET1LAEMS_CMIO, CT3LAEES_CMIO, DT3LAEES_CMIO, PT3LAEES_CMIO, ET1LAEES_CMIO, CT3LAEUS_CMIO, DT3LAEUS_CMIO, PT3LAEUS_CMIO, ET1LAEUS_CMIO, CT3LAERS_CMIO, DT3LAERS_CMIO, PT3LAERS_CMIO, ET1LAERS_CMIO

UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) – SAF-L

Analog zu den Häufigkeiten der IPD Meta-Analyse für die doppelt-verblindeten Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 für Woche 12 sind bei Patienten im SAF-L der Open Label Phasen die meisten SUE von besonderem Interesse für Woche 12 bzw. Woche 52 entweder gar nicht oder nur sehr selten aufgetreten (vgl. Tabelle 4-63 und Tabelle 4-138).

Die Auswertungen der Open Label Studie CLIN3101 zeigten vergleichbare Ergebnisse.

UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) – SAF-C

Bei Patienten im SAF-C, die noch zum Beginn des 4. Quartals (Woche 39 OL) der Open Label Phase Difelikefalin erhalten haben, sind die meisten SUE von besonderem Interesse für Woche 52 entweder gar nicht oder nur sehr selten aufgetreten (Tabelle 4-139). Die Häufigkeit der jeweiligen SUE von besonderem Interesse lag jedoch auch bei Patienten im SAF-C während der Open Label Phase überwiegend unter 5 %.

Zusammenfassung

Für die UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) zeigten sich insgesamt kaum Unterschiede zwischen den Langzeitdaten zur Verträglichkeit und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12. Geringe Anstiege in den Häufigkeiten können neben der verlängerten Exposition mit Difelikefalin auch damit zusammenhängen, dass durch die verlängerten Beobachtungszeiten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses in der Patientenpopulation steigt. Ohne vergleichende Studiendaten ist dies jedoch nicht abschließend zu beantworten.

Alles in allem konnten keine relevanten Sicherheitsrisiken identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen.

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Ziel von Subgruppenanalysen ist es, mögliche Unterschiede im Behandlungseffekt für bestimmte Patientengruppen oder Behandlungsmuster zu ermitteln. Als Basis dient dafür der Interaktionstest, der untersucht, ob sich der Therapieeffekt zwischen den Subgruppen unterscheidet.

In der vorliegenden Nutzenbewertung dienen die einarmigen Studien(-phasen) KALM-1 (OL), KALM-2 (OL) und CLIN3101 als supportive Evidenz für die vergleichenden Studiendaten für Woche 12 aus den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB). Die Berechnung von Interaktionstests und damit eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich.

Daher ist durch Subgruppenanalysen kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten und es wird auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen für die weiteren Untersuchungen verzichtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-140: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
KALM-1 (OL)	SAP (71) Studienprotokoll (24) Studienbericht (68, 74) ClinicalTrials.gov (NCT03422653) (49) WHO (NCT03422653) (50) Statistische Nachberechnungen (77) Publikationen: Fishbane et al., 2022, Topf et al., 2022 (56, 57)
KALM-2 (OL)	SAP (72) Studienprotokoll (26) Studienbericht (69, 75) ClinicalTrials.gov (NCT03636269) (52) EU-CTR (2018-001930-17) (53) WHO (NCT03636269) (54) WHO (EUCTR2018-001930-17-CZ) (55) Publikationen: Fishbane et al., 2022, Topf et al., 2022 (56, 57) Statistische Nachberechnungen (78)
Gepoolte Analyse der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL)	Statistische Nachberechnungen (76)
CLIN3101	SAP (73) Studienprotokoll (70) Studienbericht (67) ClinicalTrials.gov (NCT03281538) (63) WHO (NCT03281538) (64) Statistische Nachberechnungen (79) Publikationen: Fishbane et al., 2022 (56)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die im vorliegenden Dossier dargelegten Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens von Difelikefalin zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD bei erwachsenen Hämodialysepatienten basieren auf der meta-analytischen Auswertung mit individuellen Patientendaten der pivotalen Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB). Hierbei handelt es sich um 12-wöchige, multizentrische, doppelt-verblindete, randomisierte Phase III-Studien, die placebokontrolliert sind. Im Anschluss an die doppelt-verblindeten Studienphasen folgten 52-wöchige Open Label Phasen ohne Kontrollgruppe.

Es handelt sich bei den beiden herangezogenen Studien um qualitativ hochwertige Studien mit jeweils dem Evidenzgrad 1b. Die Zusammenfassung der beiden Studien mit Evidenzgrad 1b im Rahmen einer IPD Meta-Analyse entspricht gemäß AM-NutzenV der höchsten Evidenzstufe 1a. Das Verzerrungspotenzial der doppelt-verblindeten Studienphasen wurde für beide Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft und weist daher eine hohe Aussagesicherheit auf. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Difelikefalin und Placebo und wurde computergestützt mittels IWRS vorgenommen. Eine Stratifizierung erfolgte für die Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der einwöchigen Einlaufphase vor der Randomisierung und dem Vorhandensein spezifischer medizinischer Bedingungen (Sturz oder Fraktur in der medizinischen Vorgeschichte; Verwirrtheitszustand, Gemütszustand verändert oder Desorientierung; Gang- oder Bewegungsstörungen). Es liegen außerdem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung aller relevanten Endpunkte oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Bei den im Dossier dargestellten Endpunkten handelt es sich ausnahmslos um patientenrelevante, validierte Endpunkte. Insbesondere die Fragebögen WI-NRS, 5-D-Pruritus und PGIC bilden die Juckreizsymptomatik und deren Verbesserung im Studienverlauf adäquat ab. Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-320) bestätigt (9). Der Fragebogen Skindex-10 lässt eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten zu. Unerwünschte Ereignisse sind grundsätzlich patientenrelevant.

Gemäß G-BA ist für die Beurteilung des Zusatznutzens einer Therapie für eine chronische Erkrankung wie dem CKD-aP eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen erforderlich, um Nebenwirkungen und die Nachhaltigkeit positiver Effekte adäquat beurteilen zu können (9). Da in den Recherchen keine RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen identifiziert wurde, wurden mit den 12-wöchigen, doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 diejenigen RCT mit der längsten Studiendauer im Anwendungsgebiet als bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung herangezogen.

In einer früheren Nutzenbewertung in der chronischen Erkrankung Morbus Parkinson wurden im Rahmen der Stellungnahme Argumente durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgetragen, dass eine kürzere Studiendauer insbesondere für die Nutzenbewertung einzelner Morbiditätsendpunkte bei einer chronischen Erkrankung ausreichend sein kann. Der G-BA hat daraufhin in seinem Beschluss die Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse aus der 14- bis 15-wöchigen Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens zwar insgesamt als eingeschränkt eingestuft, den Zusatznutzen jedoch trotzdem basierend auf der vorgelegten Evidenz bewertet (4). Auch gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 können einzelne Aspekte des Nutzens oder Schadens in kürzeren Studien betrachtet werden (5).

Im vorliegenden Fall sieht die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH eine ähnliche Situation. Insbesondere die Juckreizsymptomatik und damit verbunden auch die Lebensqualität können sich bei CKD-aP Patienten durch eine schnell wirkende Therapie bereits innerhalb weniger Wochen und damit deutlich früher als 24 Wochen signifikant verbessern. Eine Studiendauer von zwölf Wochen kann entsprechend ausreichen, um diese Effekte zu beobachten. Um Unsicherheiten bezüglich der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit zu adressieren, wurden ergänzend zu den 12-wöchigen RCT Studiendaten ebenfalls die Langzeitdaten der bis zu 52-Wochen laufenden Open Label Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 in Abschnitt 4.3.2.3.3 (weitere Untersuchungen) dargestellt. Da diese Daten der Evidenzstufe 4 entsprechen, ist ihre Aussagekraft zwar eingeschränkt, jedoch lassen sich in Kombination mit den vergleichenden Daten der ersten zwölf Studienwochen Rückschlüsse auf die Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Difelikefalin ziehen.

Zusammenfassend sind die qualitativ hochwertigen Studienergebnisse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie deren IPD Meta-Analyse aufgrund der zu kurzen Studiendauern in ihrer Ergebnissicherheit eingeschränkt. Durch die ergänzende Darstellung nicht-vergleichender Langzeit-Studiendaten werden jedoch potenzielle Unsicherheiten adressiert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der **medizinische Nutzen** von Difelikefalin hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD bei erwachsenen Hämodialysepatienten von der EMA festgestellt und bestätigt. Die Zulassung erfolgte am 25.04.2022. Damit ist Difelikefalin der erste Wirkstoff, der in Europa in der Indikation CKD-aP zugelassen ist.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des **medizinischen Zusatznutzens** der Therapie mit Difelikefalin im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo (entsprechend einer BSC) bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP auf Grundlage der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie deren IPD Meta-Analyse.

Zur Bewertung und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens werden in diesem Modul 4A (gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA) Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen (3).

Für beide Studien werden vergleichende Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten für Woche 12 dargestellt. Dies erfüllt die Mindestanforderungen des G-BA an die Studiendauer für chronische Erkrankungen (mindestens 24 Wochen) zwar nicht, jedoch kann für Morbiditäts-endpunkte zur Juckreizsymptomatik eine kürzere Studiendauer bereits ausreichend sein, um schnell eintretende Verbesserungen unter der Therapie zu bewerten. Entsprechend wird der Zusatznutzen im Folgenden anhand der vergleichenden Studiendaten abgeleitet. Zur Beurteilung von Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Difelikefalin werden die Ergebnisse der einarmigen Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie der Open Label Studie CLIN3101 für Woche 12 und 52 ergänzend dargestellt.

Zu den genannten Nutzendimensionen werden im Folgenden die Ergebnisse der Endpunkte aus den doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 tabellarisch aufgelistet und die Bewertung des **Ausmaßes den Zusatznutzens** gemäß der Beschreibung im IQWiG-Methodenpapier 6.1 vorgenommen (5).

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde bei dichotomen Endpunkten mittels RR und dem entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI bestimmt, wenn erforderlich wurden Kehrwerte gebildet. Responderanalysen wurden bei der Ableitung des Zusatznutzens den kontinuierlichen Analysen vorgezogen (5).

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird der Schweregrad der Symptome in den doppelt-verblindeten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 wie folgt bewertet:

- Mithilfe der **WI-NRS** berichtet der Patient über die Ausprägung der Juckreizintensität innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer NRS von null (kein Juckreiz) bis zehn (schlimmster, vorstellbarer Juckreiz). Es sind die folgenden Schwellenwert für die Unterteilung der NRS anerkannt: 0 bis < 3 = milder Pruritus; ≥ 3 bis < 7 = moderater Pruritus; ≥ 7 bis < 9 = schwerer Pruritus; ≥ 9 = sehr schwerer Pruritus (80). Für die WI-NRS lagen die Baseline-Werte beider Studienarme in den beiden Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie in der IPD Meta-Analyse im Mittel über dem Schwellenwert von 7, sodass dieser Endpunkt als schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik eingestuft wird.
- Über den **5-D-Pruritus Fragebogen** werden unterschiedliche Aspekte der Juckreiz-symptomatik durch den Patienten bewertet: Dauer, Grad, Richtung, Behinderung und Verteilung. In einer Validierungsstudie des 5-D-Pruritus Fragebogens wurde gezeigt, dass Patienten mit einem Wert ≥ 7 in einer Juckreiz VAS, deren Schweregrad-Schwellenwerte analog zur WI-NRS einzustufen sind (80), einen Score von ≥ 15 im 5-D-Pruritus Fragebogen aufwiesen (36). Entsprechend werden Scores ≥ 15 im 5-D-Pruritus Fragebogen als schwerwiegende Symptomatik eingestuft. Die Baseline-Werte beider Studienarme in den beiden Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) sowie in der IPD Meta-Analyse lagen im Mittel über einem Wert von 16, sodass dieser Endpunkt als schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik eingestuft wird.

- Zum Ende der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) bewerten die Patienten den Behandlungserfolg über den **PGIC Fragebogen**. Da die Juckreiz-Symptomatik zu Baseline als schwerwiegend bzw. schwer eingestuft wird (vgl. WI-NRS und 5-D-Pruritus Gesamtscore), wird die durch den Patienten empfundene Verbesserung unter der Therapie ebenfalls in diese Kategorie eingestuft.
- Der **Skindex-10 Fragebogen** ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Analysen entsprechen den Anforderungen des IQWiG Methodenpapiers 6.1 (5). Daher wird dieser Endpunkt in der Zielgrößenkategorie „Schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ausgewertet.
- Die Zielgrößenkategorie von **unerwünschten Ereignissen** wird folgendermaßen eingestuft: Als „nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen“ werden die Gesamtraten der UE, die nicht schweren UE und die nicht schweren UE von besonderem Interesse eingestuft. Als „schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen“ werden SUE, schwere UE, alle UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten, sowie UE von besonderem Interesse der Kategorien schwerwiegend und schwer eingestuft. Bei signifikanten Unterschieden in der Detaildarstellung der UE auf Ebene der SOC und PT bzw. der UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) wird eine individuelle Bewertung der Zielgrößenkategorie vorgenommen.

Zur **Bestimmung der Aussagesicherheit** wurde ebenfalls das IQWiG-Methodenpapier 6.1 herangezogen (5). Wie in Abschnitt 4.4.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben, liegt für beide Studien auf Einzelstudienebene eine hohe qualitative Ergebnissicherheit vor, sodass aus der IPD Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) formal ein Beleg abgeleitet werden kann. Jedoch ist die Aussagesicherheit aufgrund der vergleichenden Studiendauer von < 24 Wochen eingeschränkt. Durch die Hinzunahme der einarmigen Open Label Studiendaten der Studien KALM-1 (OL), KALM-2 (OL) und CLIN3101 für Woche 52 können Unsicherheiten bezüglich der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit adressiert werden. Unter Berücksichtigung dieser Datengrundlage wird aus den Ergebnissen der IPD Meta-Analyse jeweils ein ***Hinweis*** auf einen Zusatznutzen abgeleitet, die Ergebnisse der einzelnen Studien werden ergänzend dargestellt.

Ableitung des Zusatznutzens von Difelikefalin

Mortalität

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

Morbidität

Für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo nachfolgend in Tabelle 4-141 dargestellt.

Tabelle 4-141: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Morbidität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

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

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI][b]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	55 (12,9)	0,565 [0,371; 0,859]	**0,007**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	425	31 (7,3)			
5-D-Pruritus Score					
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	81 (42,9)	0,926 [0,728; 1,178]	0,531	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	189	75 (39,7)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	102 (43,0)	0,886 [0,712; 1,103]	0,278	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	90 (38,1)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	183 (43,0)	0,904 [0,769; 1,063]	0,220	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	425	165 (38,8)			
PGIC Fragebogen					
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	108 (57,1)	0,620 [0,494; 0,779]	**<0,001**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	189	67 (35,4)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	114 (48,1)	0,810 [0,659; 0,997]	**0,046**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	236	92 (39,0)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	222 (52,1)	0,718 [0,616; 0,837]	**<0,001**	**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Placebo	425	159 (37,4)			
Ein 1/RR < 1 zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an.					

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population
b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8)

Für das Ansprechen anhand der ***WI-NRS*** konnte für alle Schwellenwerte (Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscore um ≥ 3 Punkte bzw. ≥ 4 Punkte und vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1)) ein Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 gezeigt werden. Dabei repräsentiert insbesondere die Analyse zum vollständigen Ansprechen eine Symptomfreiheit der Patienten. Der mittels Responderanalysen gezeigte Zusatznutzen von Difelikefalin konnte darüber hinaus auch anhand der Analysen zur Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zu Baseline bestätigt werden (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Für die Juckreizsymptomatik, gemessen anhand der Veränderung des ***5-D-Pruritus Gesamtscores*** für Woche 12 im Vergleich zu Baseline, konnte in der IPD Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo gezeigt werden. Das Ausmaß dieses Vorteils erlaubte jedoch keine Ableitung des damit verbundenen Zusatznutzens. In der Analyse zur Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte zeigte sich ein numerischer Vorteil für Difelikefalin (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2). Für die Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores zeigte sich in den Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2, dass die Wirksamkeit der Therapie mit Difelikefalin über weitere 52 Behandlungswochen erhalten bleibt bzw. sich im Behandlungsverlauf auch noch weiter verbessert (Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1). Eine Toleranzentwicklung gegenüber Difelikefalin bei Langzeitanwendung kann somit ausgeschlossen werden.

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

Zusammenfassend zeigt sich der Zusatznutzen von Difelikefalin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer bedeutsamen Reduktion der Juckreizintensität. Unter Difelikefalin erfolgt ein schnelles Ansprechen, das innerhalb von zwölf Behandlungswochen bereits bei einigen Patienten zu einer vollständigen Symptomfreiheit führt. Die Langzeitdaten aus den Open Label Phasen der Studien KALM-1 und KALM-2 zeigen außerdem, dass der initiale Behandlungseffekt von Difelikefalin über weitere 52 Behandlungswochen erhalten bleibt. Das Ausmaß der Verbesserung der Symptomatik gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo entspricht unter Berücksichtigung der Limitationen durch die kurze Studiendauer in der Nutzendimension Morbidität einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo nachfolgend in Tabelle 4-142 dargestellt.

Tabelle 4-142: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

Endpunkt Studie Behandlung	**N[a]**	**Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)**	**RR [95 %-KI][b]**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Skindex-10 Fragebogen					
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	84 (44,4)	0,822 [0,642; 1,052]	0,116	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	189	69 (36,5)			
KALM-2 (DB)					
CR845	237	107 (45,1)	0,770 [0,615; 0,963]	**0,021**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	236	82 (34,7)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	426	191 (44,8)	0,792 [0,671; 0,935]	**0,006**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	425	151 (35,5)			
Ein 1/RR < 1 zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an.					

a: Anzahl Patienten in der ITT-Population
b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.
Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8)

Anhand der klinisch relevanten Verbesserung des ***Skindex-10 Gesamtscores*** um ≥ 15 Punkte konnte ein Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Placebo gezeigt werden (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).

Zusammenfassend erleben Patienten unter einer Behandlung mit Difelikefalin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine relevante Verbesserung der durch den Juckreiz eingeschränkten Lebensqualität. Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung der Limitationen durch die kurze Studiendauer ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Difelikefalin nachfolgend in Tabelle 4-143 dargestellt. Für die Gesamtraten der UE werden die Ergebnisse unabhängig vom Ergebnis präsentiert. Für UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT werden diejenigen Ergebnisse dargestellt, die in einer der beiden Einzelstudien KALM-1 (DB) oder KALM-2 (DB) oder in der IPD Meta-Analyse für Woche 12 statistisch signifikante Unterschiede zeigten. Ein Zusatznutzen bzw. Schaden wird hingegen nur abgeleitet, wenn in der IPD Meta-Analyse ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied aufgetreten ist.

Tabelle 4-143: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der Nutzendimension Verträglichkeit (dichotome Analysen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Difelikefalin; Synonym CR845)

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

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
KALM-2 (DB)					
CR845	235	58 (24,7)	1,142 [0,821; 1,589]	0,430	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	51 (21,6)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	107 (25,2)	1,163 [0,911; 1,484]	0,224	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	92 (21,7)			
Schwere UE					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	20 (10,6)	1,170 [0,633; 2,163]	0,616	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	17 (9,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	39 (16,6)	1,306 [0,841; 2,028]	0,234	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	30 (12,7)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	59 (13,9)	1,255 [0,877; 1,797]	0,213	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	47 (11,1)			
Nicht schwere UE					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	128 (67,7)	1,127 [0,967; 1,312]	0,124	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	113 (60,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	158 (67,2)	1,133 [0,987; 1,301]	0,075	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	140 (59,3)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	286 (67,5)	0,885 [0,799; 0,980][b]	**0,019**	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	253 (59,7)			
UE, die zum Therapieabbruch führten					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	15 (7,9)	1,658 [0,744; 3,695]	0,211	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	9 (4,8)			

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
KALM-2 (DB)					
CR845	235	13 (5,5)	1,632 [0,689; 3,864]	0,261	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	8 (3,4)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	28 (6,6)	1,647 [0,915; 2,964]	0,092	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	17 (4,0)			
UE, die zum Tod führten					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	2 (1,1)	0,995 [0,142; 6,988]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	2 (0,9)	1,004 [0,143; 7,070]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	2 (0,8)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	4 (0,9)	1,000 [0,252; 3,972]	1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	4 (0,9)			
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm[c]					
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Jegliche PT					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	13 (6,9)	0,431 [0,232; 0,800]	**0,006**	**Geringer Zusatznutzen**
Placebo	188	30 (16,0)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	51 (21,7)	1,164 [0,812; 1,669]	0,409	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	44 (18,6)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	64 (15,1)	0,865 [0,637; 1,175]	0,352	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	74 (17,5)			

Endpunkt Studie Behandlung	N[a]	Anteil Patienten mit Ereignis für Woche 12 n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
UE von besonderem Interesse[c]					
Schwindelgefühl (Gesamtrate)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	14 (7,4)	0,145 [0,033; 0,623][b]	**0,002**	**Beträchtlicher Schaden**
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	13 (5,5)	1,004 [0,476; 2,120]	0,991	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	13 (5,5)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	27 (6,4)	1,800 [0,972; 3,335]	0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	15 (3,5)			
Schwindelgefühl (nicht schwer)					
KALM-1 (DB)					
CR845	189	13 (6,9)	0,155 [0,035; 0,676][b]	**0,004**	**Beträchtlicher Schaden**
Placebo	188	2 (1,1)			
KALM-2 (DB)					
CR845	235	12 (5,1)	0,927 [0,432; 1,989]	0,846	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	236	13 (5,5)			
IPD Meta-Analyse					
CR845	424	25 (5,9)	1,667 [0,891; 3,116]	0,105	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	424	15 (3,5)			
Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Difelikefalin an. Ein 1/RR < 1 zeigt einen Nachteil für Difelikefalin an.					

a: Anzahl Patienten im SAF-S.
b: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt.
c: Es werden nur diejenigen UE dargestellt, bei denen in mindestens einer der beiden Studien oder in der IPD Meta-Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, über den ein Zusatznutzen bzw. Schaden ableitbar ist.

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin (6-8)

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

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

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

Es zeigte sich zwischen den ***Langzeitdaten zur Verträglichkeit*** für Woche 52 und den Ergebnissen aus den doppelt-verblindeten Studienphasen für Woche 12 in den Studien KALM-1 und KALM-2 nur jeweils ein geringer Anstieg der Häufigkeit von UE. Diese Anstiege in den Häufigkeiten können neben der verlängerten Exposition mit Difelikefalin auch damit zusammenhängen, dass durch die verlängerten Beobachtungszeiten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in der multimorbiden Patientenpopulation steigt. Ohne vergleichende Studiendaten ist dies jedoch nicht abschließend zu beantworten. Die Verträglichkeitsdaten für Woche 12 der Open Label Phasen waren mit denen der vergleichenden Studiendaten für Woche 12 vergleichbar, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das offene Studiendesign der Open Label Phasen keinen Einfluss auf die Berichterstattung von UE hatte. Auch die Ergebnisse der zusätzlichen Open Label Studie CLIN3101 bestätigten die Beobachtung aus den Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL). Insgesamt konnten somit keine relevanten Sicherheitsrisiken einer Langzeitexposition mit Difelikefalin identifiziert werden, die den medizinischen Zusatznutzen von Difelikefalin in Frage stellen (Abschnitt 4.3.2.3.3.3.1).

Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Verträglichkeit unter Berücksichtigung der Limitationen durch die kurze Studiendauer **kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen** für die Behandlung mit Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Weitere supportiver Evidenz: Studie CLIN3105

Neben den Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 wurde im Rahmen des Studienprogramms zu Difelikefalin eine weitere Phase III-Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den Sponsor Cara Therapeutics, Inc. durchgeführt. Bei der Studie CLIN3105 handelt es sich um eine einarmige, nicht randomisierte, offene Phase III-Studie, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Difelikefalin bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht (weitere Informationen zum Studiendesign, der Patientenpopulation sowie der Operationalisierung der Endpunkte sind in Anhang 4-G enthalten). Die Operationalisierung der erhobenen Endpunkte sowie die Patientenpopulation der Studie CLIN3105 sind größtenteils mit denen der Studien KALM-1, KALM-2 und CLIN3101 vergleichbar. Unterschiede bestanden vor allem in den zusätzlich erhobenen Endpunkten zur Schlafqualität (NRS zur Schlafqualität) und zum generischen bzw. hautspezifischen Gesundheitszustand (European Quality of Life – Visuelle Analogskala (EQ VAS), European Quality of Life – Psoriasis Dimension (EQ-PSO)) sowie in der etwas höheren Krankheitslast der Patienten zu Studienbeginn (WI-NRS Durchschnittscore im Mittel bei ca. 8 Punkten, in den drei anderen Studien lag dieser im Mittel bei ca. 7 Punkten). Letzteres resultierte wahrscheinlich aus dem Einschlusskriterium der Studie CLIN3105 zum wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscore, wonach Patienten mit einem Score ≥ 5 Punkten in die Studie eingeschlossen wurden (81). In den Studien KALM-1 und KALM-2 wurden Patienten bereits mit einem wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscore ≥ 4 Punkten aufgenommen.

Nach zwölf Behandlungswochen lag die mittlere Verbesserung des wöchentlichen ***WI-NRS*** Durchschnittscores bei 4,5 Punkten. Von 194 Patienten mit einem Baseline- und einem post-Baseline-Score erreichten 143 (73,7 %) bzw. 115 (59,3 %) der Patienten eine Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkte (81, 82). In der IPD Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) lag die Verbesserung für Woche 12 im Vergleich zu Baseline im Mittel bei 3,1 Punkten. Eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte erreichten 177 von 426 Patienten (41,5 %) und eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte erreichten 136 von 426 Patienten (31,9 %).

Der ***5-D-Pruritus Gesamtscore*** hat sich im Vergleich zu Baseline für Woche 12 im Mittel um 7,1 Punkte verbessert (81, 82). In der IPD Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) lag die Verbesserung im Mittel bei 4,8 Punkten.

Nach zwölf Behandlungswochen lag die mittlere Verbesserung des ***Skindex-10 Gesamtscores*** bei 21,0 Punkten (81, 82). In der IPD Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) lag die Verbesserung Mittel bei 16,5 Punkten.

Im Vergleich zu den Difelikefalin-behandelten Patienten in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) erzielten Patienten in der Studie CLIN3105 im WI-NRS, 5-D-Pruritus Gesamtscore und im Skindex-10 Gesamtscore ein etwas besseres Ansprechen.

Zusätzlich zu den ebenfalls in den Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) erhobenen Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten wurden in der Studie CLIN3105 auch die Schlafqualität und der generische sowie der hautspezifische Gesundheitszustand erhoben.

Die ***Schlafqualität*** in den letzten 24 Stunden, die vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-320) ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft wurde (9), wurde mittels NRS von 0 (nicht gestört) bis 10 (vollständig gestört) erhoben. Für Woche 12 hatte sich die Schlafqualität im Mittel um 4,3 Punkte im Vergleich zu Baseline verbessert. Von 194 Patienten mit einem Baseline- und einem post-Baseline-Score hat sich die Schlafqualität in den zwölf Behandlungswochen bei zwei Drittel der Patienten (148 von 194 (76,2 %)) klinisch relevant um ≥ 2 Punkte verbessert (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) (81, 82).

Der ***generische Gesundheitszustand***, erhoben mittels EQ VAS, hat sich bei den Patienten der Studie CLIN3105 im Mittel um 2,8 Punkte verbessert. Der ***hautspezifische Gesundheitszustand*** wurde mit Hilfe der zusätzlichen Dimensionen „Hautirritation“ und „Selbstbewusstsein“ erhoben, die ursprünglich für Psoriasis-Patienten entwickelt wurden (EQ-PSO). In diesen Dimensionen werden die Hautirritationen und das Selbstbewusstsein auf einer Skala von 1 (keine Probleme) bis 5 (extreme Probleme) bewertet (83). Während zu Baseline die meisten Patienten (> 90 %) moderate (3) bis extreme (5) Probleme mit Hautirritationen angaben, waren für Woche 12 28,9 % der Patienten beschwerdefrei (1) und 40,5 % bzw. 22,6 % der Patienten gaben geringe (2) bzw. moderate (3) Probleme an. Der Anteil der Patienten ohne Probleme stieg von 1,4 % zu Baseline auf 28,9 % für Woche 12. Auch das Selbstbewusstsein verbesserte sich leicht: Zu Baseline gaben 63,5 % der Patienten an, keine Probleme mit dem Selbstbewusstsein zu haben, für Woche 12 waren es 73,2 % (81).

Die Studienergebnisse der Studie CLIN3105 unterstützen zum einen die Ergebnisse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) und liefern weitere supportive Evidenz zur Verbesserung der Schlafqualität und zur Verbesserung von Hautirritationen bei CKD-aP-Patienten unter Therapie mit Difelikefalin.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

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

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

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

Zusammenfassend kann durch den Einsatz von Difelikefalin innerhalb weniger Wochen eine bedeutsame Verbesserung der Symptomlast und der Lebensqualität der Patienten bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit erreicht werden. Nicht vergleichende Studienergebnisse aus diversen Langzeitstudien zeigen, dass auch der langfristige Einsatz von Difelikefalin von bis zu über einem Jahr keine Sicherheitsrisiken birgt. Aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit durch die kurzen, vergleichenden Studienphasen der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB) wird die Aussagesicherheit der IPD Meta-Analyse trotz eines gemäß IQWiG-Methodenpapiers 6.1 formal vorliegenden Belegs auf einen Hinweis herabgestuft. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens der vorgelegten Daten liegt für Difelikefalin zur Behandlung von erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-144: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mäßiger bis schwerer Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD bei erwachsenen Hämodialyse-patienten	Beträchtlicher Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung waren Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH keine RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen bekannt. Auch durch die systematischen Recherchen wurde keine entsprechende RCT identifiziert.

Im vorliegenden Dossier werden daher neben vergleichenden klinischen Daten aus RCT mit der längsten verfügbaren Studiendauer von zwölf Wochen (Abschnitt 4.3.1) unterstützend auch Langzeitdaten aus nicht vergleichenden Studien(-Phasen) dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3, weitere Untersuchungen). Eine ausführliche Begründung für die Darstellung dieser supportiven Daten im Dossier ist in Abschnitt 4.1.5 dargelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, es liegen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, es werden keine Surrogatendpunkte herangezogen.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 2022-B-022 - Difelikefalin zur Behandlung des CKD-assoziierten Pruritus"*. 2022.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022, in Kraft getreten am 17. August 2022)"*. 2022.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuem Wirkstoff nach § 35a SGB V - Opicapon vom 16. März 2017"*. 2017.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022"*. 2022.

6. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin. Studie KALM-1 (DB)"*. 2022.

7. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin. Studie KALM-2 (DB)"*. 2022.

8. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin. IPD Meta-Analyse der Studien KALM-1 (DB) und KALM-2 (DB)"*. 2022.

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

10. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. *"CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials"*. BMJ. 2010;340:c332.

11. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. *"Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement"*. Am J Public Health. 2004;94 (3):361-366.

12. Storck M, Sandmann S, Bruland P, Pereira MP, Steinke S, Riepe C, et al. *"Pruritus Intensity Scales across Europe: a prospective validation study"*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35 (5):1176-1185.

13. Cara Therapeutics Inc. NDA 214916 - WI-NRS Dossier. Difelikefalin (IV CR845) Intravenous Solution. 0000.

14. 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.

15. 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.

16. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. *"Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus"*. Acta Derm Venereol. 2012;92 (5):502-507.

17. Naegeli AN, Flood E, Tucker J, Devlen J, Edson-Heredia E. *"The Worst Itch Numeric Rating Scale for patients with moderate to severe plaque psoriasis or psoriatic arthritis"*. Int J Dermatol. 2015;54 (6):715-722.

18. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Medrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. *"Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch"*. Acta Derm Venereol. 2016;96 (7):978-980.

19. Menzaghi F, Vernon MK, Mattera M, Stauffer JW, Spencer RH, Munera C. *"Measurement of Pruritus Associated With Chronic Kidney Disease: A Qualitative Study of Two Patient-Reported Outcome Instruments [Poster]"*. International Investigative Dermatology Meeting. Orlando, 2018;Mai 16-19.

20. Gleeson S, Ingram J, Mattera M, Vernon M. *"Qualitative Interviews to Evaluate the Content Validity of the Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (NRS) and Skindex-10 in Hemodialysis Patients with Uremic Pruritus - Final Qualitative Report (EVA-18654-00) Version 1.3 Final (prepared for: Cara Therapeutics, prepared by: Evidera)"*. 2017.

21. Vernon MK, Swett LL, Speck RM, Munera C, Spencer RH, Wen W, et al. *"Psychometric validation and meaningful change thresholds of the Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale for assessing itch in patients with chronic kidney disease-associated pruritus"*. J Patient Rep Outcomes. 2021;5 (1):134.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuem Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab vom 17. August 2017"*. 2017.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-*

RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuem Wirkstoff nach § 35a SGB V - Dupilumab vom 17. Mai 2018". 2018.

24. Cara Therapeutics Inc. *"Protocol and Protocol Amendments. 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 (Version 1.0)"*. 2017.

25. Cara Therapeutics Inc. *"Statistical Analysis Plan. Period: Double-Blind 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 (Version 1.0, 1.1, 2.0)"*. 2019.

26. Cara Therapeutics Inc. *"Protocol. 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 (Version 1.0, 2.0, 2.1, 2.2)"*. 2019.

27. Cara Therapeutics Inc. *"Statistical Analysis Plan. Period: Double-Blind 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 (Version 1.0, 1.1)"*. 2020.

28. Elman S, Hynan L, Gabriel V, Mayo M. 5-D Itch Scale (5-D Pruritus Scale) 2022 [Available from: https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/5-d-pruritus-scale].

29. 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].

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. *"The 5-D itch scale: a new measure of pruritus"*. Br J Dermatol. 2010;162 (3):587-593.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuem Wirkstoff nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Nintedanib (Datum der Veröffentlichung: 15. Juni 2015)"*. 2015.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"IQWiG-Berichte - Nr. 314. Ruxolitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag: A15-13, Version: 1.0, Stand: 13.07.2015)"*. 2015.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII - Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuem Wirkstoff nach § 35a SGB V - Dapaglifozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz) vom 20 Mai 2021"*. 2021.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuem Wirkstoff nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Givosiran (Datum der Veröffentlichung: 15. Juli 2020)"*. 2020.

41. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. *"Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial"*. J Clin Oncol. 2013;31 (10):1285-1292.

42. Wyrwich KW, Kawata AK, Thompson C, Holmstrom S, Stoker M, Wiklund I. *"Validation of the Self-Assessment of Treatment Questionnaire among Patients with Postherpetic Neuralgia"*. Pain Res Treat. 2012;2012:621619.

43. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. *"Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults"*. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6:CD007938.

44. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. *"Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults"*. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD007393.

45. 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.

46. Xcenda GmbH. *"Statistical Analysis Plan for Secondary Analyses Value Dossier Difelikefalin in CKD associated pruritus"*. 2022.

47. 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.

48. 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.

49. ClinicalTrials.gov. *"NCT03422653 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (KALM-1)"*. 2022.

50. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). *"NCT03422653 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (KALM-1)"*. 2022.

51. 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.

52. ClinicalTrials.gov. *"NCT03636269 - CR845-CLIN3103: A Global Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (KALM-2)"*. 2022.

53. EU Clinical Trials Register. *"2018-001930-17 - 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"*. 2022.

54. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). *"NCT03636269 - CR845-CLIN3103: A Global Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus KALM-2"*. 2022.

55. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). *"EUCTR2018-001930-17-CZ - 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". 2022.

56. 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.

57. 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.

58. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Difelikefalin. CTD Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy"*. 2020.

59. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report for the Double-Blind Phase CR845-CLIN3103. 14. Tables, figures and graphs referred to but not included in the text"*. 2020.

60. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). The DOPPS Practice Monitor 2016 [Available from: https://www.dopps.org/DPM-HD/Germany/].

61. Fazzini F, Lamina C, Raschenberger J, Schultheiss UT, Kotsis F, Schonherr S, et al. *"Results from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study support association of relative telomere length with mortality in a large cohort of patients with moderate chronic kidney disease"*. Kidney Int. 2020;98 (2):488-497.

62. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report for the Double-Blind Phase CR845-CLIN3102. 14. Tables, figures and graphs referred to but not included in the text"*. 2020.

63. ClinicalTrials.gov. *"NCT03281538 - Extension Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus"*. 2022.

64. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). *"Extension Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus"*. 2022.

65. ClinicalTrials.gov. *"NCT04711603 - A Phase III Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus"*. 2022.

66. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). *"NCT04711603 - A Phase III Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus"*. 2022.

67. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report CR845-CLIN3101. An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus"*. 2020.

68. 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.

69. 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.

70. Cara Therapeutics Inc. *"Protocol and Protocol Amendments. CR845-CLIN3101. An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus (Version 1.0, 1.1, 1.2)"*. 2019.

71. Cara Therapeutics Inc. *"Statistical Analysis Plan. Period: Open-Label 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 (Final 1.0)"*. 2020.

72. Cara Therapeutics Inc. *"Statistical Analysis Plan. Period: Open Label 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 (Version 1.0)"*. 2020.

73. Cara Therapeutics Inc. *"Statistical Analysis Plan. CR845-CLIN3101. An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus (Version 1.0, 1.1)"*. 2020.

74. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report for the Open-Label Extension Phase CR845-CLIN3102. 14. Tables, figures and graphs referred to but not included in the text"*. 2020.

75. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report for the Open-Label Extension Phase CR845-CLIN3103. 14. Tables, figures and graphs referred to but not included in the text"*. 2020.

76. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin. Gepoolte Analyse der Studien KALM-1 (OL) und KALM-2 (OL)"*. 2022.

77. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin. Studie KALM-1 (OL)"*. 2022.

78. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin. Studie KALM-2 (OL)"*. 2022.

79. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Statistische Nachberechnungen zu Difelikefalin. Studie CLIN3101"*. 2022.

80. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, et al. *"Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment"*. Acta Derm Venereol. 2017;97 (6):759-760.

81. Cara Therapeutics Inc. *"Clinical Study Report CR845-CLIN3105. An Open-Label, Multicenter, Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus"*. 2020.

82. Weiner DE, Verbloet MG, Walpen S, Schaufler T, Munera C, Menzaghi F, et al. *"Safety and Effectiveness of Difelikefalin in Patients With Moderate-to-Severe Pruritus Undergoing Hemodialysis: An Open-Label, Multicenter Study"*. Kidney Medicine. 2022;https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100542.

83. Swinburn P, Lloyd A, Boye KS, Edson-Heredia E, Bowman L, Janssen B. *"Development of a disease-specific version of the EQ-5D-5L for use in patients suffering from psoriasis: lessons learned from a feasibility study in the UK"*. Value Health. 2013;16 (8):1156-1162.

84. Cara Therapeutics Inc. *"Statistical Analysis Plan. CR845-CLIN3105. An Open-Label, Multicenter, Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With moderate-to-severe Pruritus (Version 1.0, 1.1)"*. 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) June 2022
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.07.2022
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Difelikefalin.mp.	32
2	Korsuva.mp.	0
3	Kapruivia.mp.	0
4	DFK.ti,ab.	17
5	(CR-845 or CR 845 or CR845).mp.	34
6	(FE-202845 or FE 202845 or FE202845).mp.	0
7	(MR-13a9 or MR 13a9 or MR13a9).mp.	3
8	CID 24794466".af.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	60
10	remove duplicates from 9	**28**[a]

a: CCTR-Einträge ohne Duplikate aus MEDLINE und EMBASE.

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.07.2021
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Difelikefalin.mp.	28
2	Korsuva.mp.	3
3	Kapruvia.mp.	0
4	DFK.ti,ab.	26
5	(CR845 or CR 845 or CR-845).mp.	8
6	(FE-202845 or FE202845 or FE 202845).mp.	0
7	(MR-13a9 oder MR 13a9 or MR13a9).mp.	0
8	CID 24794466.af.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	57
10	limit 9 to (english or german)	47
11	remove duplicates from 10	**43**[a]

a: MEDLINE-Einträge ohne Duplikate.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.07.2022
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp difelikefalin/	102
2	Difelikefalin.mp.	112
3	Korsuva.mp.	7
4	Kapruvia.mp.	0
5	DFK.ti,ab.	46
6	(CR-845 or CR 845 or CR845).mp.	62
7	(FE-202845 or FE 202845 or FE202845).mp.	2
8	(MR-13a9 or MR 13a9 or MR13a9).mp.	0
9	CID 24794466.af.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	160
11	10 not Medline.cr.	148
12	limit 11 to (english or german)	138
13	remove duplicates from 12	**109**[a]

a: EMBASE-Einträge ohne Duplikate aus CCTR und MEDLINE.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) June 2022
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.07.2022
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Difelikefalin.mp.	32
2	Korsuva.mp.	0
3	Kapruivia.mp.	0
4	DFK.ti,ab.	17
5	(CR-845 or CR 845 or CR845).mp.	34
6	(FE-202845 or FE 202845 or FE202845).mp.	0
7	(MR-13a9 or MR 13a9 or MR13a9).mp.	3
8	CID 24794466".af.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	60
10	remove duplicates from 9	**28**[a]

a: CCTR-Einträge ohne Duplikate aus MEDLINE und EMBASE.

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.07.2022
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Difelikefalin.mp.	28
2	Korsuva.mp.	3
3	Kapruvia.mp.	0
4	DFK.ti,ab.	26
5	(CR845 or CR 845 or CR-845).mp.	8
6	(FE-202845 or FE202845 or FE 202845).mp.	0
7	(MR-13a9 oder MR 13a9 or MR13a9).mp.	0
8	CID 24794466.af.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	57
10	limit 9 to (english or german)	47
11	remove duplicates from 10	**43**[a]

a: MEDLINE-Einträge ohne Duplikate.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	06.07.2022
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp difelikefalin/	102
2	Difelikefalin.mp.	112
3	Korsuva.mp.	7
4	Kapruvia.mp.	0
5	DFK.ti,ab.	46
6	(CR-845 or CR 845 or CR845).mp.	62
7	(FE-202845 or FE 202845 or FE202845).mp.	2
8	(MR-13a9 or MR 13a9 or MR13a9).mp.	0
9	CID 24794466.af.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	160
11	10 not Medline.cr.	148
12	limit 11 to (english or german)	138
13	remove duplicates from 12	**109**[a]

a: EMBASE-Einträge ohne Duplikate aus CCTR und MEDLINE.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	DIFELIKEFALIN OR KORSUVA OR KAPRUVIA OR DFK OR CR-845 OR (CR 845) OR (CR AND 845) OR CR845 OR FE-202845 OR (FE 202845) OR (FE AND 202845) OR FE202845 OR MR-13a9 OR (MR 13a9) OR (MR AND 13a9) OR MR13a9 OR (CID 24794466)
Treffer	**28**

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	DIFELIKEFALIN OR KORSUVA OR KAPRUVIA OR DFK OR CR-845 OR (CR 845) OR (CR AND 845) OR CR845 OR FE-202845 OR (FE 202845) OR (FE AND 202845) OR FE202845 OR MR-13a9 OR (MR 13a9) OR (MR AND 13a9) OR MR13a9 OR (CID 24794466)
Treffer	**22**

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal*, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	DIFELIKEFALIN OR KORSUVA OR KAPRUVIA OR DFK OR CR-845 OR (CR 845) OR (CR AND 845) OR CR845 OR FE-202845 OR (FE 202845) OR (FE AND 202845) OR FE202845 OR MR-13a9 OR (MR 13a9) OR (MR AND 13a9) OR MR13a9 OR (CID 24794466)
Treffer	**29**

Studienregister	*Arzneimittel-Informationssystem AMIce*
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname
Suchstrategie I	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**2**
Eingabeoberfläche	Stoffname
Suchstrategie II	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**2**
Gesamttreffer[a]	**2**
a: ohne Duplikate	

Studienregister	*Clinical Data* Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Product name
Suchstrategie I	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**0**
Eingabeoberfläche	Active substance name/INN
Suchstrategie II	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**15**
Gesamttreffer[a]	**15**
a: ohne Duplikate	

Studienregister	*Internetseite des G-BA*
Internetadresse	https://www.g-ba.de
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**2**
a: ohne Duplikate	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	DIFELIKEFALIN OR KORSUVA OR KAPRUVIA OR DFK OR CR-845 OR (CR 845) OR (CR AND 845) OR CR845 OR FE-202845 OR (FE 202845) OR (FE AND 202845) OR FE202845 OR MR-13a9 OR (MR 13a9) OR (MR AND 13a9) OR MR13a9 OR (CID 24794466)
Treffer	**28**

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	DIFELIKEFALIN OR KORSUVA OR KAPRUVIA OR DFK OR CR-845 OR (CR 845) OR (CR AND 845) OR CR845 OR FE-202845 OR (FE 202845) OR (FE AND 202845) OR FE202845 OR MR-13a9 OR (MR 13a9) OR (MR AND 13a9) OR MR13a9 OR (CID 24794466)
Treffer	**22**

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal*, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	DIFELIKEFALIN OR KORSUVA OR KAPRUVIA OR DFK OR CR-845 OR (CR 845) OR (CR AND 845) OR CR845 OR FE-202845 OR (FE 202845) OR (FE AND 202845) OR FE202845 OR MR-13a9 OR (MR 13a9) OR (MR AND 13a9) OR MR13a9 OR (CID 24794466)
Treffer	**29**

Studienregister	*Arzneimittel-Informationssystem AMIce*
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname
Suchstrategie I	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**2**
Eingabeoberfläche	Stoffname
Suchstrategie II	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**2**
Gesamttreffer[a]	**2**
a: ohne Duplikate	

Studienregister	*Clinical Data* Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Product name
Suchstrategie I	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**0**
Eingabeoberfläche	Active substance name/INN
Suchstrategie II	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**15**
Gesamttreffer[a]	**15**
a: ohne Duplikate	

Studienregister	*Internetseite des G-BA*
Internetadresse	https://www.g-ba.de
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie	Difelikefalin OR Kapruvia OR Korsuva OR DFK OR CR845 OR CR 845 OR CR-845 OR FE-202845 OR FE202845 OR FE 202845 OR MR13a9 OR MR 13a9 OR 24794466
Treffer[a]	**2**
a: ohne Duplikate	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Avram MJ, Kharasch ED, Kheterpal S, Rathmell JP, Sessler DI, Journal-related Activities and Other Special Activities at the 2017 American Society of Anesthesiologists Meeting. Anesthesiology. 2017; 127(4):601-608.	Publikationstyp
2	Bailey A.M.J., Li H.O.-Y., Burns K., Cheng W., Collister D., Westby E.P., Purdy K.S., Walsh M., Tennankore K.K., Targeting the opioid pathway for the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Dermatology. 2022	Publikationstyp
3	Brennan F, Davidson S, Brown M, Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. N Engl J Med. 2020; 382(21):2064.	Publikationstyp
4	Bruhn C., Difelikefalin works better than placebo for chronic pruritus in hemodialysis patients. Krankenhauspharmazie. 2020; 41(4), 162	Publikationstyp
5	Csiky B., Walpen S., Schaufler T., Morin I., Wen W., Menzaghi F., TIME TO IMPROVEMENT OF ITCH INTENSITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS TREATED WITH DIFELIKEFALIN. Nephrology Dialysis Transplantation. 2022; 37(SUPPL 3)	Publikationstyp
6	Fishbane S., Wen W., Munera C., Menzaghi F., McCafferty K., 87 LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF DIFELIKEFALIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS: ANALYSIS FROM KALM-1 AND KALM-2. American Journal of Kidney Diseases. 2021; 77(4), 593	Publikationstyp
7	Fowler E, Yosipovitch G, Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 123(2):158-165.	Publikationstyp
8	Lagacé F, Jfri A, Litvinov IV, Netchiporouk E, Newer and Safer Kappa-Opioid Agonist for Your Patients With Uremic Pruritus. J Cutan Med Surg. 2020; 24(5):525-526.	Publikationstyp
9	Marbury T., A double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and pharmacokinetics of intravenous CR845 in hemodialysis patients, and its safety and efficacy in hemodialysis patients with uremic pruritus. 2014	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
10	Mccafferty K., Walpen S., Schaufler T., Morin I., Menzaghi F., Wen W., Fishbane S., RELATIONSHIP BETWEEN ITCH INTENSITY AND PATIENT-REPORTED DISEASE IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS TREATED WITH DIFELIKEFALIN. Nephrology Dialysis Transplantation. 2022; 37(SUPPL 3)	Publikationstyp
11	Nair D, Finkelstein FO, Pruritus as a Patient-Reported Primary Trial End Point in Hemodialysis: Evaluation and Implications. Am J Kidney Dis. 2020; 76(1):148-151.	Publikationstyp
12	Schaufler T, Munera C, Menzaghi F, PUK28 EMULATING EQ-5D DATA FROM AVAILABLE PROS TO OPTIMIZE CLINICAL TRIAL PLANNING IN CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS. Value in Health. 2019; 22: 918.	Publikationstyp
13	Schaufler T, Munera C, Menzaghi F, PUK31 ESTIMATING THE IMPACT OF TREATING CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS ON QUALITY OF LIFE IN THE ABSENCE OF DIRECT UTILITY MEASURES. Value in Health. 2019; 22: 919.	Publikationstyp
14	Steele DJR, Difelikefalin for the Treatment of Uremic Pruritus. N Engl J Med. 2020;382(3):289-290.	Publikationstyp
15	Topf J., Wen W., Munera C., Menzaghi F., Schomig M., 290 EFFICACY OF DIFELIKEFALIN IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS: POOLED SUBGROUP ANALYSIS OF KALM-1 AND KALM-2. American Journal of Kidney Diseases. 2021; 77(4), 658	Publikationstyp
16	Vernon M, Ständer S, Munera C, Spencer RH, Menzaghi F, Clinically meaningful change in itch intensity scores: An evaluation in patients with chronic kidney disease-associated pruritus. J Am Acad Dermatol. 2021; 84(4):1132-1134.	Studiendauer
17	Wetmore JB, Pruritus: A Vexing Problem With a Promising New Therapy. Kidney Int Rep. 2020; 18(5):577-579.	Publikationstyp
18	Wooldridge TD, Mccafferty K, Schoemig M, Szabolcs B, Zwiech R, Wen W, Munera C, Menzaghi F, Efficacy and Safety of Difelikefalin for Moderate-to-Severe CKD-Associated Pruritus: A Global Phase 3 Study in Hemodialysis Patients (KALM-2). J Am Soc Nephrol. 2020; 31:22.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Avram MJ, Kharasch ED, Kheterpal S, Rathmell JP, Sessler DI, Journal-related Activities and Other Special Activities at the 2017 American Society of Anesthesiologists Meeting. Anesthesiology. 2017; 127(4):601-608.	Publikationstyp
2	Bailey A.M.J., Li H.O.-Y., Burns K., Cheng W., Collister D., Westby E.P., Purdy K.S., Walsh M., Tennankore K.K., Targeting the opioid pathway for the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Dermatology. 2022	Publikationstyp
3	Brennan F, Davidson S, Brown M, Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. N Engl J Med. 2020; 382(21):2064.	Publikationstyp
4	Bruhn C., Difelikefalin works better than placebo for chronic pruritus in hemodialysis patients. Krankenhauspharmazie. 2020; 41(4), 162	Publikationstyp
5	Csiky B., Walpen S., Schaufler T., Morin I., Wen W., Menzaghi F., TIME TO IMPROVEMENT OF ITCH INTENSITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS TREATED WITH DIFELIKEFALIN. Nephrology Dialysis Transplantation. 2022; 37(SUPPL 3)	Publikationstyp
6	Fishbane S., Wen W., Munera C., Menzaghi F., McCafferty K., 87 LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF DIFELIKEFALIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS: ANALYSIS FROM KALM-1 AND KALM-2. American Journal of Kidney Diseases. 2021; 77(4), 593	Publikationstyp
7	Fishbane, Steven, Jamal, Aamir, Munera, Catherine, Wen, Warren, Menzaghi, Frederique, KALM-1 Trial Investigators, A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. The New England journal of medicine. 2020; 382(3), 222	Studientyp / Studiendauer
8	Fowler E, Yosipovitch G, Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 123(2):158-165.	Publikationstyp
9	Lagacé F, Jfri A, Litvinov IV, Netchiporouk E, Newer and Safer Kappa-Opioid Agonist for Your Patients With Uremic Pruritus. J Cutan Med Surg. 2020; 24(5):525-526.	Publikationstyp
10	Mccafferty K., Walpen S., Schaufler T., Morin I., Menzaghi F., Wen W., Fishbane S., RELATIONSHIP BETWEEN ITCH INTENSITY AND PATIENT-REPORTED DISEASE IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS TREATED WITH DIFELIKEFALIN. Nephrology Dialysis Transplantation. 2022; 37(SUPPL 3)	Publikationstyp
11	Nair D, Finkelstein FO, Pruritus as a Patient-Reported Primary Trial End Point in Hemodialysis: Evaluation and Implications. Am J Kidney Dis. 2020; 76(1):148-151.	Publikationstyp
12	Steele DJR, Difelikefalin for the Treatment of Uremic Pruritus. N Engl J Med. 2020;382(3):289-290.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
13	Topf J., Wen W., Munera C., Menzaghi F., Schomig M., 290 EFFICACY OF DIFELIKEFALIN IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CHRONIC KIDNEY DISEASE-ASSOCIATED PRURITUS: POOLED SUBGROUP ANALYSIS OF KALM-1 AND KALM-2. American Journal of Kidney Diseases. 2021; 77(4), 658	Publikationstyp
14	Vernon M, Ständer S, Munera C, Spencer RH, Menzaghi F, Clinically meaningful change in itch intensity scores: An evaluation in patients with chronic kidney disease-associated pruritus. J Am Acad Dermatol. 2021; 84(4):1132-1134.	Studiendauer
15	Weiner D, Menzaghi F, Wen W, Qian J, Munera C, Bhaduri S. "An open-label, multicenter study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous difelikefalin in patients with moderate-to-severe CKD-associated pruritus undergoing hemodialysis". Nephrology Dialysis Transplantation. 2021;36 (SUPPL 1).	Publikationstyp
16	Wetmore JB, Pruritus: A Vexing Problem With a Promising New Therapy. Kidney Int Rep. 2020; 18(5):577-579.	Publikationstyp
17	Wooldridge TD, Mccafferty K, Schoemig M, Szabolcs B, Zwiech R, Wen W, Munera C, Menzaghi F, Efficacy and Safety of Difelikefalin for Moderate-to-Severe CKD-Associated Pruritus: A Global Phase 3 Study in Hemodialysis Patients (KALM-2). J Am Soc Nephrol. 2020; 31:22.	Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT01789476	Cara Therapeutics Inc. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Analgesic Effect of IV CR845 For Pain Following Bunionectomy Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789476	Population
2	NCT02944448	Cara Therapeutics Inc. 2020 Okt 20. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Pain Relief and Safety of Orally Administered CR845 in Patients With Osteoarthritis of Hip or Knee. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944448	Population
3	NCT02542384	Cara Therapeutics Inc. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Overall Pain Relief and Safety of Intravenous (IV) CR845 in Patients Undergoing Abdominal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542384	Population
4	NCT02524197	Cara Therapeutics Inc. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Effectiveness of Orally Administered CR845 in Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524197	Population
5	NCT03617536	Cara Therapeutics Inc. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617536	Intervention
6	NCT05342623	Cara Therapeutics Inc. 2022 Apr 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Difelikefalin in Advanced Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus and Not on Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05342623	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT05356403	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 2. ClinicalTrials.gov: CR845-310302: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Difelikefalin in Advanced Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus and Not on Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05356403	Population
8	NCT03998163	Cara Therapeutics Inc. 2021 Okt 15. ClinicalTrials.gov: CR845-CLIN3105: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998163	Studientyp
9	NCT03281538	Cara Therapeutics Inc. 2021 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Extension Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281538	Studientyp
10	NCT05031546	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Intermediate-Size Patient Population Expanded Access Program for Intravenous Difelikefalin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05031546	Studientyp
11	NCT02229929	Cara Therapeutics Inc. 2016 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of IV CR845 in Hemodialysis Patients, and Its Efficacy in Patients With Uremic Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229929	Studiendauer
12	NCT00877799	Cara Therapeutics I. 2015 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Analgesic Effect of Intravenous Administration of Kappa Agonist CR845 After Hysterectomy Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877799	Population
13	NCT01361568	Cara Therapeutics Inc. 2014 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Analgesic Effect of IV Administration of Kappa Agonist CR845 For Hysterectomy Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361568	Population
14	NCT02858726	Cara Therapeutics Inc. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858726	Studiendauer
15	NCT04018027	Cara Therapeutics Inc. 2022 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin (CR845) for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Atopic Dermatitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018027	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
16	NCT04706975	Cara Therapeutics Inc. 2021 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin (CR845) for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Notalgia Paresthetica (KOMFORT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706975	Population
17	NCT05387707	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin as Adjunct Therapy to a Topical Corticosteroid for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Atopic Dermatitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05387707	Population
18	NCT03947970	Cara Therapeutics Inc. 2019 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Metabolism of [14C] CR845 (Difelikefalin) in Patients With End Stage Renal Disease on Hemodialysis and in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947970	Population
19	NCT03995212	Cara Therapeutics Inc. 2022 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral CR845 (Difelikefalin) in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995212	Population
20	NCT04019574	Cara Therapeutics Inc. 2020 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Effects of Single Intravenous Doses of Difelikefalin (CR845) on the QTc Interval in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019574	Population
21	NCT01236144	Cardiff University Leukaemia & Lymphoma Research Group Experimental Cancer Medicine Centres. 2014 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Trial to Establish the Feasibility of Combining Either the Tyrosine Kinase Inhibitor AC220,CXCR4 Inhibitor Plerixafor or HSP90 Inhibitor Ganetespib With Chemotherapy in Older Patients With Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236144	Population
22	NCT03911882	Celergan SA. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Tolerability of CELERGEN in Fibromyalgia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911882	Population
23	NCT04711603	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: A Phase III Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04711603	Studiendauer
24	NCT03802617	Kissei Pharmaceutical Co. LMP. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802617	Studiendauer

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	NCT03258593	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Durvalumab and Vicineum in Subjects With High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Previously Treated With Bacillus Calmette-Guerin (BCG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258593	Population
26	NCT04145180	Universidad de Granada. 2020 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of a Physical Recovery Program for Head and Neck Cancer Patients (3C-CUIDATE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145180	Population
EU Clinical Trials Register			
27	2018-004572-35	Cara Therapeutics Inc. 2019 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004572-35	Studientyp
28	2012-002992-33	Eisai Limited. 2013 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33	Population
29	2008-001159-23	Eisai Limited. 2008 Dez 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind extension study to assess long-term safety and to explore long-term efficacy of zonisamide as monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001159-23	Population
30	2006-000156-40	Eisai Limited. 2007 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multi-centre, double-blind study, to compare the efficacy and safety of zonisamide and carbamazepine as monotherapy, in newly diagnosed partial epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000156-40	Population
31	2011-001959-37	Eisai Limited. 2011 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multicenter, Phase 1/2 Study of Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor E7449 as Single Agent in Subjects with Advanced Solid Tumours or with B-cell Malignancies in Combination with Temozolomide(TMZ) or with Carboplatin and Paclitaxel in Subjects with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001959-37	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	2007-005933-12	Eisai Limited. 2009 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12	Population
33	2010-024483-17	Eisai Ltd. 2011 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024483-17	Population
34	2011-000724-15	Eisai Ltd. 2011 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Treatment of Physician's Choice in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000724-15	Population
35	2010-019526-14	Eisai Ltd. 2010 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019526-14	Population
36	2010-019484-10	Eisai Ltd. 2011 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10	Population
37	2017-000300-26	Eisai Ltd.. 2017 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38	2014-005199-27	Eisai Ltd.. 2016 Apr 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24-mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27	Population
39	2015-004347-39	Eisai Ltd.. 2016 Okt 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Lemborexant in Subjects 55 Years and Older with Insomnia Disorder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004347-39	Population
40	2009-016858-41	Eisai Ltd.. 2010 Okt 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016858-41	Population
41	2014-003812-36	Morphotek Inc. 2015 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Farletuzumab (MORAb 003) in Combination with Carboplatin plus Paclitaxel or Carboplatin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Subjects with Low CA125 Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003812-36	Population
42	2014-000933-21	Pfizer Inc. 2015 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, RANDOMIZED, CONTROLLED, OBSERVER-BLINDED STUDY TO DESCRIBE THE IMMUNOGENICITY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF NEISSERIA MENINGITIDIS SEROGROUP B BIVALENT RECOMBINANT LIPOPROTEIN 2086 VACCINE (BIVALENT rLP2086) IN HEALTHY SUBJECTS AGED ≥24 MONTHS TO <10 YEARS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000933-21	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
43	2011-004400-38	Pfizer Inc. 2015 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Controlled, Observer-blinded Study, Conducted to Describe the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Neisseria Meningitidis Serogroup B Bivalent Recombinant Lipoprotein 2086 Vaccine (Bivalent rLP2086) when Administered to Healthy Toddlers Aged 12 to <18 Months or 18 to <24 Months, and the Safety and Immunogenicity of a Booster Dose of bivalent rLP2086. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004400-38	Population
44	2012-001067-79	Psioxus Therapeutics Ltd.. 2012 Aug 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I / II Dose Escalation and Randomised Controlled Trial of ColoAd1 Administered by Sub-acute Fractionated Intravenous Injection to Patients with Metastatic Colorectal Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001067-79	Population
45	2017-001940-37	sanofi-aventis recherche & développement. 2017 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis®) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients With Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With 1 to 3 Prior Lines. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001940-37	Population
46	2017-000690-36	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT. 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamics Evaluation of SAR439859, Administered Orally as Monotherapy, then in Combination with Palbociclib in ostmenopausal Women with Estrogen Receptor-positive Advanced Breast Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000690-36	Population
47	2021-000894-94	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.. 2021 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous Difelikefalin in Adolescents Aged 12 to 17 Years on Haemodialysis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000894-94	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
48	NCT01789476	Cara Therapeutics Inc. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase 2 Study to Evaluate Analgesic Effect of IV CR845 For Pain Following Bunionectomy Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789476	Population
49	NCT02944448	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Evaluating Pain Relief and Safety of Orally Administered CR845 in Patients With Osteoarthritis of Hip or Knee. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944448	Population
50	NCT02542384	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Overall Pain Relief and Safety of Intravenous (IV) CR845 in Patients Undergoing Abdominal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542384	Population
51	NCT02524197	Cara Therapeutics Inc. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Effectiveness of Orally Administered CR845 in Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02524197	Population
52	EUCTR2018-004572-35-HU	Cara Therapeutics Inc. 2020 Apr 14. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004572-35-HU	Studientyp
53	EUCTR2018-004572-35-CZ	Cara Therapeutics Inc. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004572-35-CZ	Studientyp
54	NCT03617536	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617536	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
55	NCT05342623	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Difelikefalin in Advanced Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus and Not on Dialysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05342623	Population
56	NCT05356403	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: CR845-310302: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Difelikefalin in Advanced Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus and Not on Dialysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05356403	Population
57	NCT03998163	Cara Therapeutics Inc. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: CR845-CLIN3105: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03998163	Studientyp
58	NCT03281538	Cara Therapeutics Inc. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Extension Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281538	Studientyp
59	NCT05031546	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: Intermediate-Size Patient Population Expanded Access Program for Intravenous Difelikefalin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05031546	Studientyp
60	NCT02229929	Cara Therapeutics Inc. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: Safety and Pharmacokinetics of IV CR845 in Hemodialysis Patients, and Its Efficacy in Patients With Uremic Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229929	Studiendauer
61	NCT00877799	Cara Therapeutics Inc. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate Analgesic Effect of Intravenous Administration of Kappa Agonist CR845 After Hysterectomy Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00877799	Population
62	NCT01361568	Cara Therapeutics Inc. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate Analgesic Effect of IV Administration of Kappa Agonist CR845 For Hysterectomy Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01361568	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT02858726	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858726	Studiendauer
64	NCT04018027	Cara Therapeutics Inc. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin (CR845) for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Atopic Dermatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04018027	Population
65	NCT04706975	Cara Therapeutics Inc. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin (CR845) for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Notalgia Paresthetica (KOMFORT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04706975	Population
66	NCT05387707	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin as Adjunct Therapy to a Topical Corticosteroid for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Atopic Dermatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05387707	Population
67	NCT03947970	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Metabolism of [14C] CR845 (Difelikefalin) in Patients With End Stage Renal Disease on Hemodialysis and in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03947970	Population
68	NCT03995212	Cara Therapeutics Inc. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral CR845 (Difelikefalin) in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03995212	Population
69	NCT04019574	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Investigate the Effects of Single Intravenous Doses of Difelikefalin (CR845) on the QTc Interval in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04019574	Population
70	NCT03802617	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: A Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03802617	Studiendauer

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
71	NCT04711603	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A Phase III Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04711603	Studiendauer
72	JPRN-JapicCTI-163265	Maruishi Pharmaceutical Co. Ltd. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 Study of MR13A9. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163265	Studiendauer
73	EUCTR2021-000894-94-IT	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd. 2021 Okt 26. WHO ICTRP: Single dose study to evaluate how intravenous administered difelikefalin is absorbed by and cleared from Adolescents on Haemodialysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000894-94-IT	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV: Last Update Posted* *EU Clinical Trials Register: Start Date* *International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on*			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT01789476	Cara Therapeutics Inc. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Analgesic Effect of IV CR845 For Pain Following Bunionectomy Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789476	Population
2	NCT02944448	Cara Therapeutics Inc. 2020 Okt 20. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Pain Relief and Safety of Orally Administered CR845 in Patients With Osteoarthritis of Hip or Knee. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944448	Population
3	NCT02542384	Cara Therapeutics Inc. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Overall Pain Relief and Safety of Intravenous (IV) CR845 in Patients Undergoing Abdominal Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542384	Population
4	NCT02524197	Cara Therapeutics Inc. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Effectiveness of Orally Administered CR845 in Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524197	Population
5	NCT03617536	Cara Therapeutics Inc. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617536	Intervention
6	NCT05342623	Cara Therapeutics Inc. 2022 Apr 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Difelikefalin in Advanced Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus and Not on Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05342623	Population
7	NCT05356403	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 2. ClinicalTrials.gov: CR845-310302: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Difelikefalin in Advanced Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus and Not on Dialysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05356403	Population
8	NCT03998163	Cara Therapeutics Inc. 2021 Okt 15. ClinicalTrials.gov: CR845-CLIN3105: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03998163	Studiendauer
9	NCT05031546	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Intermediate-Size Patient Population Expanded Access Program for Intravenous Difelikefalin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05031546	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	NCT02229929	Cara Therapeutics Inc. 2016 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of IV CR845 in Hemodialysis Patients, and Its Efficacy in Patients With Uremic Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229929	Studiendauer
11	NCT00877799	Cara Therapeutics Inc. 2015 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Analgesic Effect of Intravenous Administration of Kappa Agonist CR845 After Hysterectomy Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877799	Population
12	NCT01361568	Cara Therapeutics Inc. 2014 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Analgesic Effect of IV Administration of Kappa Agonist CR845 For Hysterectomy Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361568	Population
13	NCT02858726	Cara Therapeutics Inc. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858726	Studiendauer
14	NCT04018027	Cara Therapeutics Inc. 2022 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin (CR845) for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Atopic Dermatitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018027	Population
15	NCT04706975	Cara Therapeutics Inc. 2021 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin (CR845) for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Notalgia Paresthetica (KOMFORT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706975	Population
16	NCT05387707	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin as Adjunct Therapy to a Topical Corticosteroid for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Atopic Dermatitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05387707	Population
17	NCT03947970	Cara Therapeutics Inc. 2019 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Metabolism of [14C] CR845 (Difelikefalin) in Patients With End Stage Renal Disease on Hemodialysis and in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947970	Population
18	NCT03995212	Cara Therapeutics Inc. 2022 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral CR845 (Difelikefalin) in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Moderate-to-Severe Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03995212	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT04019574	Cara Therapeutics Inc. 2020 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Effects of Single Intravenous Doses of Difelikefalin (CR845) on the QTc Interval in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019574	Population
20	NCT01236144	Cardiff University Leukaemia & Lymphoma Research Group Experimental Cancer Medicine Centres. 2014 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Trial to Establish the Feasibility of Combining Either the Tyrosine Kinase Inhibitor AC220,CXCR4 Inhibitor Plerixafor or HSP90 Inhibitor Ganetespib With Chemotherapy in Older Patients With Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236144	Population
21	NCT03911882	Celergan SA. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Tolerability of CELERGEN in Fibromyalgia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911882	Population
22	NCT04711603	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: A Phase III Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04711603	Studientyp
23	NCT03802617	Kissei Pharmaceutical Co. LMP. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802617	Studiendauer
24	NCT03258593	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Durvalumab and Vicineum in Subjects With High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Previously Treated With Bacillus Calmette-Guerin (BCG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03258593	Population
25	NCT04145180	Universidad de Granada. 2020 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Effectiveness of a Physical Recovery Program for Head and Neck Cancer Patients (3C-CUIDATE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145180	Population
EU Clinical Trials Register			
26	2018-004572-35	Cara Therapeutics Inc. 2019 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004572-35	Studiendauer

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	2012-002992-33	Eisai Limited. 2013 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080) Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002992-33	Population
28	2008-001159-23	Eisai Limited. 2008 Dez 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind extension study to assess long-term safety and to explore long-term efficacy of zonisamide as monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001159-23	Population
29	2006-000156-40	Eisai Limited. 2007 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multi-centre, double-blind study, to compare the efficacy and safety of zonisamide and carbamazepine as monotherapy, in newly diagnosed partial epilepsy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000156-40	Population
30	2011-001959-37	Eisai Limited. 2011 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multicenter, Phase 1/2 Study of Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor E7449 as Single Agent in Subjects with Advanced Solid Tumours or with B-cell Malignancies and in Combination with Temozolomide(TMZ) or with Carboplatin and Paclitaxel in Subjects with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001959-37	Population
31	2007-005933-12	Eisai Limited. 2009 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005933-12	Population
32	2010-024483-17	Eisai Ltd. 2011 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024483-17	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	2011-000724-15	Eisai Ltd. 2011 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Treatment of Physician's Choice in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000724-15	Population
34	2010-019526-14	Eisai Ltd. 2010 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019526-14	Population
35	2010-019484-10	Eisai Ltd. 2011 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019484-10	Population
36	2017-000300-26	Eisai Ltd.. 2017 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Population
37	2014-005199-27	Eisai Ltd.. 2016 Apr 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24-mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27	Population
38	2015-004347-39	Eisai Ltd.. 2016 Okt 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Lemborexant in Subjects 55 Years and Older with Insomnia Disorder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004347-39	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
39	2009-016858-41	Eisai Ltd.. 2010 Okt 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of E7080 in Subjects with Advanced Endometrial Cancer and Disease Progression Following First-Line Chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016858-41	Population
40	2014-003812-36	Morphotek Inc. 2015 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Farletuzumab (MORAb 003) in Combination with Carboplatin plus Paclitaxel or Carboplatin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Subjects with Low CA125 Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003812-36	Population
41	2014-000933-21	Pfizer Inc. 2015 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, RANDOMIZED, CONTROLLED, OBSERVER-BLINDED STUDY TO DESCRIBE THE IMMUNOGENICITY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF NEISSERIA MENINGITIDIS SEROGROUP B BIVALENT RECOMBINANT LIPOPROTEIN 2086 VACCINE (BIVALENT rLP2086) IN HEALTHY SUBJECTS AGED ≥24 MONTHS TO <10 YEARS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000933-21	Population
42	2011-004400-38	Pfizer Inc. 2015 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Controlled, Observer-blinded Study, Conducted to Describe the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Neisseria Meningitidis Serogroup B Bivalent Recombinant Lipoprotein 2086 Vaccine (Bivalent rLP2086) when Administered to Healthy Toddlers Aged 12 to <18 Months or 18 to <24 Months, and the Safety and Immunogenicity of a Booster Dose of bivalent rLP2086. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004400-38	Population
43	2012-001067-79	Psioxus Therapeutics Ltd.. 2012 Aug 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I / II Dose Escalation and Randomised Controlled Trial of ColoAd1 Administered by Sub-acute Fractionated Intravenous Injection to Patients with Metastatic Colorectal Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001067-79	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	2017-001940-37	sanofi-aventis recherche & développement. 2017 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis®) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients with Dexamethasone In Patients With Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With 1 to 3 Prior Lines. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001940-37	Population
45	2017-000690-36	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT. 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study for the Safety, Efficacy, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamics Evaluation of SAR439859, Administered Orally as Monotherapy, then in Combination with Palbociclib in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-positive Advanced Breast Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000690-36	Population
46	2021-000894-94	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.. 2021 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics of a Single Dose of Intravenous Difelikefalin in Adolescents Aged 12 to 17 Years on Haemodialysis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000894-94	Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
47	NCT01789476	Cara Therapeutics Inc. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase 2 Study to Evaluate Analgesic Effect of IV CR845 For Pain Following Bunionectomy Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789476	Population
48	NCT02944448	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Evaluating Pain Relief and Safety of Orally Administered CR845 in Patients With Osteoarthritis of Hip or Knee. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944448	Population
49	NCT02542384	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Overall Pain Relief and Safety of Intravenous (IV) CR845 in Patients Undergoing Abdominal Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542384	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT02524197	Cara Therapeutics Inc. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Effectiveness of Orally Administered CR845 in Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02524197	Population
51	EUCTR2018-004572-35-HU	Cara Therapeutics Inc. 2020 Apr 14. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004572-35-HU	Studiendauer
52	EUCTR2018-004572-35-CZ	Cara Therapeutics Inc. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004572-35-CZ	Studiendauer
53	NCT03617536	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617536	Intervention
54	NCT05342623	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Difelikefalin in Advanced Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus and Not on Dialysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05342623	Population
55	NCT05356403	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: CR845-310302: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Difelikefalin in Advanced Chronic Kidney Disease Patients With Moderate-to-Severe Pruritus and Not on Dialysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05356403	Population
56	NCT03998163	Cara Therapeutics Inc. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: CR845-CLIN3105: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03998163	Studiendauer

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	NCT05031546	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: Intermediate-Size Patient Population Expanded Access Program for Intravenous Difelikefalin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05031546	Studientyp
58	NCT02229929	Cara Therapeutics Inc. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: Safety and Pharmacokinetics of IV CR845 in Hemodialysis Patients, and Its Efficacy in Patients With Uremic Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229929	Studiendauer
59	NCT00877799	Cara Therapeutics Inc. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate Analgesic Effect of Intravenous Administration of Kappa Agonist CR845 After Hysterectomy Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00877799	Population
60	NCT01361568	Cara Therapeutics Inc. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate Analgesic Effect of IV Administration of Kappa Agonist CR845 For Hysterectomy Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01361568	Population
61	NCT02858726	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858726	Studiendauer
62	NCT04018027	Cara Therapeutics Inc. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin (CR845) for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Atopic Dermatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04018027	Population
63	NCT04706975	Cara Therapeutics Inc. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin (CR845) for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Notalgia Paresthetica (KOMFORT). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04706975	Population
64	NCT05387707	Cara Therapeutics Inc. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Difelikefalin as Adjunct Therapy to a Topical Corticosteroid for Moderate to Severe Pruritus in Subjects With Atopic Dermatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05387707	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
65	NCT03947970	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Metabolism of [14C] CR845 (Difelikefalin) in Patients With End Stage Renal Disease on Hemodialysis and in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03947970	Population
66	NCT03995212	Cara Therapeutics Inc. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral CR845 (Difelikefalin) in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Moderate-to-Severe Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03995212	Population
67	NCT04019574	Cara Therapeutics Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Investigate the Effects of Single Intravenous Doses of Difelikefalin (CR845) on the QTc Interval in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04019574	Population
68	NCT03802617	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: A Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03802617	Studiendauer
69	NCT04711603	Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A Phase III Clinical Study of MR13A9 in Hemodialysis Patients With Pruritus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04711603	Studientyp
70	JPRN-JapicCTI-163265	Maruishi Pharmaceutical Co. Ltd. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Phase 2 Study of MR13A9. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163265	Studiendauer
71	EUCTR2021-000894-94-IT	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd. 2021 Okt 26. WHO ICTRP: Single dose study to evaluate how intravenous administered difelikefalin is absorbed by and cleared from Adolescents on Haemodialysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000894-94-IT	Population

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:
Clinical Trials.GOV: Last Update Posted
EU Clinical Trials Register: Start Date
International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-145 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-145 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie KALM-1

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KALM-1 (NCT03422653)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung – doppelt-verblindete Phase** Primäre Ziele • Bewertung der Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) im Vergleich zu Placebo bei der Reduktion der Juckreizintensität bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus Sekundäre Ziele • Bewertung der Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) im Vergleich zu Placebo bei der Verbesserung der juckreizbezogenen Lebensqualität bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus • Bewertung der Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus **Zielsetzung – Open Label Phase** • Bewertung der Verträglichkeit von intravenös verabreichten Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) bei Langzeitnutzung (bis zu 52 Wochen) bei Patienten, die die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase der Studie abgeschlossen haben • Bewertung der Aufrechterhaltung des Behandlungseffektes bei Langzeitanwendung **Hypothese** Die Studie wird als positiv bewertet, wenn die Nullhypothese, dass kein Behandlungsunterschied in der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts (Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkten für Woche 12) beobachtet wird, zugunsten der Alternative verworfen wird, dass Studienteilnehmer, die in den Difelikefalin-Behandlungsarm randomisiert wurden, signifikant weniger Juckreiz erfahren als Studienteilnehmer unter Placebo.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Hypothesentests der sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden nur dann als aussagekräftig betrachtet, wenn die primäre Analyse statistisch signifikant ist. Die Prüfung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgt sequenziell. Wenn eine statistische Signifikanz zugunsten von Difelikefalin in Bezug auf den 5-D-Pruritus Gesamtscore vorliegt, erfolgt die Analyse bezüglich des Skindex-10 Gesamtscores. Nur wenn sich auch hierbei eine statistische Signifikanz zugunsten von Difelikefalin zeigt, wird der Anteil der Patienten getestet, die eine Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte erreicht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III **Studiendesign:** zwei-armig, parallel, placebokontrolliert mit Open Label Phase nach einer 2-wöchigen Unterbrechungsphase **Allokation:** Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) **Verblindung**: doppelt-verblindet **Studienhorizont**: Die Studie ist in zwei Phasen unterteilt: eine doppelt-verblindete Phase und eine Open Label Phase. Die doppelt-verblindete Phase besteht aus einer Screening-Visite, einer 7-tägigen Einlaufphase, einer 12-wöchigen Behandlungsphase und einer 2-wöchigen Unterbrechungsphase. Die Open Label Phase besteht aus einer 52-wöchigen, offenen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase (7 - 10 Tage nach Behandlungsende).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Doppelt-verblindete Phase** ***Änderungen im Studienprotokoll*** Es wurden während der Studie keine Änderungen am Protokoll Version 1.0 (21.12.2017) vorgenommen. Eine auf den 15.05.2018 datierte Version 1.1 des Protokolls wurde nicht finalisiert bzw. implementiert. ***Änderungen zwischen den SAP Versionen*** Änderungen zwischen SAP Version 1.0 (12.11.2018) und SAP Version 1.1 (28.11.2018): • Vor Durchführung der Interimsanalyse (Datenschnitt: 26.11.2018) wurden kleine Änderungen bezüglich des Umgangs mit WI-NRS Scores bei der Auswertung des primären Endpunktes vorgenommen, die von Patienten nach Absetzen der Studienmedikation berichtet wurden.

		Änderungen zwischen SAP Version 1.1 (28.11.2018) und SAP Version 2.0 (07.05.2019): • Aufgrund eines Feedbacks der FDA vom 10.01.2019 wurden die folgenden Änderungen vorgenommen: o Die Imputationsmethoden für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden den Imputationsmethoden des primären Wirksamkeitsendpunktes angepasst. o Die mittels MMRM geplanten Analysen des Behandlungsunterschiedes bei der Veränderung des Skindex-10 Fragebogens und des 5-D-Pruritus Fragebogens zur Baseline wurden durch Analysen mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ergänzt, da gemäß FDA eine Analyse von kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkten auf Daten von einem Zeitpunkt (z. B. Woche 12) basieren sollte, Modellierungsansätze jedoch unter Berücksichtigung aller Zeitpunkte als unterstützende Analysen verwendet werden können. • Weitere Änderungen: o Eine Auswertung über das vollständige Ansprechen in der WI-NRS wurde als weiterer Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt o Eine Auswertung über den Anteil der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des 5-D Juckreiz Fragebogens um ≥ 5 Punkte im Vergleich zur Baseline in jeder Woche wurde hinzugefügt o Eine Auswertung des Anteils der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 um > 0 (korrigiert von ≥ 0), ≥ 5 und ≥ 6 Punkte im Vergleich zur Baseline wurde hinzugefügt o Es wurden weitere Auswertungen zu den UE während der doppelt-verblindeten Phase hinzugefügt, u. a. weitere Inzidenzraten sowie Auswertungen für CMQ o Die Definition von behandlungsabhängigen UE der doppelt-verblindeten Phase wurde angepasst: Der Zeitraum nach der letzten Dosis der Studienmedikation in der doppelt-verblindeten Phase, in der ein UE als behandlungsbezogen gewertet wurde, wurde von zehn auf sieben Tage verkürzt o Es wurden Analysen zum Auftreten von UE während der Unterbrechungsphase definiert, die auf Basis der Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Unterbrechungsphase durchgeführt werden sollen o Es wurden die Kriterien herausgestellt, anhand derer Entzugserscheinungen während der Unterbrechungsphase identifiziert werden sollten. Das Auftreten von Entzugserscheinungen sollte für die Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Unterbrechungsphase dargestellt werden.

		Änderungen zwischen Protokoll und den SAP Versionen Änderungen zwischen Protokoll Version 1.0 (21.12.2017) und SAP Version 1.0 (12.11.2018): • Folgende Endpunkte wurden ergänzt: o Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen, nach Stratifizierungsvariablen o Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte des Skindex-10 Gesamtscores im Vergleich zur Baseline erreichen, für jede Woche o Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores im Vergleich zur Baseline für jede Woche • Das Protokoll definierte klinisch bedeutsame Vitalparameter auf Grundlage der Werte, die bei der Visite beobachtet wurden und ihrer Veränderung gegenüber Baseline. Die Definition wurde im SAP aktualisiert, um das Kriterium der Veränderung im Vergleich zur Baseline zu entfernen, da es als nicht notwendig erachtet wurde. • Abweichend vom Protokoll, in dem für MMRM-Analysen mithilfe des Akaike Informationskriteriums eine geeignete Kovarianzmatrixstruktur ermittelt werden sollte, sollte gemäß SAP eine unstrukturierte Kovarianzstruktur für MMRM-Analysen verwendet werden. Wenn das Modell nicht konvergierte, konnte stattdessen eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzmatrix verwendet werden. • Gemäß Protokoll sollten die Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) Scores an den Tagen 1, 2, 3 und an Tagen nach Tag 3 (Durchschnitt) der Unterbrechungsphase zwischen den Behandlungsgruppen mittels ANCOVA Modell verglichen werden. Da die Scores von Tag 1 dieser Phase als Baseline in das Modell einbezogen wurden, wurde die Analyse korrigiert. Folglich sollten gemäß SAP die SOWS Scores an den Tagen 2, 3 und 4 sowie an den Tagen nach Tag 4 (Durchschnitt) der Unterbrechungsphase miteinander vergleichen werden. • Der gemäß Protokoll geplante Vergleich von UE und Vitalparametern, die mit einem Entzug in Zusammenhang stehen, während der 2-wöchigen Unterbrechungsphase versus der innerhalb der zwei Wochen vor der Unterbrechungsphase aufgetretenen UE und Vitalparameter, wurde aus dem SAP gelöscht. • Gemäß Protokoll sollte, wenn mehr als eine Auswertung im selben Visitenzeitraum stattgefunden hat, die Visite in der Analyse berücksichtigt werden, die dem geplanten Visitenzeitpunkt am nächsten lag. Im SAP wurde hingegen definiert, dass erhobene Werte gemäß der hierarchischen Priorisierung „geplante Visite“, „Visite zur vorzeitigen Beendigung“ und „außerplanmäßige Visite“ berücksichtigt werden sollen.

		Änderungen zwischen Protokoll Version 1.0 (21.12.2017) und SAP Version 1.1 (28.11.2018), der für die Interimsanalyse verwendet wurde: • Es wurden keine weiteren als die unter „Änderungen zwischen SAP Version 1.0 und SAP Version 1.1“ sowie unter „Änderungen zwischen Protokoll Version 1.0 und SAP Version 1.0“ angegebenen Änderungen vorgenommen. Änderung zwischen Protokoll Version 1.0 (21.12.2017) und SAP Version 2.0 (01.05.2019), der für die finale Analyse verwendet wurde: • Gemäß Protokoll sollten in den MMRM-Analysen Patienten als zufällige Effekte berücksichtigt sowie eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet werden. Die Verwendung der unstrukturierte Kovarianzmatrix macht die Berücksichtigung des zufälligen Effekts Patient überflüssig, sodass dieser entfernt wurde. • Gemäß Protokoll sollten die SOWS Scores an den Tagen 1, 2, 3 und an Tagen nach Tag 3 (Durchschnitt) der Unterbrechungsphase zwischen den Behandlungsgruppen mittels ANCOVA Modell verglichen werden. Da die Scores von Tag 1 dieser Phase als Baseline in das Modell einbezogen wurden, wurde die Analyse korrigiert. Folglich sollten gemäß SAP die SOWS Scores an den Tagen 2, 3, 4, 5 und 6 sowie an den Tagen nach Tag 6 (Durchschnitt) der Unterbrechungsphase miteinander vergleichen werden. Diese Änderung unterscheidet sich zu der Änderung im SAP Version 1.1. • Die MMRM-Analysen zur Auswertung der SOWS and OOWS wurden gelöscht. • Kategorische Analysen der OOWS wurden hinzugefügt, d. h. Anzahl und Anteil an Patienten mit einem OOWS Score = 2, = 3, = 4 und > 4 wurden für die Tage 1, 2, 3, 4 und 5 beschrieben sowie für den Zeitraum von Tag 8 bis 12 und für die gesamte Unterbrechungsphase (Berücksichtigung des Maximalscores in dem jeweiligen Zeitraum) • Eine Erläuterung der Erhebungszeitpunkte für die OOWS wurde hinzugefügt. • Innerhalb der UE Analysen wurden Kriterien zur Identifizierung von Entzugsproblematiken definiert. • Es wurden zwei Analyse-Populationen neu definiert: o Population der doppelt-verblindeten Unterbrechungsphase o Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Unterbrechungsphase • Für die sekundären Endpunkte zur Veränderung des 5-D-Pruritus Fragebogens und des Skindex-10 Fragebogens sah das Protokoll ausschließlich MMRM-Analysen vor. Der SAP erweiterte die Analysen dieser Endpunkte gemäß den FDA Empfehlungen um ANCOVA-Modelle mit MI als Hauptanalyse. Das MMRM wurde weiterhin als Sensitivitätsanalyse einbezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderung zwischen den Studienbericht und den SAP* Versionen** Änderungen zwischen dem Studienbericht (08.09.2020) und der SAP Version 2.0 (01.05.2019): • Angaben zum Anteil der Patienten, die sich die Vorgaben zur Dialyse und Studienmedikation gehalten haben, wurden nach Finalisierung des SAP, jedoch vor der Entblindung der Daten, als Variable hinzugefügt, um die Einhaltung des Dialyseplans und der Dosierung der Studienmedikation zu beschreiben. • Die finale Analyse beinhaltete keine Zusammenfassungen der Biomarker oder einen Vergleich der Inzidenzen von Infektionen mittels Exakten Test nach Fisher wie im SAP Version 2.0 angegeben. Die Ergebnisse zu den Entzündungsbiomarkern werden separat berichtet, sobald sie vorliegen. • Eine zusammenfassende Tabelle, in der die im IWRS erfassten Stratifikationsfaktoren mit den in der klinischen Datenbank erfassten Faktoren verglichen wurden, wurde den Analysen hinzugefügt. Zum Zeitpunkt der Stratifizierung fragten die Studienzentren die Probanden, ob sie während der Run-in-Periode juckreizstillende Medikamente einnahmen oder eine Vorgeschichte mit bestimmten medizinischen Erkrankungen hatten. Nachdem die Daten anhand der Quelldokumente überprüft wurden, wurde festgestellt, dass einige Probanden falsch kategorisiert wurden. Die Daten wurden in der klinischen Datenbank aktualisiert, aber die Strata in der Randomisierungs-software wurden nicht geändert. Für die statistischen Analysen wurden die aktualisierten Werte der Stratifikationsvariablen verwendet, wie sie in der klinischen Datenbank überarbeitet wurden. **Open Label Phase** ***Änderungen im Studienprotokoll Es wurden während der Studie keine Änderungen am Protokoll Version 1.0 (21.12.2017) vorgenommen. Eine auf den 15.05.2018 datierte Version 1.1 des Protokolls wurde nicht finalisiert bzw. implementiert. ***Änderungen im Open Label SAP*** Es wurden während der Studie keine Änderungen am SAP der Open Label Phase Version 1.0 (09.03.2020) vorgenommen. ***Änderungen zwischen dem Protokoll und dem Open Label SAP*** Änderungen zwischen Protokoll Version 1.0 (21.12.2017) und SAP Version 1.0 (09.03.2020): • Im Protokoll wurden Vitalparameter auf Grundlage der Absolut-werte zur Visite sowie ihrer Veränderung gegenüber Baseline als klinisch bedeutsam definiert. Diese Definition wurde aktualisiert, um das Kriterium zur Veränderung im Vergleich zur Baseline zu entfernen, da es als nicht notwendig erachtet wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gemäß Protokoll sollte, wenn mehr als eine Auswertung im selben Visitenzeitraum stattgefunden hat, die Visite in der Analyse berücksichtigt werden, die der geplanten Visite am nächsten lag. Im SAP wurde hingegen definiert, dass erhobene Werte gemäß der Priorisierung „geplante Visite“, „Visite zur vorzeitigen Beendigung“ und „außerplanmäßige Visite“ berücksichtigt wurden. ***Änderungen zwischen dem Studienbericht und dem Open Label SAP*** Änderungen zwischen dem Studienbericht zur Open Label Phase (12.10.2020) und dem Open Label SAP Version 1.0 (09.03.2020): • Gemäß Open Label SAP sollte die Darstellung der häufigsten behandlungsabhängigen UE ab einem Schwellenwert ≥ 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einer Behandlungsgruppe erfolgen, analog zum Vorgehen in der doppelt-verblindeten Phase. Aufgrund des längeren Behandlungszeitraums und des offenen Studiendesigns wurde der Schwellenwert auf ≥ 5 % der Studienteilnehmer angepasst. • Der SAP sah vor, dass das Trockengewicht (Sollgewicht am Ende der Dialyse) sowohl bei Baseline der doppelt-verblindeten Phase als auch bei Baseline der Open Label Phase als demografisches Charakteristikum erfasst werden sollte. Es wurde im Studienbericht jedoch nur der Baselinewert der doppelt-verblindeten Phase dargestellt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Einschlusskriterien für die doppelt-verblindete Phase Studienteilnehmer mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Bereitschaft und Fähigkeit vor Beginn der Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung zu geben 2. Fähigkeit zur klaren Kommunikation mit dem Prüfarzt und dem Personal, Fähigkeit die Studienprozedur zu verstehen sowie Fähigkeit und Bereitschaft die Studienanweisungen zu befolgen 3. Männlich oder weiblich im Alter von ≥ 18 Jahren 4. Studienteilnehmer mussten eine terminale Niereninsuffizienz haben und mussten vor Beginn des Screenings mindestens drei Monate lang drei Mal pro Woche eine Hämodialyse erhalten haben • Patienten, die gelegentlich eine zusätzliche Dialyse-behandlung benötigten, um eine Flüssigkeitsüberlastung zu behandeln, konnten eingeschlossen werden, solange voraussichtlich nicht mehr als eine zusätzliche Behandlung pro Woche erforderlich sein würde

		• Patienten, die eine häusliche Hämodialyse erhielten, konnten eingeschlossen werden, solange sie mindestens zwei Wochen vor dem Screening zu einer stationären Hämodialyse wechselten und einwilligten, für die Dauer der Studie bei der stationären Hämodialyse zu bleiben 5. Weibliche Studienteilnehmer durften zu keinem Zeitpunkt der Studie schwanger sein oder stillen 6. Weibliche Studienteilnehmer mussten zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen: • chirurgisch steril • Alter > 55 Jahre und seit mindestens einem Jahr amenorrhoisch • negativer Schwangerschaftstests zum Screening und Zustimmung zur Anwendung einer annehmbaren Methode der Empfängnisverhütung (z. B. hormonelle Verhütungsmittel, Barriere mit Spermizid, Intrauterinpessar, vasektomierter Partner, Abstinenz) ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation 7. Männliche Studienteilnehmer mussten zustimmen nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Sperma zu spenden und ein Kondom mit Spermizid zu verwenden oder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten. Für vasektomierte Männer war keine Einschränkung erforderlich, sofern die Vasektomie mehr als vier Monate vor dem Screening durchgeführt wurde. 8. Studienteilnehmer mussten ein Trockengewicht von 40,0 kg bis 135,0 kg haben 9. Studienteilnehmer mussten mindestens zwei Single-Pool Kt/V-Messungen ≥ 1,2 oder mindestens zwei Harnstoffreduktionsraten ≥ 65 % oder eine Single-Pool Kt/V-Messung ≥ 1,2 und eine Harnstoffreduktionsrate ≥ 65 % an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening haben 10. Studienteilnehmer mussten vor der Randomisierung folgende Kriterien erfüllen: • Ausfüllen von mindestens vier WI-NRS Fragebögen vom Beginn der 7-tägigen Einlaufphase bis einschließlich der Prä-Randomisierungsbewertung an Tag 1 • Wöchentlicher WI-NRS Durchschnittscore > 4, definiert als der Durchschnitt aller erhobenen Werte von Beginn der 7-tägigen Einlaufphase bis einschließlich der Prä-Randomisierungsbewertung an Tag 1 <u>Einschlusskriterien für die Open Label Phase</u> Studienteilnehmer mussten zu Beginn der Open Label Phase zusätzlich die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Studienteilnehmer mussten mindestens 30 der 36 geplanten Dosen der Studienmedikation in der doppelt-verblindeten Phase erhalten haben 2. Studienteilnehmer mussten ein Trockengewicht von ≥ 40,0 kg haben

		3. Studienteilnehmer mussten weiterhin die Einschlusskriterien 1 bis 7 erfüllen **Ausschlusskriterien** Ausschlusskriterien für die doppelt-verblindete Phase Studienteilnehmer, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Bekannte Nichteinhaltung der Dialysebehandlung, die nach Ermessen des Prüfarztes die Durchführung oder die Validität der Studie behindern würde 2. Während der Studie war eine Nierentransplantation geplant 3. Bekannte allergische Reaktion auf Opiate, wie z. B. Nesselsucht. Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Opioiden zusammenhängen, wie Obstipation oder Übelkeit, führten nicht zum Ausschluss. 4. Bekannte vorherige oder begleitende Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes ein unangemessenes Risiko für den Studienteilnehmer darstellen konnte, die Durchführung der Studie behindern würde oder die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen würde, einschließlich, aber nicht ausschließlich, von: • Bekannter oder vermuteter Missbrauch von Alkohol, Narkotika oder anderen Drogen oder Substanzabhängigkeit innerhalb der letzten zwölf Monate vor dem Screening • Signifikantes systolisches oder diastolisches kardiales Versagen (z. B. Klasse 4 kongestives kardiales Versagen der New York Heart Association) • Schwere psychische Erkrankung oder kognitive Beeinträchtigung (z. B. Demenz) • Jede andere relevante akute oder chronische medizinische oder neuropsychiatrische Erkrankung innerhalb von drei Monaten vor dem Screening (z. B. Diagnose von Enzephalopathie, Koma, Delirium) 5. Neue oder veränderte Behandlung gegen Juckreiz, einschließlich Antihistaminika und Kortikosteroiden (oral, intravenös oder topisch) innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening 6. Neue oder veränderte Verschreibung von Opioiden, Gabapentin oder Pregabalin innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening 7. Erhalt einer anderen Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor Beginn des Screenings oder Beabsichtigung der Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme an der vorliegenden Studie 8. Nach Ermessen des Prüfarztes war der Pruritus auf eine andere Ursache als eine terminale Niereninsuffizienz oder ihre Komplikationen zurückzuführen (z. B. Patienten mit begleitenden pruritischen, dermatologischen Erkrankung oder cholestatischen Lebererkrankungen). Studienteilnehmer, deren Pruritus auf Komplikationen der terminalen Niereninsuffizienz, wie Hyperparathyreoidismus, Hyperphosphatämie, Anämie oder das Dialyseverfahren oder die -verschreibung zurückzuführen war, konnten eingeschlossen werden. 9. Juckreiz, der auf die Handflächen beschränkt war

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Pruritus, der ausschließlich während der Dialysebehandlung auftrat (nach Patientenbericht) 11. Laufende UVB-Lichttherapie und Beabsichtigung der Fortführung dieser Behandlung während der Studie 12. Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Difelikefalin <u>Ausschlusskriterien für die Open Label Phase</u> Studienteilnehmer, die eines der folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 13. Studienteilnehmer, die die doppelt-verblindete Phase der Studie abgeschlossen haben, bei denen jedoch während des Behandlungszeitraums UE auftraten, die eine weitere Behandlung mit der Studienmedikation ausschließen 14. Studienteilnehmer, die während der doppelt-verblindeten Phase die Studienanweisungen nicht befolgten 15. Studienteilnehmer, die eine Begleiterkrankung oder eine medizinische Bedingung entwickelt haben, die nach Ermessen des Prüfarztes ein unangemessenes Risiko für den Studienteilnehmer darstellen konnten, die Durchführung der Studie behindern würden oder die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen würden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienorganisation** Sponsor: Cara Therapeutics, Inc. **Studiendurchführung** 80 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelt-verblindete Phase** <u>Difelikefalin</u> Difelikefalin (0,05 mg/ml in 0,04 M isotonischen Acetatpuffer, pH 4,5) wurde in einer Dosis von 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialysebehandlung während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes verabreicht (in der Regel drei Mal pro Woche). Nach der Verabreichung der Studienmedikation musste die venöse Leitung mit mindestens 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült werden. Wenn Patienten innerhalb einer Woche aus jeglichen Gründen eine zusätzliche Dialyse erhielten, konnte eine zusätzliche Dosis Difelikefalin verabreicht werden (max. vier Dosen pro Woche). Die Berechnung der Dosis erfolgte auf Basis des Trockengewichts der Studienteilnehmer.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo Placebo (0,04 M isotonischer Acetatpuffer, pH 4,5) wurde als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialysebehandlung während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes verabreicht (in der Regel drei Mal pro Woche). Die Vorgaben waren analog zu der Behandlung mit Difelikefalin. **Open Label Phase** Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte analog zur doppelt-verblindeten Phase. Die Dosierung von Difelikefalin basierte auf dem Trockengewicht des Studienteilnehmers, das an Tag 1 der Open Label Phase erfasst wurde. Die Dosierung wurde angepasst, wenn sich das Trockengewicht des Patienten um ≥ 10 % während der Studie verändert hat.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Doppelt-verblindete Phase** ***Primärer Endpunkt – Wirksamkeit*** • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 (Tag 79 - 85) im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt. ***Sekundäre Endpunkte – Wirksamkeit*** • Veränderung der juckreizbezogenen Lebensqualität für Woche 12 im Vergleich zur Baseline, gemessen anhand des wöchentlich erhobenen Gesamtscores des 5-D-Pruritus Fragebogens • Veränderung der juckreizbezogenen Lebensqualität für Woche 12 im Vergleich zur Baseline, gemessen anhand des wöchentlich erhobenen Gesamtscores des Skindex-10 Fragebogens • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt. ***Weitere Endpunkte – Wirksamkeit*** Intensität des Juckreizes • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um > 0, ≥ 1, ≥ 2, ≥ 5 und ≥ 6 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt.

		• Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen, nach Stratifizierungsvariablen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt. • Veränderung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores in jeder Woche der doppelt-verblindeten Phase (Woche 1 bis Woche 12) im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patienten, die zum Ende der Woche 12 ihren Juckreizzustand als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“ bewerten, gemessen anhand des PGIC Fragebogens • Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen auf Basis des WI-NRS Scores <u>Juckreizbezogene Lebensqualität</u> • Veränderung der juckreizbezogenen Lebensqualität in jeder Woche der doppelt-verblindeten Phase (Woche 1 bis Woche 12) im Vergleich zur Baseline, gemessen anhand o des Gesamtscores des 5-D-Pruritus Fragebogens o jeder der fünf Domänen des 5-D-Pruritus Fragebogens o des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte des 5-D-Pruritus Fragebogens o des Gesamtscores des Skindex-10 Fragebogens o jeder der drei Domänen des Skindex-10 Fragebogens o des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte des Skindex-10 Fragebogens ***Weitere Endpunkte – Verträglichkeit*** • UE • Elektrokardiogramm (EKG) • Vitalparameter • Laborparameter • Veränderung inflammatorischer Biomarker (z. B. IL-6, IL-8 und GM-CSF) • Anzahl der Patienten mit verpassten Dialyseterminen • Inzidenz von Infektionen, erhoben mittels UE, Krankenhausaufenthalten und/oder der Verwendung von Antibiotika • Verwendung von Erythropoese-stimulierenden Mitteln und intravenösem Eisen • Veränderungen bezüglich der Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS) und der SOWS innerhalb der Unterbrechungsphase **Open Label Phase** ***Endpunkt – Wirksamkeit*** • Veränderung der juckreizbezogenen Lebensqualität mittels 5-D-Pruritus Fragebogens: o Veränderung des Gesamtscores des 5-D-Pruritus Fragebogens über die gesamte Studiendauer (doppelt-verblindete Phase und Open Label Phase) im Vergleich zur Baseline (Tag 1 vor Randomisierung)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Veränderung des Gesamtscores des 5-D-Pruritus Fragebogens über die Open Label Phase im Vergleich zur letzten Erhebung in der doppelt-verblindeten Phase ○ Veränderung der fünf Domänenscores des 5-D-Pruritus Fragebogens über die gesamte Studiendauer (doppelt-verblindete Phase und Open Label Phase) im Vergleich zur Baseline (Tag 1 vor Randomisierung) ○ Veränderung der fünf Domänenscores des 5-D-Pruritus Fragebogens über die Open Label Phase im Vergleich zur letzten Erhebung in der doppelt-verblindeten Phase ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu jeder Visite im Vergleich zur Baseline (Tag 1 vor Randomisierung) ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu jeder Visite im Vergleich zur letzten Erhebung in der doppelt-verblindeten Phase ***Endpunkte – Verträglichkeit*** • UE • EKG • Vitalparameter • Laborparameter • Veränderung inflammatorischer Biomarker (z. B. IL-6, IL-8 und GM-CSF) • Inzidenz von Infektionen, erhoben mittels UE, Krankenhausaufenthalten und/oder der Verwendung von Antibiotika • Verwendung von Erythropoese-stimulierenden Mitteln und intravenösem Eisen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Doppelt-verblindete Phase** In Version 1.0 des SAP (12.11.2018) wurden die folgenden Zielkriterien hinzugefügt: • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen, nach Stratifizierungsvariablen • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte des Skindex-10 Gesamtscores im Vergleich zur Baseline erreichen, für jede Woche • Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores im Vergleich zur Baseline für jede Woche In Version 2.0 des SAP (07.05.2019) wurden die folgenden Zielkriterien hinzugefügt: • Die Analyse der sekundären Zielkriterien wurde auf Anraten der FDA angepasst: Die ursprünglich mittels MMRM geplanten Analysen des Behandlungsunterschiedes bei der Veränderung des Skindex-10 Fragebogens und des 5-D-Pruritus Fragebogens zur Baseline wurden durch Analysen mittels ANCOVA ersetzt, die MMRM-Analysen wurden weiterhin als Sensitivitätsanalysen der sekundären Analysen herangezogen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 um > 0 (korrigiert von ≥ 0), ≥ 5 und ≥ 6 Punkte im Vergleich zur Baseline • Auswertung über das vollständige Ansprechen in der WI-NRS • Anteil der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des 5-D-Pruritus Fragebogens um ≥ 5 Punkte im Vergleich zur Baseline in jeder Woche • Zusätzliche Auswertungen zu den UE, u. a. weitere Inzidenzraten sowie Auswertungen für CMQs • Auswertungen von Entzugserscheinungen während der Unterbrechungsphase auf Basis von UE; dazu wurde die Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Unterbrechungsphase neu definiert • Es wurden kategorische Analysen zur OOWS hinzugefügt sowie die Analysen zur SOWS korrigiert
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Planung** • Geplant waren 350 Studienteilnehmer (175 pro Behandlungsgruppe, 1:1 Randomisierung) • In Abhängigkeit der Ergebnisse der unverblindeten Interimsanalyse, die nach der Randomisierung von circa 50 % der beabsichtigten 350 Studienteilnehmer geplant war, konnte die Studie auf 500 Studienteilnehmer (250 pro Behandlungsgruppe) erweitert werden • Randomisierung in ca. 80 Studienzentren **Teststärkenanalyse** <u>Initiale Teststärkenanalyse</u> • Fallzahlen: 175 Patienten pro Behandlungsgruppe • Die Fallzahlen wurden so kalkuliert, um mit einer Power von 96 % einen Behandlungsunterschied von 20 % für das Ansprechen im WI-NRS Fragebogen (Verbesserung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline) mittels eines zweiseitigen, kontinuitätskorrigierten Chi-Quadrat-Test detektieren zu können • Annahmen basierend auf den Daten der Phase-2-Studie CR845-CLIN2101: Responserate von 50 % in der Difelikefalingruppe und Responserate von 30 % in der Placebogruppe <u>Teststärkenanalyse auf Basis der Interimsanalyse</u> • Fallzahlen: 250 Patienten pro Behandlungsgruppe • Fallzahlen wurden so kalkuliert, um mit einer Power von ca. 90 % einen Behandlungsunterschied von 15 % für das Ansprechen im WI-NRS Fragebogen (Verbesserung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline) mittels eines zweiseitigen, kontinuitätskorrigierten Chi-Quadrat-Test detektieren zu können • Annahmen: Responserate von 45 % in der Difelikefalingruppe und Responserate von 30 % in der Placebogruppe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalyse** Eine unverblindete Interimsanalyse zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße wurde durchgeführt als ca. 50 % der ersten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und diese entweder die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Die Interimsanalyse erfolgte durch das IDMC mittels eines Conditional Power Ansatzes. Ein unverblindeter Statistiker, der nicht Teil des Studienteams war, stellte den Komiteemitgliedern, die nicht am DSMB beteiligt waren, die Ergebnisse der Interimsanalyse bereit. Das Studienteam blieb während der Interimsanalyse weiterhin für die Daten verblindet. Das IDMC erhielt jedoch unverblindete, zusammenfassende Ergebnisse, um den benötigten Stichprobenumfang erneut zu schätzen. Diese Daten wurden nicht in das verblindete Studienteam kommuniziert. Auch dem DSMB wurde lediglich die Entscheidung über die Stichprobengröße mitgeteilt, es erhielt jedoch keine Informationen über die Zwischenergebnisse. Die Interimsanalyse erfolgte anhand Version 1.1 des SAPs. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse erfolgte am 26.11.2018. Die Ergebnisse wurden dem IDMC im Dezember 2018 berichtet. **Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch** • Studienteilnehmer konnten die Studie zu jeder Zeit auf eigenen Wunsch abbrechen • Studienteilnehmer konnten zu jeder Zeit aus folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen werden: 1. Ausschluss aus Gründen der Sicherheit, des Verhaltens, der Einhaltung des Behandlungsprotokolls oder administrativen Gründen nach Ermessen des Prüfarztes oder des Sponsors 2. Verpassen von drei aufeinanderfolgenden Dosen entweder für Woche 11 oder Woche 12 der doppelt-verblindeten Phase (diese Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Sponsor trotzdem noch in die Open Label Phase der Studie aufgenommen werden) 3. Verpassen von sechs aufeinanderfolgenden Dosen innerhalb der doppelt-verblindeten Phase 4. Erhalt einer verbotenen Begleitmedikation nach Ermessen des Sponsors/medizinischen Monitors 5. Eintritt einer Schwangerschaft
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die 1:1 Randomisierung erfolgte mittels IWRS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren: • Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der Woche vor der Randomisierung (ja/nein) und • Vorhandensein einer der folgenden spezifischen medizinischen Bedingungen (ja/nein): o Sturz oder Fraktur (im Zusammenhang mit einem Sturz) in der medizinischen Vorgeschichte o Verwirrtheitszustand, Gemütszustand verändert oder Desorientiertheit o Gang- oder Bewegungsstörung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die 1:1 Randomisierung erfolgte mittels IWRS Während der doppelt-verblindeten Phase der Studie waren Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo verblindet. Für die Open Label Phase wurde die Verblindung aufgehoben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung mittels IWRS gemäß computergeneriertem Randomisierungsschema
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Doppelt-verblindete Phase** a) verblindet b) verblindet c) verblindet In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IWRS aufgehoben werden. Wenn möglich sollte in einem solchen Fall zuvor der medizinische Monitor kontaktiert werden. Der Sponsor und der medizinische Monitor erhielten einen Bericht, wann immer die Verblindung aufgehoben wurde. Eine unverblindete Interimsanalyse zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße wurde durchgeführt als ca. 50 % der ersten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und diese entweder die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Die Interimsanalyse erfolgte durch das IDMC.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein unverblindeter Statistiker, der nicht Teil des Studienteams war, stellte den Komiteemitgliedern, die nicht am DSMB beteiligt waren, die Ergebnisse der Interimsanalyse bereit. Das Studienteam blieb während der Interimsanalyse weiterhin für die Daten verblindet. Das IDMC erhielt jedoch unverblindete, zusammenfassende Ergebnisse, um den benötigten Stichprobenumfang erneut zu schätzen. Diese Daten wurden nicht in das verblindete Studienteam kommuniziert. Auch dem DSMB wurde lediglich die Entscheidung über die Stichprobengröße mitgeteilt, es erhielt jedoch keine Informationen über die Zwischenergebnisse. **Open Label Phase** a) unverblindet b) unverblindet c) unverblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	• Identische Verabreichung als Bolusinjektion am Ende einer Dialysebehandlung • Placebo mit den gleichen physikalischen Eigenschaften wie Difelikefalin • Identische Verpackung und Verpackungsgröße • Identische Lagerung • Identischer Transport
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Doppelt-verblindete Phase** ***Primärer Endpunkt – Wirksamkeit*** WI-NRS Score: Verbesserung um ≥ 3 Punkte • Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population sowie der PP-Population • Der Baseline WI-NRS Score wurde als Durchschnitt der täglichen WI-NRS Scores, die innerhalb der Einlaufphase (inklusive Prä-Randomisierungsbewertung an Tag 1) erhoben wurden, bestimmt • Der wöchentliche Mittelwert des WI-NRS Scores wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores einer Woche bestimmt • Der Vergleich der Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Scores um ≥ 3 Punkte für Woche 12 zwischen Difelikefalin und Placebo wurde mittels logistischer Regression durchgeführt, fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt (Markov Chain Monte Carlo (MCMC-) Methode für nicht-monoton fehlende Daten und monotone Regression für monoton fehlende Daten) • Die MI erfolgte für Patienten der Interimsanalyse und für Patienten der finalen Analyse unabhängig voneinander. Ebenso wurden die logistische Regression und die Ergebnisse unabhängig für beide Stichproben erstellt und anschließend mittels Cui, Hung, Wang Methodik (CHW) Verfahren kombiniert und angepasst. Das OR wurde mit der Methode von Hung und Lawrence bestimmt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mit den folgenden Sensitivitätsanalysen sollte die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse durch verschiedene Imputationsmethoden bestätigt werden. Für diese wurde der finale p-Wert ebenfalls auf Basis des CHW Verfahrens berechnet: o Studienteilnehmer mit frühem Studienabbruch wurden als nicht-Responder bewertet; Patienten mit fehlenden Werten bis Woche 12 wurden mittels MI wie in der primären Analyse imputiert; die Analyse erfolgte ähnlich wie in der primären Analyse mithilfe der logistischen Regression o MI mittels MNAR Methode o Tipping-Point-Analyse: MI mit Missing Not At Random (MNAR-) Ansatz für Difelikefalin und Missing At Random (MAR-) Ansatz für Placebo zur Beurteilung der Robustheit der MAR-Annahme • Zusätzlich wurden die primäre Analyse sowie die Sensitivitäts-analysen ohne die Adjustierung mittels CHW Verfahren durchgeführt ***Sekundäre Endpunkte – Wirksamkeit*** <u>5-D-Pruritus Fragebogen und Skindex-10 Fragebogen: Veränderung zur Baseline</u> • Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population sowie der PP-Population • Der Baseline 5-D-Pruritus Gesamtscore und der Baseline Skindex-10 Gesamtscore wurden an Tag 1 vor der Randomisierung erhoben • Die Analyse der Veränderung zur Baseline erfolgte als Kovarianzanalyse mittels ANCOVA, mit Behandlung als fixer Effekt sowie Baseline-Wert und Stratifizierungsvariablen als Kovarianten o Bei Probanden, die die Behandlung abbrachen, aber weiterhin die Fragebögen 5-D-Pruritus und Skindex-10 ausfüllten, wurden diese Werte nach dem Behandlungs-abbruch zensiert; für die zensierten Scores galten die gleichen Regeln wie für fehlende Werte o Fehlende Domänen-Scores für Woche 12 wurden für jeden Fragebogen mittels MI imputiert, unter der Annahme, dass frühe Studienabbrecher ähnliche Werte erzielen würden wie andere Patienten unter der selben Behandlung; es wurden alle verfügbaren Werte bis Woche 12 bei der MI berücksichtigt; für die MI erfolgte keine Aufteilung in Patienten der Interimsanalyse und Patienten der finalen Analyse o Es wurden die LS-MW, SE, 95%-KIs und die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt, die über die imputierten Daten aus der ANCOVA-Analyse berichtet wurden. • Eine zusätzliche Analyse der Veränderung zur Baseline erfolgte mittels MMRM mit Behandlung, Woche und Behandlung-Woche-Interaktion als fixe Effekte sowie Baseline-Wert und Stratifizierungsvariablen als Kovariaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix; sollte diese nicht konvergieren wurde eine symmetrische Kovarianzmatrix verwendet ○ Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte ○ Scores und ihre Veränderung im Vergleich zur Baseline wurden für jeden Zeitpunkt durch deskriptive Statistiken sowie LS-MW, SE und 95 %-KIs dargestellt ○ Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit LS-MW, SE und 95 %-KIs dargestellt <u>WI-NRS Score: Verbesserung um ≥ 4 Punkte</u> • Die Analyse wurde auf Basis der ITT-Population sowie der PP-Population durchgeführt • Die Analyse des sekundären Endpunktes zur Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte erfolgte anhand der gleichen Methodik wie für den primären Endpunkt beschrieben. ***Studienpopulationen*** <u>Registrierte Population (enrolled population)</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die eine schriftliche Einwilligungserklärung erteilt haben. <u>ITT-Population</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte in der doppelt-verblindeten Phase herangezogen. <u>Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Phase</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Verträglichkeits-endpunkte in der doppelt-verblindeten Phase herangezogen. <u>Verträglichkeitspopulation der Unterbrechungsphase</u> Die Population stellt eine Teilpopulation der Verträglichkeits-population der doppelt-verblindeten Phase dar und schließt Studienteilnehmer mit mindestens einer Visite innerhalb der Unterbrechungsphase ein. Diese Population wurde für die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte innerhalb der Unterbrechungsphase herangezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Population der Unterbrechungsphase Die Population stellt eine Teilpopulation der Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Phase dar und schließt Studienteilnehmer ein, die die 12-wöchige Behandlung abgeschlossen haben, innerhalb von zwei Wochen vor der Unterbrechungsphase mindestens sechs Dosen der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine Visite innerhalb der Unterbrechungsphase hatten. Diese Population wurde zusätzlich für die Analysen der Endpunkte im Zusammenhang mit einem Entzug während der Unterbrechungsphase herangezogen. PP-Population Die Population stellt eine Teilpopulation der ITT-Population dar und schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein, die die Effektivitätsanalysen beeinflussen könnten. Diese Population wurde für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Studienteilnehmer, die die folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die PP-Population eingeschlossen: • Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Dosen der Studienmedikation • Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation für Woche 11 und Woche 12, wenn der Studienteilnehmer bis Woche 12 an der Studie teilnahm • kein Erhalt einer anderen Behandlung als diejenige, zu der der Studienteilnehmer randomisiert wurde • mittlerer Baseline WI-NRS Score > 4,0 • Vorliegen von wöchentlichen Mittelwerten des WI-NRS Scores für mindestens 75 % der Studienwochen, während der an der Studie teilgenommen wurde • keine Verwendung von signifikanten Mengen an eingeschränkten und verbotenen Medikamenten • keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen **Open Label Phase** Für die Open Label Phase waren keine primären und sekundären Zielkriterien benannt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Doppelt-verblindete Phase** ***Subgruppenanalysen*** Die folgenden Subgruppenmerkmale waren a priori definiert: • in der Interimsanalyse enthalten (ja, nein) • Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz während der Einlaufphase (ja, nein) • Vorhandensein von spezifischen medizinischen Bedingungen* (ja, nein) • Studienzentren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		* Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung **Open Label Phase** Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. **Gepoolte Analysen** Für die Wirksamkeitsendpunkte der doppelt-verblindeten Phasen sowie der Open Label Phasen der Schwesterstudien KALM-1 und KALM-2 wurden zusätzlich gepoolte Analysen durchgeführt, die im CTD Modul 2.7.3 (10.12.2020) dargestellt wurden (58).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Doppelt-verblindete Phase** a) n = 378 • Difelikefalin: n = 189 • Placebo: n = 189 b) n = 377 • Difelikefalin: n = 189 • Placebo: n = 188 c) <u>ITT-Population (n = 378)</u> • Difelikefalin: n = 189 • Placebo: n = 189 <u>PP-Population (n = 332)</u> • Difelikefalin: n = 163 • Placebo: n = 169 **Open Label Phase** a) es erfolgte keine Randomisierung b) n = 313 c) n = 313 • zuvor in die Difelikefalingruppe randomisiert: n = 151 • zuvor in die Placebogruppe randomisiert: n = 162
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Doppelt-verblindete Phase** <u>Difelikefalin – Behandlungsphase (n = 27)</u> • UE (n = 14) • Teilnahmeberechtigung (n = 1) • Protokollverletzung (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 8)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• andere Gründe (n = 3) <u>Difelikefalin – Unterbrechungsphase (n = 5)</u> • UE (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 3) • andere Gründe (n = 1) <u>Placebo – Behandlungsphase (n = 18)</u> • UE (n = 9) • Teilnahmeberechtigung (n = 2) • Protokollverletzung (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 6) <u>Placebo – Unterbrechungsphase (n = 6)</u> • UE (n = 1) • Teilnahmeberechtigung (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 3) • andere Gründe (n = 1) **Open Label Phase** <u>Difelikefalin/Difelikefalin (n = 57)</u> • UE (n = 11) • Lost to Follow-up (n = 1) • Protokollverletzung (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 9) • andere Gründe (n = 16) • vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 19) <u>Placebo/Difelikefalin (n = 67)</u> • UE (n = 15) • Lost to Follow-up (n = 4) • Protokollverletzung (n = 4) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 8) • andere Gründe (n = 18) • vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 18)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Doppelt-verblindete Phase** • Einschluss des ersten Patienten: 06.02.2018 • letzte Studienvisite des letzten Patienten: 14.04.2019 • Datum des Studienberichts: 08.09.2020 **Open Label Phase** • Einschluss des ersten Patienten: 29.05.2018 • letzte Studienvisite des letzten Patienten: 26.03.2020 • Datum des Studienberichts: 12.10.2020

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	**Doppelt-verblindete Phase** Beendigung der Studie nach Prüfplan **Open Label Phase** Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor aus administrativen Gründen
a: nach CONSORT 2010 (10) Quellen: Studienberichte (47, 68), Studienprotokoll (24) und statistische Analysepläne (25, 71) der Studie KALM-1		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

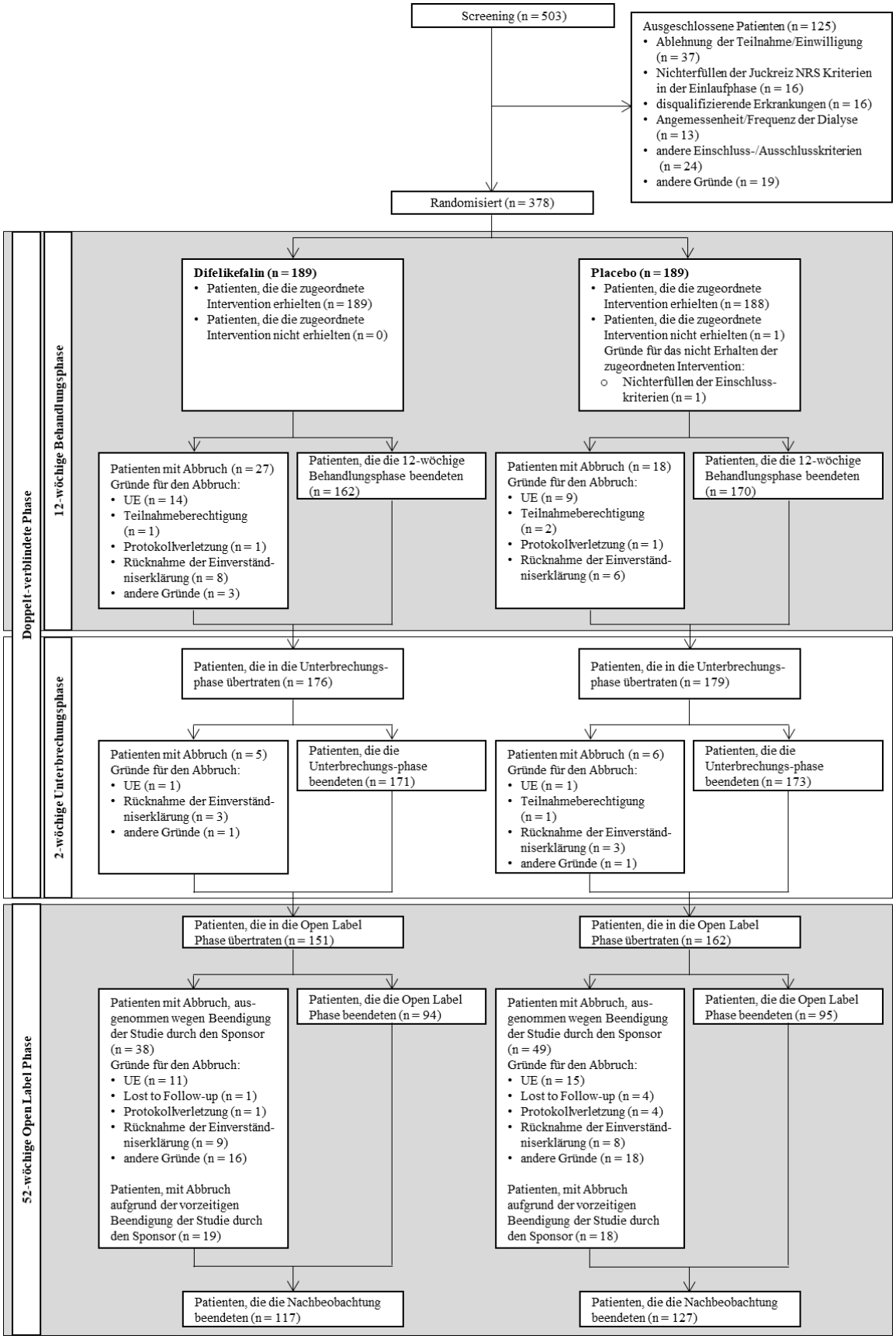


Abbildung 4-84: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie KALM-1

Studie KALM-2

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KALM-2 (NCT03636269)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung – doppelt-verblindete Phase** Primäre Ziele • Bewertung der Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) im Vergleich zu Placebo bei der Reduktion der Juckreizintensität bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus Sekundäre Ziele • Bewertung der Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) im Vergleich zu Placebo bei der Verbesserung der juckreizbezogenen Lebensqualität bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus • Bewertung der Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus **Zielsetzung – Open Label Phase** • Bewertung der Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) bei Langzeitnutzung (bis zu 52 Wochen) bei Patienten, die die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase der Studie abgeschlossen haben • Bewertung der Aufrechterhaltung des Behandlungseffektes bei Langzeitanwendung **Hypothese** Die Studie wird als positiv bewertet, wenn die Nullhypothese, dass kein Behandlungsunterschied in der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts (Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkten für Woche 12) beobachtet wird, zugunsten der Alternative verworfen wird, dass Studienteilnehmer, die in den Difelikefalin-Behandlungsarm randomisiert wurden, signifikant weniger Juckreiz erfahren als Studienteilnehmer unter Placebo. Die Hypothesentests der sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden nur dann als aussagekräftig betrachtet, wenn die primäre Analyse statistisch signifikant ist. Die Prüfung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgt sequenziell, in folgender Reihenfolge: • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 8 im Vergleich zur Baseline erreichen • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 4 im Vergleich zur Baseline erreichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 8 im Vergleich zur Baseline erreichen • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 4 im Vergleich zur Baseline erreichen • Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline mittels ANCOVA • Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline mittels ANCOVA Wenn die Analyse eines Wirksamkeitsendpunktes in der Sequenz nicht statistisch signifikant ist, wird der p-Wert für die Analysen der weiteren Wirksamkeitsendpunkte in der Sequenz entsprechend als nicht inferentiell betrachtet und die Nullhypothesen werden nicht abgelehnt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III **Studiendesign:** zwei-armig, parallel, placebokontrolliert mit anschließender Open Label Phase **Allokation:** Randomisiert **(**Zuteilungsverhältnis 1:1) **Verblindung**: doppelt verblindet **Studienhorizont**: Die Studie ist in zwei Phasen unterteilt: eine doppelt-verblindete Phase und eine Open Label Phase. Die doppelt-verblindete Phase besteht aus einer Screening-Visite, einer 7-tägigen Einlaufphase, einer 12-wöchigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase (7 - 10 Tage nach Behandlungsende). Die Open Label Phase besteht aus einer 52-wöchigen, offenen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase (7 - 10 Tage nach Behandlungsende).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Doppelt-verblindete Phase** ***Änderungen im Studienprotokoll*** Änderungen zwischen Protokoll Version 1.0 (10.04.2018) und Protokoll Version 2.0 (28.02.2019): • Es wurde ergänzt, dass ein erneutes Screening eines Patienten nur einmalig und frühestens nach zwei Wochen erfolgen konnte. • Es wurde eine Altersobergrenze von 85 Jahren als Einschlusskriterium ergänzt • Es wurde ergänzt, dass Patienten, die alternative Dialysemodalitäten (z. B. nächtliche Dialyse) erhalten, nicht das Einschlusskriterium der Hämodialysebehandlung erfüllen

		• Es wurde ergänzt, dass ein negativer Serumschwangerschafts-test innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation erfolgen muss • Es wurde erläutert, dass jeder Patient nur einmal einem erneuten Screening unterzogen werden kann • Es wurden Gründe erläutert, aufgrund derer ein Patient von der Studie ausgeschlossen werden kann • Es wurde ergänzt, dass ein SUE, das nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftritt, gemeldet werden muss, sofern der Prüfarzt hiervon Kenntnis erlangt und wenn ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation oder der Studiendurchführung nicht ausgeschlossen werden kann • die durchzuführenden Labortests wurden spezifiziert Änderungen zwischen Protokoll Version 2.0 (28.02.2019) und Protokoll Version 2.1 (12.07.2019): • Es wurden Änderungen in der Reihenfolge der sekundären Wirksamkeitsendpunkte vorgenommen Änderungen zwischen Protokoll Version 2.1 (12.07.2019) und Protokoll Version 2.2 (10.09.2019): • Die folgenden vier sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden ergänzt: o Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 8 und Woche 4 im Vergleich zur Baseline • Die Sequenz zur Hypothesentestung der sekundären Endpunkte wurde angepasst • Die Methodik für die Analyse der Veränderung des 5-D Pruritus Fragebogens und des Skindex-10 Fragebogens im Vergleich zur Baseline (sekundäre Endpunkte) wurde von einem MMRM auf ein ANCOVA-Modell geändert. ***Änderungen zwischen den SAP Versionen*** Änderungen zwischen SAP Version 1.0 (10.09.2019) und SAP Version 1.1 (09.03.2020): • Folgende Analysen wurden ergänzt: o Sensitivitätsanalysen der sekundären Endpunkte zur Veränderung des 5-D-Pruritus Fragebogens und des Skindex-10 Fragebogens im Vergleich zur Baseline o Auswertungen zu UE nach Region und angewandtem Dialyseverfahren o Auswertungen zum WI-NRS Score nach Region und angewandtem Dialyseverfahren • Folgende Analysen wurden gestrichen: o Auf die Darstellung von Kaplan Meier Plots für die Zeit bis zum Auftreten der ersten UE von besonderem Interesse wurde verzichtet o Standard MedDRA Query Analysen wurden aus den Analysen zur Verträglichkeit gelöscht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen zwischen den Protokoll Versionen und den SAP Versionen Es wurden keine Änderungen zwischen den Protokoll Versionen und den SAP Versionen vorgenommen. ***Änderungen zwischen den Studienbericht und den SAP* Versionen** Änderungen zwischen dem Bericht (16.09.2020) und dem SAP Version 1.1 (09.03.2020): • Angaben zum Anteil der Patienten, die sich die Vorgaben zur Dialyse und Studienmedikation gehalten haben, wurden nach Finalisierung des SAP, jedoch vor der Entblindung der Daten, als Variable hinzugefügt, um die Einhaltung des Dialyseplans und der Dosierung der Studienmedikation zu beschreiben • Die finale Analyse beinhaltete keine Zusammenfassungen der Entzündungsbiomarkern oder einen Vergleich der Inzidenzen von Infektionen mittels Exakten Test nach Fisher wie im SAP Version 1.1 angegeben. Die Ergebnisse zu den Entzündungs-biomarkern werden separat berichtet, sobald sie vorliegen. **Open Label Phase** ***Änderungen im Studienprotokoll*** Änderungen zwischen Protokoll Version 1.0 (10.04.2018) und Protokoll Version 2.0 (28.02.2019) für die Open Label Phase: • Die Berechnung der Dosierung von Difelikefalin während der Open Label Phase anhand des Trockengewichts (Sollgewichts am Ende der Dialyse) wurde angepasst: Gemäß Version 1.0 des Protokolls sollte die Dosierung von Difelikefalin auf dem Trockengewicht an Tag 1 der Open Label Phase basieren und sollte alle 12 Wochen angepasst werden, wenn sich das Trockengewicht um ≥ 10 % veränderte. In Version 2.0 des Protokolls wurde festgelegt, dass die Dosierung auf Basis des Trockengewichts zum Zeitpunkt des Screenings erfolgen sollte, sofern das aktuelle Trockengewicht sich um < 10 % vom Screening-Wert unterschied. Die Dosierung sollte weiterhin alle 12 Wochen angepasst werden, wenn sich das Trockengewicht um ≥ 10 % veränderte. Änderungen zwischen Version 2.0 (28.02.2019) zu Version 2.1 (12.07.2019): Es wurden keine inhaltlichen Änderungen für die Open Label Phase vorgenommen. Änderungen zwischen Version 2.1 (12.07.2019) und Version 2.2 (10.09.2019): • Es wurden keine inhaltlichen Änderungen (10.09.2019) für die Open Label Phase vorgenommen. ***Änderungen im Open Label SAP*** • Es wurden während der Studie keine Änderungen am SAP Version 1.0 (02.04.2020) vorgenommen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen zwischen dem Protokoll und dem Open Label SAP Änderungen zwischen Protokoll Version 2.2 (10.09.2019) und der SAP Version 1.0 (02.04.2020): • Im Protokoll wurden Vitalparameter auf Grundlage der Absolutwerte zur Visite sowie ihrer Veränderung gegenüber Baseline als klinisch bedeutsam definiert. Diese Definition wurde im SAP aktualisiert, um das Kriterium zur Veränderung im Vergleich zur Baseline zu entfernen, da es als nicht notwendig erachtet wurde. • Gemäß Protokoll sollte, wenn mehr als eine Auswertung im selben Visitenzeitraum stattgefunden hat, die Visite in der Analyse berücksichtigt werden, die dem geplanten Visitenzeitpunkt am nächsten lag. Im SAP wurde hingegen definiert, dass erhobene Werte gemäß der hierarchischen Priorisierung „geplante Visite“, „Visite zur vorzeitigen Beendigung“ und „außerplanmäßige Visite“ berücksichtigt wurden. ***Änderungen zwischen dem Studienbericht und dem Open Label SAP*** Änderungen zwischen Studienbericht (12.11.2020) und Open Label SAP Version 1.0 (02.04.2020): • Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde, lag nur für eine geringe Anzahl der Studienteilnehmer eine Visite für Woche 52 vor. Aus diesem Grund konnte das MMRM für die Analyse des 5-D-Pruritus Fragebogens nicht konvergieren, weshalb die Visite für Woche 52 aus dem Modell entfernt wurde. • Gemäß Open Label SAP wurden Studienteilnehmer, die den 52-wöchigen Behandlungszeitraum der Open Label Phase nicht abschlossen, als Studienteilnehmer mit Studienabbruch behandelt. Da die Studie vorzeitig durch den Sponsor abgebrochen wurde, wurden Studienteilnehmer, die zum Abbruchszeitpunkt noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, als „administrativ abgebrochen“ gemeldet. Studienteilnehmer, die die Studie aus anderen Gründen abbrachen, wurden in der Dispositionsanalyse getrennt von den Studienteilnehmern aufgeführt, die die Studie aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs durch den Sponsor nicht beenden konnten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** <u>Einschlusskriterien für die doppelt-verblindete Phase</u> Studienteilnehmer mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Bereitschaft und Fähigkeit vor Beginn der Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung zu geben 2. Fähigkeit zur klaren Kommunikation mit dem Prüfarzt und dem Personal, Fähigkeit die Studienprozedur zu verstehen sowie Fähigkeit und Bereitschaft die Studienanweisungen zu befolgen 3. Männlich oder weiblich im Alter von einschließlich 18 Jahren - 85 Jahren • Studienteilnehmer in Korea mussten männlich oder weiblich im Alter von einschließlich 19 Jahren - 85 Jahren sein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Studienteilnehmer mussten eine terminale Niereninsuffizienz haben und mussten vor Beginn des Screenings mindestens drei Monate lang drei Mal pro Woche eine Hämodialyse erhalten haben • Patienten, die gelegentlich eine zusätzliche Dialysebehandlung benötigten, um eine Flüssigkeitsüberlastung zu behandeln, konnten eingeschlossen werden, solange voraussichtlich nicht mehr als eine zusätzliche Behandlung pro Woche und nicht mehr als vier zusätzliche Behandlungen innerhalb der Studiendauer von 12 Wochen erforderlich sein würde. Patienten, die routinemäßig vier Dialysebehandlungen pro Woche benötigen waren nicht teilnahmeberechtigt. • Patienten, die eine häusliche Hämodialyse erhielten, konnten eingeschlossen werden, solange sie mindestens zwei Wochen vor dem Screening zu einer stationären Hämodialyse wechselten und einwilligten, für die Dauer der Studie bei der stationären Hämodialyse zu bleiben • Patienten, die alternative Dialysemodalitäten wie die nächtliche Dialyse erhalten, sind nicht teilnahmeberechtigt 5. Weibliche Studienteilnehmer durften zu keinem Zeitpunkt der Studie schwanger sein oder stillen 6. Weibliche Studienteilnehmer mussten zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen: • chirurgisch steril • Alter > 55 Jahre und seit mindestens einem Jahr amenorrhoisch • negativer Serumschwangerschaftstests zum Screening und Zustimmung zur Anwendung einer annehmbaren Methode der Empfängnisverhütung (z. B. hormonelle Verhütungsmittel, Barriere mit Spermizid, Intrauterinpessar, vasektomierter Partner, Abstinenz) ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation 7. Männliche Studienteilnehmer mussten zustimmen nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Sperma zu spenden und ein Kondom mit Spermizid zu verwenden oder auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu verzichten. Für vasektomierte Männer war keine Einschränkung erforderlich, sofern die Vasektomie mehr als vier Monate vor dem Screening durchgeführt wurde. 8. Studienteilnehmer mussten ein Trockengewicht von 40,0 kg bis 135,0 kg 9. Studienteilnehmer mussten mindestens zwei Single-Pool Kt/V-Messungen ≥ 1,2 oder mindestens zwei Harnstoffreduktionsraten ≥ 65 % oder eine Single-Pool Kt/V-Messung ≥ 1,2 und eine Harnstoffreduktionsrate ≥ 65 % an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening haben 10. Studienteilnehmer mussten vor der Randomisierung folgende Kriterien erfüllen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ausfüllen von mindestens vier von acht WI-NRS Fragebögen vom Beginn der 7-tägigen Einlaufphase bis einschließlich der Prä-Randomisierungsbewertung an Tag 1 • Wöchentlicher WI-NRS Durchschnittscore ≥ 5, definiert als der Durchschnitt aller erhobenen Werte von Beginn der 7-tägigen Einlaufphase bis einschließlich der Prä-Randomisierungsbewertung an Tag 1 <u>Einschlusskriterien für die Open Label Phase</u> Studienteilnehmer mussten zu Beginn der Open Label Phase zusätzlich, die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 11. Studienteilnehmer mussten mindestens 30 der 36 geplanten Dosen der Studienmedikation in der doppelt-verblindeten Phase erhalten haben 12. Studienteilnehmer mussten ein Trockengewicht von ≥ 40,0 kg haben 13. Studienteilnehmer mussten weiterhin die Einschlusskriterien 1 bis 7 erfüllen **Ausschlusskriterien** <u>Ausschlusskriterien für die doppelt-verblindete Phase</u> Studienteilnehmer, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Bekannte Nichteinhaltung der Dialysebehandlung, die nach Ermessen des Prüfarztes die Durchführung oder die Validität der Studie behindern würde 2. Während der Studie war eine Nierentransplantation geplant 3. Bekannte allergische Reaktion auf Opiate, wie z. B. Nesselsucht. Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Opioiden zusammenhängen, wie Obstipation oder Übelkeit, führten nicht zum Ausschluss. 4. Bekannte vorherige oder begleitende Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes ein unangemessenes Risiko für den Studienteilnehmer darstellen konnte, die Durchführung der Studie behindern würde oder die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen würde, einschließlich, aber nicht ausschließlich, von: • Bekannter oder vermuteter Missbrauch von Alkohol, Narkotika oder anderen Drogen oder Substanzabhängigkeit innerhalb der letzten zwölf Monate vor dem Screening • Signifikantes systolisches oder diastolisches kardiales Versagen (z. B. Klasse 4 kongestives kardiales Versagen der New York Heart Association) • Schwere psychische Erkrankung oder kognitive Beeinträchtigung (z. B. Demenz) • Jede andere relevante akute oder chronische medizinische oder neuropsychiatrische Erkrankung innerhalb von drei Monaten vor dem Screening (z. B. Diagnose von Enzephalopathie, Koma, Delirium

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Neue oder veränderte Behandlung gegen Juckreiz, einschließlich Antihistaminika und Kortikosteroiden (oral, intravenös oder topisch) innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening 6. Neue oder veränderte Verschreibung von Opioiden, Gabapentin oder Pregabalin innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening 7. Erhalt einer anderen Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor Beginn des Screenings oder Beabsichtigung der Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme an der vorliegenden Studie 8. Nach Ermessen des Prüfarztes war der Pruritus auf eine andere Ursache als eine terminale Niereninsuffizienz oder ihre Komplikationen zurückzuführen (z. B. Patienten mit begleitenden pruritischen, dermatologischen Erkrankung oder cholestatischen Lebererkrankungen). Studienteilnehmer, deren Pruritus auf Komplikationen der terminale Niereninsuffizienz, wie Hyperparathyreoidismus, Hyperphosphatämie, Anämie oder das Dialyseverfahren oder die -verschreibung zurückzuführen war, konnten eingeschlossen werden. 9. Juckreiz, der auf die Handflächen beschränkt war 10. Pruritus, der ausschließlich während der Dialysebehandlung auftrat (nach Patientenbericht) 11. Laufende UVB-Lichttherapie und Beabsichtigung der Fortführung dieser Behandlung während der Studie 12. Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Difelikefalin <u>Ausschlusskriterien für die Open Label Phase</u> Studienteilnehmer, die eines der folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Studienteilnehmer, die die doppelt-verblindete Phase der Studie abgeschlossen haben, bei denen jedoch während des Behandlungszeitraums UE auftraten, die eine weitere Behandlung mit der Studienmedikation ausschließen 2. Studienteilnehmer, die während der doppelt-verblindeten Phase die Studienanweisungen nicht befolgten 3. Studienteilnehmer, die eine Begleiterkrankung oder eine medizinische Bedingung entwickelt haben, die nach Ermessen des Prüfarztes ein unangemessenes Risiko für den Studienteilnehmer darstellen konnten, die Durchführung der Studie behindern würden oder die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen würden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Studienorganisation** Sponsor: Cara Therapeutics, Inc. **Studiendurchführung** 75 Studienzentren weltweit: • USA • Asien: Taiwan, Südkorea • Osteuropa: Polen, Ungarn, Rumänien, Tschechische Republik • Westeuropa/europäischer Ursprung: Kanada, Großbritannien, Deutschland, Australien, Neuseeland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Doppelt-verblindete Phase** <u>Difelikefalin</u> Difelikefalin (0,05 mg/ml in 0,04 M isotonischen Acetatpuffer, pH 4,5) wurde in einer Dosis von 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialysebehandlung während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes verabreicht (in der Regel drei Mal pro Woche). Nach der Verabreichung der Studienmedikation nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes musste die venöse Leitung mit mindestens 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült werden. Wenn Patienten innerhalb einer Woche aus jeglichen Gründen eine zusätzliche Dialyse erhielten, konnte eine zusätzliche Dosis Difelikefalin verabreicht werden (max. vier Dosen pro Woche). Patienten, die eine zusätzliche, ungeplante Ultrafiltrationsbehandlung erhielten, konnte keine zusätzliche Dosis Difelikefalin verabreicht werden. Die Berechnung der Dosis erfolgte auf Basis des Trockengewichts der Studienteilnehmer, d. h. dem Zielgewicht nach der Dialyse wie es vom Nephrologen oder dem Personal des Dialysezentrums während des Screenings bestimmt wurde. <u>Placebo</u> Placebo (0,04 M isotonischer Acetatpuffer, pH 4,5) wurde als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialysebehandlung während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes verabreicht (in der Regel drei Mal pro Woche). Die Vorgaben waren analog zu der Behandlung mit Difelikefalin. **Open Label Phase** Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte analog zur doppelt-verblindeten Phase. Die Berechnung der Dosierung von Difelikefalin basierte auf dem Trockengewicht des Studienteilnehmers zum Zeitpunkt des Screenings, sofern sich das Trockengewicht zum Zeitpunkt der Open Label Phase um < 10 % von dem Trockengewicht zum Screening unterschied. Wenn der Unterschied ≥ 10 % betrug, wurde das neu bestimmte Trockengewicht für die Berechnung der Dosierung herangezogen. Die Dosierung wurde alle 12 Wochen angepasst, wenn sich das Trockengewicht des Patienten um ≥ 10 % im Vergleich zum Zeitpunkt des Screenings verändert hat.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Doppelt-verblindete Phase** ***Primärer Endpunkt – Wirksamkeit*** • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 (Tag 79 - 85) im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt. ***Sekundäre Endpunkte – Wirksamkeit*** • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 (Tag 79 - 85) im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt. • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 8 im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 4 im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 8 im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 4 im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt • Veränderung der juckreizbezogenen Lebensqualität für Woche 12 im Vergleich zur Baseline, gemessen anhand des wöchentlich erhobenen Gesamtscores des Skindex-10 Fragebogens • Veränderung der juckreizbezogenen Lebensqualität für Woche 12 im Vergleich zur Baseline, gemessen anhand des wöchentlich erhobenen Gesamtscores des 5-D-Pruritus Fragebogens ***Weitere Endpunkte – Wirksamkeit*** <u>Intensität des Juckreizes</u> • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um > 0, ≥ 1, ≥ 2, ≥ 5 und ≥ 6 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen. Der wöchentliche Durchschnittsscore wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores ermittelt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen, nach Stratifizierungsvariablen • Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte und ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12 im Vergleich zur Baseline erreichen, nach Region und Dialyseverfahren • Veränderung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnitt-scores in jeder Woche der doppelt-verblindeten Phase (Woche 1 bis Woche 12) im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patienten, die zum Ende der Woche 12 ihren Juckreizzustand als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“ bewerten, gemessen anhand des PGIC Fragebogens • Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen in Bezug auf den WI-NRS Scores <u>Juckreizbezogene Lebensqualität</u> • Veränderung der juckreizbezogenen Lebensqualität in jeder Woche der doppelt-verblindeten Phase (Woche 1 bis Woche 12) im Vergleich zur Baseline, gemessen anhand o des Gesamtscores des 5-D-Pruritus Fragebogens o jeder der fünf Domänen des 5-D-Pruritus Fragebogens o des Anteils der Patientenmit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte des Gesamtscores des 5-D-Pruritus Fragebogens o des Gesamtscores des Skindex-10 Fragebogens o jeder der drei Domänen des Skindex-10 Fragebogens o des Anteils der Patientenmit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte des Gesamtscores des Skindex-10 Fragebogens ***Weitere Endpunkte – Verträglichkeit*** • UE • EKG • Vitalparameter • Laborparameter • Veränderung inflammatorischer Biomarker (z. B. IL-6, IL-8 und GM-CSF) • Anzahl der Patienten mit verpassten Dialyseterminen • Inzidenz von Infektionen, erhoben mittels UE, Krankenhaus-aufenthalten und/oder der Verwendung von Antibiotika **Open Label Phase** ***Endpunkt – Wirksamkeit*** • Veränderung der juckreizbezogenen Lebensqualität mittels 5-D-Pruritus Fragebogens: o Veränderung des Gesamtscores des 5-D-Pruritus Frage-bogens über die gesamte Studiendauer (doppelt-verblindete Phase und Open Label Phase) im Vergleich zur Baseline (Tag 1 vor Randomisierung) o Veränderung des Gesamtscores des 5-D-Pruritus Frage-bogens über die Open Label Phase im Vergleich zur letzten Erhebung in der doppelt-verblindeten Phase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Veränderung der fünf Domänenscores des 5-D-Pruritus Fragebogens über die gesamte Studiendauer (doppelt-verblindete Phase und Open Label Phase) im Vergleich zur Baseline (Tag 1 vor Randomisierung) ○ Veränderung der fünf Domänenscores des 5-D-Pruritus Fragebogens über die Open Label Phase im Vergleich zur letzten Erhebung in der doppelt-verblindeten Phase ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu jeder Visite im Vergleich zur Baseline (Tag 1 vor Randomisierung) ○ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu jeder Visite im Vergleich zur letzten Erhebung in der doppelt-verblindeten Phase ***Endpunkte – Verträglichkeit*** • UE • Laborparameter • Vitalparameter • EKG • Veränderung inflammatorischer Biomarker • Inzidenz von Infektionen, erhoben mittels UE, Krankenhaus-aufenthalten und/oder der Verwendung von Antibiotika
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Doppelt-verblindete Phase** Die folgenden sekundären vier sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden durch Version 2.2 des Protokolls (10.09.2019) ergänzt: • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 4 und Woche 8 im Vergleich zur Baseline
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Planung** • Geplant waren 350 Studienteilnehmer (175 pro Behandlungs-gruppe, 1:1 Randomisierung) • In Abhängigkeit der Ergebnisse der unverblindeten Interims-analyse, die nach der Randomisierung von circa 50 % der beabsichtigten 350 Studienteilnehmer geplant war, konnte die Studie auf 500 Studienteilnehmer (250 pro Behandlungsgruppe) erweitert werden • Randomisierung in ca. 95 Studienzentren **Teststärkenanalyse** <u>Initiale Teststärkenanalyse</u> • Fallzahlen: 175 Patienten pro Behandlungsgruppe • Die Fallzahlen wurden so kalkuliert, um mit einer Power von 96 % einen Behandlungsunterschied von 20 % für das Ansprechen im WI-NRS Fragebogen (Verbesserung um

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline) mittels eines zweiseitigen, kontinuitätskorrigierten Chi-Quadrat-Test detektieren zu können • Annahmen basierend auf den Daten der Phase-2-Studie CR845-CLIN2101: Responserate von 50 % in der Difelikefalingruppe und Responserate von 30 % in der Placebogruppe <u>Teststärkenanalyse auf Basis der Interimsanalyse</u> • Fallzahlen: 250 Patienten pro Behandlungsgruppe • Die Fallzahlen wurden so kalkuliert, um mit einer Power von ca. 90 % einen Behandlungsunterschied von 15 % für das Ansprechen im WI-NRS Fragebogen (Verbesserung um ≥ 3 Punkte im Vergleich zur Baseline) mittels eines zweiseitigen, kontinuitätskorrigierten Chi-Quadrat-Test detektieren zu können • Annahmen: Responserate von 45 % in der Difelikefalingruppe und Responserate von 30 % in der Placebogruppe
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalyse** Eine unverblindete Interimsanalyse zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße wurde durchgeführt als ca. 50 % der ersten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und diese entweder die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Die Interimsanalyse erfolgte durch das IDMC mittels eines Conditional Power Ansatzes. Ein unverblindeter Statistiker, der nicht Teil des Studienteams war, stellte den Komiteemitgliedern, die nicht am DSMB beteiligt waren, die Ergebnisse der Interimsanalyse bereit. Das Studienteam blieb während der Interimsanalyse weiterhin für die Daten verblindet. Das IDMC erhielt jedoch unverblindete, zusammenfassende Ergebnisse, um den benötigten Stichprobenumfang erneut zu schätzen. Diese Daten wurden nicht in das verblindete Studienteam kommuniziert. Auch dem DSMB wurde lediglich die Entscheidung über die Stichprobengröße mitgeteilt, es erhielt jedoch keine Informationen über die Zwischenergebnisse. Die Interimsanalyse erfolgte anhand der letzten Version des SAPs (Version 1.1). Der Datenschnitt für die Interimsanalyse erfolgte am 11.09.2019. Die Ergebnisse wurden dem IDMC im Oktober 2019 berichtet. **Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch** • Studienteilnehmer konnten die Studie zu jeder Zeit auf eigenen Wunsch abbrechen • Studienteilnehmer konnten zu jeder Zeit aus folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen werden: 1. Ausschluss aus Gründen der Sicherheit, des Verhaltens, der Einhaltung des Behandlungsprotokolls oder administrativen Gründen nach Ermessen des Prüfarztes oder des Sponsors, einschließlich aber nicht beschränkt auf:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Lost to Follow-up ○ UE ○ Fehlende therapeutische Wirksamkeit ○ Schwangerschaft ○ Teilnahmeberechtigung (Ein-/Ausschlusskriterien) ○ Protokollverletzungen (durch den Patienten) ○ Rücknahme der Einverständniserklärung 2. Verpassen von drei aufeinanderfolgenden Dosen entweder für Woche 11 oder Woche 12 der doppelt-verblindeten Phase (diese Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Sponsor trotzdem noch in die Open Label Phase der Studie aufgenommen werden) 3. Verpassen von sechs aufeinanderfolgenden Dosen innerhalb der doppelt-verblindeten Phase (diese Patienten konnten nach Ermessen des Prüfarztes und in Absprache mit dem Sponsor trotzdem noch in die Open Label Phase der Studie aufgenommen werden) 4. Erhalt einer verbotenen Begleitmedikation nach Ermessen des Sponsors/medizinischen Monitors 5. Eintritt einer Schwangerschaft
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die 1:1 Randomisierung erfolgte mittels IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungs-faktoren: • Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der Woche vor der Randomisierung (ja/nein) und • Vorhandensein einer der folgenden spezifischen medizinischen Bedingungen (ja/nein): ○ Sturz oder Fraktur (im Zusammenhang mit einem Sturz) in der medizinischen Vorgeschichte ○ Verwirrtheitszustand, Gemütszustand verändert oder Desorientiertheit ○ Gang- oder Bewegungsstörung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die 1:1 Randomisierung erfolgte mittels IWRS Während der doppelt-verblindeten Phase der Studie waren Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und Sponsoren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo verblindet. Für die Open Label Phase wurde die Verblindung aufgehoben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung mittels IWRS gemäß computergeneriertem Randomisierungsschema
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	**Doppelt-verblindete Phase** a) verblindet b) verblindet c) verblindet In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IWRS aufgehoben werden. Wenn möglich sollte in einem solchen Fall zuvor der medizinische Monitor kontaktiert werden. Der Sponsor und der medizinische Monitor erhielten einen Bericht, wann immer die Verblindung aufgehoben wurde. Eine unverblindete Interimsanalyse zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße wurde durchgeführt als ca. 50 % der ersten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und diese entweder die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Die Interimsanalyse erfolgte durch das IDMC. Ein unverblindeter Statistiker, der nicht Teil des Studienteams war, stellte den Komiteemitgliedern, die nicht am DSMB beteiligt waren, die Ergebnisse der Interimsanalyse bereit. Das Studienteam blieb während der Interimsanalyse weiterhin für die Daten verblindet. Das IDMC erhielt jedoch unverblindete, zusammenfassende Ergebnisse, um den benötigten Stichprobenumfang erneut zu schätzen. Diese Daten wurden nicht in das verblindete Studienteam kommuniziert. Auch dem DSMB wurde lediglich die Entscheidung über die Stichprobengröße mitgeteilt, es erhielt jedoch keine Informationen über die Zwischenergebnisse. **Open Label Phase** a) unverblindet b) unverblindet c) unverblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	• Identische Verabreichung als Bolusinjektion am Ende einer Dialysebehandlung • Placebo mit den gleichen physikalischen Eigenschaften wie Difelikefalin • Identische Verpackung und Verpackungsgröße • Identische Lagerung • Identischer Transport

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Doppelt-verblindete Phase** ***Primärer Endpunkt – Wirksamkeit*** <u>WI-NRS Score: Verbesserung ≥ 3 Punkte</u> • Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population sowie der PP-Population • Der Baseline WI-NRS Score wurde als Durchschnitt der täglichen WI-NRS Scores, die innerhalb der Einlaufphase (inklusive Prä-Randomisierungsbewertung an Tag 1) erhoben wurden, bestimmt • Der wöchentliche Mittelwert des WI-NRS Scores wurde aus den täglich erhobenen WI-NRS Scores einer Woche bestimmt • Der Vergleich der Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte für Woche 12 zwischen Difelikefalin und Placebo wurde mittels logistischer Regression durchgeführt, fehlende Werte wurden mittels MI ersetzt (MCMC Methode für nicht-monoton fehlende Daten und monotone Regression für monoton fehlende Daten) • Die MI erfolgte für Patienten der Interimsanalyse und für Patienten der finalen Analyse unabhängig voneinander. Ebenso wurden die logistische Regression und die Ergebnisse unabhängig für beide Stichproben erstellt und anschließend mittels CHW Verfahren kombiniert und angepasst. Das OR wurde mit der Methode von Hung und Lawrence bestimmt. • Mit den folgenden Sensitivitätsanalysen sollte die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse durch verschiedene Imputationsmethoden bestätigt werden. Für diese wurde der finale p-Wert ebenfalls auf Basis des CHW Verfahrens berechnet: o Studienteilnehmer mit frühem Studienabbruch wurden als nicht-Responder bewertet; Patienten mit fehlenden Werten bis Woche 12 wurden mittels MI wie in der primären Analyse imputiert; die Analyse erfolgte ähnlich wie in der primären Analyse mithilfe der logistischen Regression o MI mittels MNAR Methode o Tipping-Point-Analyse: MI mit MNAR Ansatz für Difelikefalin und MAR Ansatz für Placebo zur Beurteilung der Robustheit der MAR-Annahme • Zusätzlich wurden die primäre Analyse sowie die Sensitivitäts-analysen ohne die Adjustierung mittels CHW Verfahren durchgeführt. ***Sekundäre Endpunkte – Wirksamkeit*** <u>WI-NRS Score: Verbesserung ≥ 3 Punkte und ≥ 4 Punkte</u> • Die Analyse dieser sekundären Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population sowie der PP-Population • Die Analyse der sekundären Endpunkte zur Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte (für Woche 4 und 8) und ≥ 4 Punkte (für Woche 4, 8 und 12) erfolgte anhand der gleichen Methodik wie für den primären Endpunkt beschrieben

		5-D-Pruritus Fragebogen und Skindex-10 Fragebogen: Veränderung zur Baseline • Die Analyse dieser sekundären Endpunkte erfolgte auf Basis der ITT-Population sowie der PP-Population • Der Baseline 5-D-Pruritus Gesamtscore und der Baseline Skindex-10 Gesamtscore wurden an Tag 1 vor der Randomisierung erhoben • Die Analyse der Veränderung zur Baseline erfolgte als Kovarianzanalyse mittels ANCOVA, mit Behandlung als fixer Effekt sowie Baseline-Wert, Region und Stratifizierungs-variablen als Kovarianten o Bei Probanden, die die Behandlung abbrachen, aber weiterhin die Fragebögen 5-D-Pruritus und Skindex-10 Scores ausfüllten, wurden diese Werte nach dem Behandlungsabbruch zensiert; für die zensierten Scores galten die Regeln für fehlende Werte o Fehlende Domänen-Scores für Woche 12 wurden für jeden Fragebogen mittels MI imputiert, unter der Annahme, dass frühe Studienabbrecher ähnliche Werte erzielen würden wie andere Patienten unter der selben Behandlung; es wurden alle verfügbaren Werte bis Woche 12 bei der MI berücksichtigt; für die MI erfolgte keine Aufteilung in Patienten der Interimsanalyse und Patienten der finalen Analyse o Es wurden die LS-MW, SE, 95%-KIs und die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen dargestellt, die über die imputierten Daten aus der ANCOVA-Analyse berichtet wurden. • Es wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt: o Analyse mittels MMRM mit Behandlung, Woche und Behandlung-Woche-Interaktion als fixe Effekte sowie Baseline-Wert, Region und Stratifizierungsvariablen als Kovarianten o Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix; sollte diese nicht konvergieren wurde eine symmetrische Kovarianzmatrix verwendet o Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte o Kovarianzanalyse mittels ANCOVA, mit Imputation fehlender Werte auf Basis der Placebogruppe Fehlende Domänen-Scores für Woche 12 wurden für jeden Fragebogen mittels MI imputiert, unter der Annahme, dass Studienabbrecher unabhängig von ihrer Randomisierung ähnliche Werte erzielen würden wie Patienten der Placebo-gruppe mit vollständigen Daten; es wurden alle verfügbaren Werte bis Woche 12 bei der MI berücksichtigt; für die MI erfolgte keine Aufteilung in Patienten der Interimsanalyse und Patienten der finalen Analyse o Kovarianzanalyse mittels ANCOVA, mit Imputation fehlender Werte auf Basis der Baseline-Verteilung Fehlende Domänen-Scores für Woche 12 wurden für jeden Fragebogen mittels MI imputiert, unter der Annahme, dass die unbeobachteten Werte von Studienabbrechern zu Werten zurückkehren, die der Population zu Studienbeginn ähnlich sind

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienpopulationen Registrierte Population (enrolled population) Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die eine schriftliche Einwilligungserklärung erteilt haben. ITT-Population Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Ihre Analyse erfolgte entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte in der doppelt-verblindeten Phase herangezogen. Verträglichkeitspopulation der doppelt-verblindeten Phase Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Verträglichkeits-endpunkte in der doppelt-verblindeten Phase herangezogen. PP-Population Die Population stellt eine Teilpopulation der ITT-Population dar und schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokoll-abweichungen ein, die die Effektivitätsanalysen beeinflussen könnten. Dieser Population wurde für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte herangezogen. Studienteil-nehmer, die die folgenden Kriterien erfüllten wurden in die PP-Population eingeschlossen: • Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Dosen der Studien-medikation • Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation für Woche 11 und Woche 12, wenn der Studienteilnehmer bis Woche 12 an der Studie teilnahm • kein Erhalt einer anderen Behandlung als diejenige, zu der der Studienteilnehmer randomisiert wurde • mittlerer Baseline WI-NRS Score ≥ 5,0 • Vorliegen von wöchentlichen Mittelwerten des WI-NRS Scores für mindestens 75 % der Studienwochen, während der an der Studie teilgenommen wurde • keine Verwendung von signifikanten Mengen an eingeschränkten und verbotenen Medikamenten • keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen **Open Label Phase** Für die Open Label Phase waren keine primären und sekundären Zielkriterien benannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Doppelt-verblindete Phase** ***Subgruppenanalysen*** <u>Die folgenden Subgruppenmerkmale waren a priori definiert:</u> • in der Interimsanalyse enthalten (ja, nein) • Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz während der Einlaufphase (ja, nein) • Vorhandensein von spezifischen medizinischen Bedingungen* (ja, nein) • Studienregion (USA, Asien, Osteuropa, Westeuropa/europäischer Ursprung) • Dialyseverfahren (Hämodialyse, Hämodiafiltration) • Studienzentren * Sturz oder Knochenbruch als Folge eines Sturzes in der medizinischen Vorgeschichte, Verwirrtheitszustand oder Änderung des mentalen Status oder veränderter mentaler Status oder Desorientierung, Gang- oder Bewegungsstörung **Open Label Phase** Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. **Gepoolte Analysen** Für die Wirksamkeitsendpunkte der doppelt-verblindeten Phasen sowie der Open Label Phasen der Schwesterstudien KALM-1 und KALM-2 wurden zusätzlich gepoolte Analysen durchgeführt, die im CTD Modul 2.7.3 (10.12.2020) dargestellt wurden (58).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Doppelt-verblindete Phase** b) n = 473 • Difelikefalin: n = 237 • Placebo: n = 236 b) n = 471 • Difelikefalin: n = 235 • Placebo: n = 236 c) <u>ITT-Population (n = 473)</u> • Difelikefalin: n = 237 • Placebo: n = 236 <u>PP-Population (n = 418)</u> • Difelikefalin: n = 205 • Placebo: n = 213

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Open Label Phase a) es erfolgte keine Randomisierung b) n = 399 c) n = 399 • zuvor in die Difelikefalingruppe randomisiert: n = 189 • zuvor in die Placebogruppe randomisiert: n = 210
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Doppelt-verblindete Phase** <u>Difelikefalin (n = 29)</u> • UE (n = 13) • fehlende therapeutische Wirksamkeit (n = 1) • Lost to Follow-up (n = 1) • Teilnahmeberechtigung (n = 2) • Protokollverletzung (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 5) • andere Gründe (n = 6) <u>Placebo (n = 13)</u> • UE (n = 7) • Protokollverletzung (n = 2) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1) • andere Gründe (n = 3) **Open Label Phase** <u>Difelikefalin/Difelikefalin (n = 187)</u> • UE (n = 9) • Teilnahmeberechtigung (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 7) • administrative Gründe (n = 19) • andere Gründe (n = 5) • vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 146) <u>Placebo/Difelikefalin (n = 207)</u> • UE (n = 12) • fehlende therapeutische Wirksamkeit (n = 2) • Teilnahmeberechtigung (n = 1) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 4) • administrative Gründe (n = 17) • andere Gründe (n = 4) • vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 167)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Doppelt-verblindete Phase** • Einschluss des ersten Patienten: 20.07.2018 • letzte Studienvisite des letzten Patienten: 28.02.2020 • Datum des Studienberichts: 16.09.2020 **Open Label Phase** • Einschluss des ersten Patienten: 26.11.2018 • letzte Studienvisite des letzten Patienten: 31.03.2020 • Datum des Studienberichts: 12.11.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	**Doppelt-verblindete Phase** Beendigung der Studie nach Prüfplan **Open Label Phase** Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor aus administrativen Gründen.
a: nach CONSORT 2010 (10). Quellen: Studienberichte (48, 69), Studienprotokolle (26) und statistische Analysepläne (27, 72) der Studie KALM-2		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

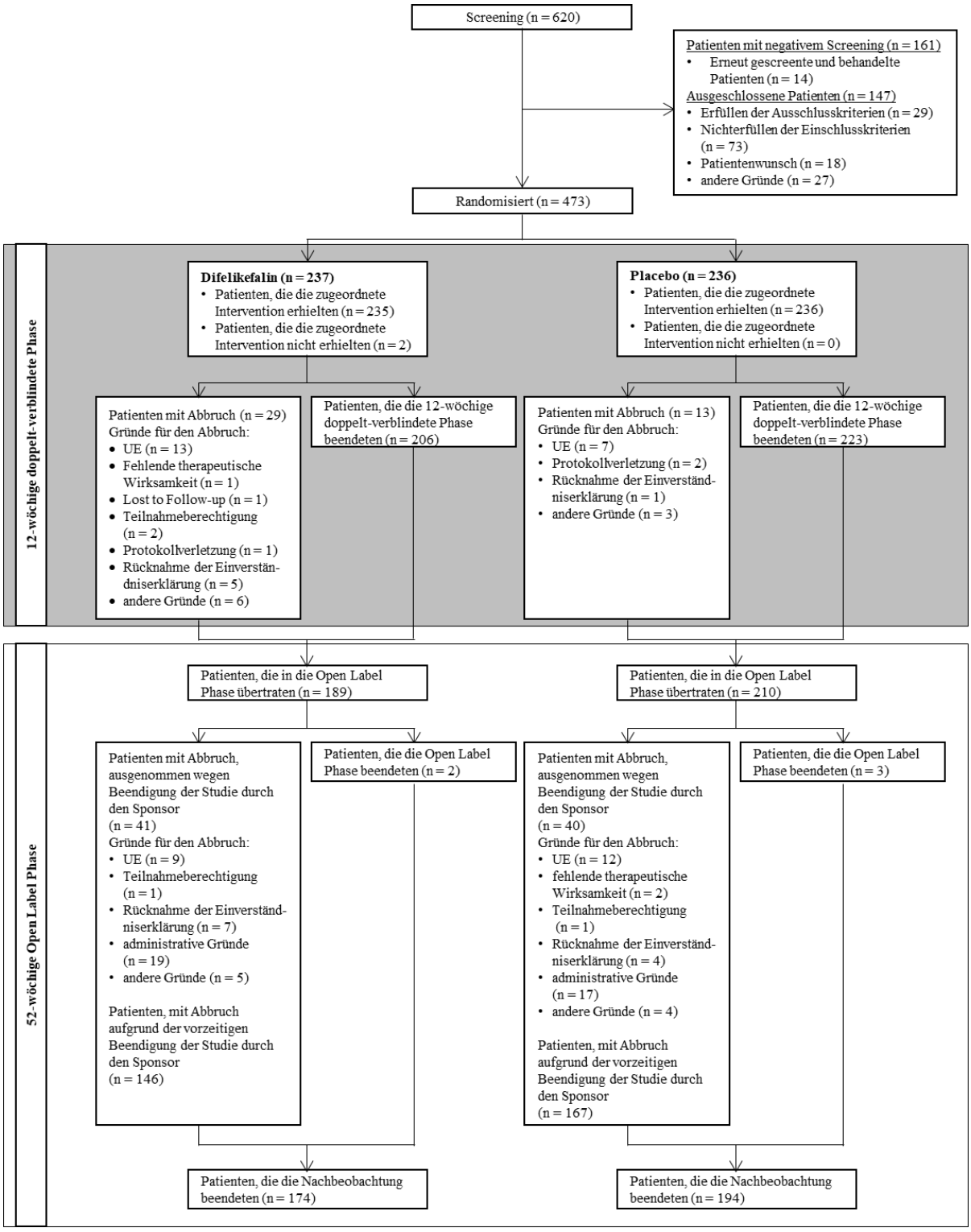


Abbildung 4-85: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie KALM-2

Studie CLIN3101

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIN3101 nach TREND

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
1	Titel, Zusammenfassung	**Titel** An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus **Zusammenfassung** Untersuchung der Verträglichkeit von intravenös verabreichtem Difelikefalin (Dosis von 0,5 µg/kg) bei Langzeitnutzung (bis zu 52 Wochen) bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus, die zuvor an einer klinischen Studie zu Difelikefalin teilgenommen haben (CLIN2005 (Teil B) oder CLIN2101 (Teil A)), und bei de novo Patienten.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	**Wissenschaftlicher Hintergrund** CKD-aP ist eine weit verbreitete, chronische Erkrankung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, insbesondere bei Patienten, die eine Hämodialysebehandlung erhalten. Die Ursache des CKD-aP wird als multifaktoriell angesehen und schließt eine Fehlfunktion des Immunsystems sowie ein Ungleichgewicht im endogenen Opioidsystem ein. Derzeitig sind in Europa keine Behandlungen für die Indikation CKD-aP zugelassen und die angewendeten Off-Label Therapien behandeln die Erkrankung unzureichend. Difelikefalin ist ein selektiver κ-Opioidrezeptor-Agonist, der aufgrund seiner minimalen Penetration der Blut-Hirn-Schranke vorrangig κ-Opioidrezeptoren an peripheren Zellen und Immunzellen aktiviert. Die antipruritische Wirkung von Difelikefalin wurde in nicht klinischen und klinischen Studien nachgewiesen. **Rationale** Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Open Label Studie, die die Verträglichkeit von Difelikefalin untersucht. Das ausgewählte Studiendesign ist in der klinischen Entwicklung üblich, um Informationen zur Langzeitverträglichkeit zu gewinnen. Die Studiendauer von 52 Wochen entspricht den Leitlinien des International Council for Harmonisation (ICH) und der FDA.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, *sampling* Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	**Einschlusskriterien** Studienteilnehmer mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden: 1. Bereitschaft und Fähigkeit vor Beginn der Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung zu geben 2. Fähigkeit zur klaren Kommunikation mit dem Prüfarzt und dem Personal, Fähigkeit die Studienprozedur zu verstehen sowie Fähigkeit und Bereitschaft die Studienanweisungen zu befolgen 3. Männer oder Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren, die an den Studien CLIN2005 (Teil B) oder CLIN2101 (Teil A) teilgenommen haben oder de novo Patienten 4. Studienteilnehmer mussten eine terminale Nieren-insuffizienz haben und eine Hämodialyse erhalten, sowie mäßigen bis schweren Pruritus aufweisen 5. Studienteilnehmer, die zuvor an den Studien CLIN2005 oder CLIN2101 teilgenommen hatten, mussten weiterhin einen CKD-aP haben. De novo Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen CKD-aP haben. 6. Weibliche Studienteilnehmer mussten zudem eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Nicht im gebärfähigen Alter (chirurgisch steril oder postmenopausal) • Negativer Schwangerschaftstest zum Screening und Zustimmung zur Anwendung einer annehmbaren Methode der Empfängnisverhütung ab dem Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zur Follow-up Visite oder sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation 7. Männliche Studienteilnehmer mussten zustimmen nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Sperma zu spenden und ein Kondom mit Spermizid zu verwenden oder auf heterosexuellen Geschlechts-verkehr verzichten. Für vasektomierte Männer war keine Einschränkung erforderlich, sofern die Vasektomie mindestens vier Monate vor dem Screening durchgeführt wurde. 8. Studienteilnehmer mussten ein Trockengewicht von ≥ 40,0 kg haben 9. Studienteilnehmer mussten eine adäquate Dialyse erhalten, die durch mindestens zwei Single-Pool Kt/V-Messungen ≥ 1,2 oder mindestens zwei Harnstoff-reduktionsraten ≥ 65 % oder eine Single-Pool Kt/V-Messung ≥ 1,2 und eine Harnstoffreduktionsrate ≥ 65 % im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening definiert war. 10. De novo Patienten mussten bis zu vier WI-NRS Fragebögen in der Woche vor der ersten Dosis der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation ausfüllen und mindestens einmal einen NRS Score > 4 erreichen **Ausschlusskriterien** Studienteilnehmer, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Erhalt einer Prüfsubstanz, ausgenommen der Studienmedikation in den Studien CLIN2005 (Teil B) und CLIN2102 (Teil A), innerhalb von 30 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis des Studienmedikaments der vorliegenden Studie oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme an der vorliegenden Studie 2. Vorliegen von Faktoren, die nach Ermessen des Prüfarztes ein unangemessenes Risiko für den Studienteilnehmer darstellen konnten, die Durchführung der Studie behindern würden oder die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen würden, einschließlich, aber nicht ausschließlich, von: • Bekannter oder vermuteter Missbrauch von Alkohol, Narkotika oder anderer Drogen oder Substanzabhängigkeit innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening • Klasse 4 kongestives kardiales Versagen gemäß der New York Heart Association • Schwere psychische Erkrankung oder kognitive Beeinträchtigung (z. B. Demenz) • Jede andere relevante akute oder chronische medizinische oder neuropsychiatrische Erkrankung 3. Abnormale Leberfunktion zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als: • Serum-ALT oder -AST > 2,5x ULN und/oder • Gesamtbilirubin > 2x ULN <u>De novo Patienten</u> De novo Patienten, die eines der folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Bekannte allergische Reaktion auf Opiate, wie z. B. Nesselsucht oder Anaphylaxie. Nebenwirkungen, die mit der Einnahme von Opioiden zusammenhängen, wie Obstipation oder Übelkeit, führten nicht zum Ausschluss. 2. Nach Ermessen des Prüfarztes war der Pruritus auf eine andere Ursache als eine terminale Niereninsuffizienz oder ihre Komplikationen zurückzuführen (z. B. Patienten mit begleitenden pruritischen, dermatologischen Erkrankungen oder cholestatischen Lebererkrankungen). Patienten, deren Pruritus auf Komplikationen der terminalen Niereninsuffizienz, wie Hyperparathyreoidismus, Hyperphosphatämie, Anämie oder das Dialyseverfahren oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die -verschreibung zurückzuführen war, konnten eingeschlossen werden. 3. Juckreiz, der auf die Handflächen beschränkt war <u>Änderung zwischen Protokoll Version 1.0 (02.05.2017) und Protokoll Version 1.1 (15.05.2018)</u> Version 1.0 des Protokolls sah lediglich den Einschluss von Patienten vor, die zuvor an Studie CLIN2005 (Teil B) oder Studie CLIN2101 (Teil A) teilgenommen hatten. Mit Version 1.1 wurde der Einschluss von de novo Patienten erlaubt. **Studienorte** Die Studie wurde in 25 Studienzentren in den USA durchgeführt. **Studienaufbau** <u>Screening:</u> Innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation erfolgte eine Screening-Visite, um die Eignung der Patienten zur Studienteilnahme zu beurteilen. Eine Wiederholung des Screenings wurde individuell geprüft und musste vom Sponsor oder vom medizinischen Monitor genehmigt werden. <u>Behandlung</u> Die Behandlung der Studienteilnehmer erfolgte über einen Zeitraum von 52 Wochen. Alle Visiten innerhalb der Behandlungsphase erfolgten zu den Dialysebehandlungen der Studienteilnehmer. Die Visite zum Ende der Behandlung erfolgte zum Zeitpunkt der ersten Dialyse nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder der ersten Dialyse nach dem vorzeitigen Abbruch der Studie. <u>Nachuntersuchung</u> Sieben bis zehn Tage nach der Visite zum Ende der Behandlung erfolgte die Visite zur Nachuntersuchung.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Difelikefalin (0,05 mg/ml in 0,04 M isotonischen Acetatpuffer, pH 4,5) wurde in einer Dosis von 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialysebehandlung währen oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes über die venöse Leitung des Dialyse-kreislaufes verabreicht (in der Regel drei Mal pro Woche). Nach der Verabreichung der Studienmedikation musste die venöse Leitung mit mindestens 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült werden. Wenn Patienten innerhalb einer Woche aus jeglichen Gründen eine zusätzliche Dialyse erhielten, konnte eine zusätzliche Dosis Difelikefalin verabreicht werden (max. vier Dosen pro Woche). Die Berechnung der Dosis erfolgte auf Basis des Trockengewichts der Studienteilnehmer an Tag 1. Die Dosierung wurde monatlich angepasst, wenn sich das Trockengewicht des Patienten um ≥ 10 % im Vergleich zu Tag 1 veränderte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Spezifisches Studienziel	Bewertung der Verträglichkeit von intravenös verabreichten Difelikefalin in einer Dosis von 0,5 µg/kg bei Langzeitnutzung (bis zu 52 Wochen) bei Hämodialyse-patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus, die zuvor an einer klinischen Studie zu Difelikefalin (Studie CLIN2005 (Teil B) oder Studie CLIN2101 (Teil A)) teilgenommen haben, und bei de novo Patienten.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Für die vorliegende Studie waren keine primären und sekundären Zielkriterien benannt. **Endpunkte – Verträglichkeit** • UE • Körperliche Untersuchung • Vitalparameter • EKG • Laborparameter **Weitere Endpunkte** • Hospitalisierungen • Inzidenz von Infektionen, erhoben mittels UE • Verwendung von Erythropoese-stimulierenden Mitteln und Eisen • Veränderung inflammatorischer Biomarker (z. B. IL-6, IL-8 und GM-CSF)
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Für die Studie war eine Fallzahl von ca. 300 Studienteilnehmern geplant. <u>Änderung zwischen Protokoll Version 1.1 (15.05.2018) und Protokoll Version 1.2 (20.04.2019)</u> Die geplante Fallzahl von 240 Studienteilnehmern wurde auf 300 Studienteilnehmer erhöht, um zusätzliche de novo Patienten einschließen zu können. **Interimsanalyse** Für die vorliegende Studie war keine Interimsanalyse geplant. Es erfolgte keine ungeplante Interimsanalyse. **Abbruchregeln** • Studienteilnehmer konnten die Studie zu jeder Zeit auf eigenen Wunsch abbrechen • Studienteilnehmer konnten zu jeder Zeit aus Gründen der Sicherheit, des Verhaltens, der Einhaltung des Behandlungs-protokolls oder administrativen Gründen nach Ermessen des Prüfarztes oder des Sponsors ausgeschlossen werden • Wenn die Studienmedikation abgesetzt wurde, musste eine Visite zum vorzeitigen Studienabbruch zum Zeitpunkt der ersten Dialysebehandlung nach der letzten Dosis der Studien-medikation oder so bald wie möglich erfolgen. Die Follow-up Visite sollte innerhalb eines Zeitraums von sieben bis zehn Tagen nach der Visite zum vorzeitigen Studienabbruch erfolgen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Studienteilnehmer galten als Lost to Follow-up, wenn nach mindestens drei dokumentierten Versuchen des Studienzentrums, den Patienten zu kontaktieren, keine Rückmeldung durch den Studienteilnehmer erfolgte
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine unkontrollierte, Open Label Studie handelt, erfolgte keine Zuordnung der Studienteilnehmer. Alle Studienteilnehmer erhielten Difelikefalin in einer Dosis von 0,5 µg/kg. Aufgrund der Rekrutierung aus den Studien CLIN2005 (Teil B) und CLIN2101 (Teil A) sowie der de novo Rekrutierung, wurden die Ergebnisse in den Studienunterlagen für alle Patienten gepoolt sowie getrennt nach Difelikefalin-Vortherapie, Placebo-Vortherapie oder de novo Therapie dargestellt.
9	Verblindung	Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine Open Label Studie ohne Randomisierung handelt, waren weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	**Bezeichnung der kleinsten Einheit:** Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	**Endpunkte - Verträglichkeit** <u>UE</u> *Gesamt, nach Schweregrad, SUE* • UE wurden vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zur Follow-up Visite, bis zum vorzeitigen Studienabbruch oder bis zu sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, abhängig davon welcher Zeitpunkt später eintrat • Die Darstellung der UE erfolgte anhand der behandlungsbedingten UE, die definiert waren als UE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Follow-up Visite, bis zum vorzeitigen Studienabbruch oder bis zu sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten • Wenn das Startdatum eines UE unbekannt war, wurde das UE als behandlungsbedingt eingestuft • UE wurden anhand SOC und PT nach MedDRA Version 20.0 kodiert • Die UE wurden durch den Prüfarzt in die Schweregrade mild, moderat und schwer eingeteilt; wenn ein Schweregrad nicht dokumentiert wurde, wurde dieser als schwer eingestuft • Traten mehrere identische UE bei einem Studienteilnehmer auf, wurde das UE mit dem höchsten Schweregrad gewertet

		• Der Prüfarzt sollte außerdem den Zusammenhang zwischen dem UE und der Studienmedikation bewerten (nicht zusammenhängend oder zusammenhängend); wenn keine Informationen über einen Zusammenhang dokumentiert wurden, wurde das UE als zusammenhängend mit der Studienmedikation eingestuft • Als SUE waren jedwede UE definiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erforderten, zu anhaltender Behinderung führten ein Geburtsfehler waren oder ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellten. SUE, die bis zu 30 Tage nach der Follow-up Visite auftraten, wurden erhoben, wenn sie nach Ermessen des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. • Für die folgenden Endpunkte wurden Inzidenzen für die gesamte Verträglichkeitspopulation sowie nach Vorbehandlung (Difelikefalin/Difelikefalin, Placebo/ Difelikefalin, de novo) erstellt: o UE; SUE; UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation; schwere UE; SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation; UE, die zum Abbruch der Medikation führten; UE, die zum Studienabbruch führten und UE von besonderem Interesse o UE nach SOC und PT o SUE nach SOC und PT o schwere UE nach SOC und PT o UE in Zusammenhang mit der Studienmedikation nach SOC und PT o UE nach SOC bzw. PT und höchstem Schweregrad o UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Medikation führten o UE nach PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer aufgetreten sind o UE nach SOC und PT, die zum Tod führten o UE nach CMQ und SMQ o SUE nach SMQ o Infektionen nach PT o Infektionen nach PT, mit potenziellem Zusammenhang mit dem CKD-aP *UE von besonderem Interesse* • Als UE von besonderem Interesse wurden die PT Gangstörung, Sturz, Schwindelgefühl, Somnolenz, Krampfanfall, Synkope, Gemütszustand verändert, Stimmungsänderung, ungewöhnliches Gefühl/ Empfinden, Tachykardie und Palpitationen definiert • Für die genannten UE von besonderem Interesse wurden für die gesamte Verträglichkeitspopulation sowie nach Vorbehandlung (Difelikefalin/

		Difelikefalin, Placebo/Difelikefalin, de novo) die folgenden Auswertungen erstellt: o Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach PT o Inzidenz von UE von besonderem Interesse nach PT in 12-Wochen-Intervallen o Prävalenz von UE von besonderem Interesse nach PT in 12-Wochen-Intervallen o Zeit bis zum Auftreten der UE von besonderem Interesse o Swimmer-Plots: graphische Darstellung der Dauer und zeitliche Beziehung der UE von besonderem Interesse <u>Laborparameter</u> • Blutproben wurden an Tag 1 vor der Verabreichung der Studienmedikation, für Woche 4, 12, 24, 36 und 52 analysiert • quantitative Laborparameter wurden als Veränderung zur Baseline und als Inzidenzen in den Kategorien unter, innerhalb und oberhalb der Referenzspanne dargestellt • Die Berichterstattung erfolgte in internationalen Einheiten • Für ALT, AST, Bilirubin und AP erfolgten des Weiteren folgende Auswertungen: o ALT und AST: > 3x ULN und > 5x ULN o Bilirubin: > 2x ULN o AP: > 1,5x ULN o Potenzielle Hy's Law Fälle: ALT oder AST > 3x ULN und Bilirubin > 2x ULN <u>Vitalparameter</u> o Vitalparameter wurden an Tag 1 vor der Verabreichung der Studienmedikation, für Woche 4, 12, 24, 36 und 52 sowie zur Follow-up Visite erhoben o Das Trockengewicht wurde zum Screening, an Tag 1 und anschließend alle vier Wochen erhoben o Zu jedem Zeitpunkt wurden deskriptive Statistiken (Anzahl der Studienteilnehmer, MW, SD, Median, Minimum und Maximum) der Werte sowie ihre Veränderung im Vergleich zur Baseline dargestellt o Die Darstellung der Vitalparameter erfolgte anhand der Studienteilnehmer, für die mindestens eine Bestimmung der Vitalparameter nach der Baseline vorlag (für deskriptive Statistiken) oder Studien-teilnehmern, für die sowohl ein Baseline-Bestimmung der Vitalparameter als auch eine Bestimmung nach der Baseline vorlag (für die Veränderung im Vergleich zur Baseline) o deskriptive Statistiken der Anzahl und des prozentualen Anteils der Studienteilnehmer mit klinisch auffälligen Vitalparametern nach der Baseline wurden dargestellt (systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≥ 180 mmHg; diastolischer Blutdruck ≤ 60 mmHg oder ≥ 100 mmHg; Puls < 55 bpm oder > 130 bpm) EKG o EKG wurden zum Zeitpunkt des Screenings, für Woche 12, 24 und 52 in Triplikaten erhoben o Die Ergebnisse der EKG wurden als „normal“, „abnormal, aber nicht klinisch signifikant“ oder „abnormal und klinisch signifikant“ bewertet und tabellarisch pro Visite und für die gesamte Verträglichkeitspopulation sowie nach Vorbehandlung dargestellt o Klinisch signifikante Anomalien zum Screening wurden als medizinische Vorgeschichte dokumentiert o Klinisch signifikante Anomalien oder Verschlechterungen der EKG-Befunde im Vergleich zum Zeitpunkt des Screenings wurden als UE dokumentiert **Weitere Endpunkte** o Die Darstellung der Hospitalisierungen sowie der Verwendung von Erythropoese-stimulierenden Mitteln und Eisen erfolgte in Form von Listen o Die Auswertung von inflammatorischen Biomarkern erfolgte separat Wichtige Änderung zwischen SAP (06.09.2019) und Studienbericht (31.08.2020) • Gemäß SAP sollte die Inzidenz von UE nach Schweregrad nach SOC und PT erfolgen. Im Studienbericht erfolgte die Darstellung der UE nach Schweregrad lediglich nach SOC. • Gemäß SAP sollte die Darstellung der häufigsten UE ab einem Schwellenwert von 2 % der Studienteilnehmer erfolgen. Im Studienbericht wurde der Schwellenwert auf 5 % angehoben. • Gemäß SAP wurden erhöhte Laborparameter für Hämoglobin mit > 15 mg/dl angegeben. Dieser Wert wurde im Studienbericht auf > 14mg/dl korrigiert. **Studienpopulationen** Verträglichkeitspopulation Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Population wurde für alle Analysen der vorliegenden Studie herangezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	**Screening** n = 315 • Eingeschlossene Patienten: n = 288 • Ausgeschlossenen Patienten: n = 27 o Ausschlusskriterien: n = 14 o Einschlusskriterien: n = 5 o Patientenwunsch: n = 4 o andere Gründe: n = 4 **Behandlung** n = 288 (Verträglichkeitspopulation) • Beenden der Studie: n = 133 • Studienabbruch: n = 98 o UE: n =35 o Lost to Follow-up: n = 2 o Teilnahmeberechtigung: n = 1 o Protokollverletzung: n = 3 o Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 18 o administrative Gründe: n = 2 o andere Gründe: n = 37 • Abbruch aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie durch den Sponsor: n = 57 **Beendigung der Nachbeobachtung** n = 134
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Der erste Patient wurde am 07.08.2017 in die Studie aufgenommen. Der letzten Patienten hat die Studie am 17.02.2020 abgeschlossen.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (*Baseline* Charakteristika)	Die Erhebung des WI-NRS Scores zur Baseline und des maximalen WI-NRS Score zur Baseline erfolgte nur für de novo Patienten. **Gesamte Verträglichkeitspopulation** <u>Alter (Jahre)</u> • MW (SD): 57,4 (12,61) • Median (Min; Max): 59,0 (25; 85) <u>Altersgruppe, n (%)</u> • > 45 Jahre: 47 (16,3) • 45 - < 65 Jahre: 149 (51,7) • 65 - < 75 Jahre: 71 (24,7) • ≥ 75 Jahre: 21 (7,3) <u>Geschlecht, n (%)</u> • weiblich: 115 (39,9) • männlich: 173 (60,1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abstammung, n (%) • hispanisch oder Latino: 78 (27,1) • nicht hispanisch oder Latino: 210 (72,9) Ethnizität, n (%) • Ureinwohner Amerikas oder Alaskas: 12 (4,2) • asiatisch: 9 (3,1) • schwarz oder afroamerikanisch: 148 (51,4) • Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten: 2 (0,7) • weiß: 114 (39,6) • nicht berichtet: 1 (0,3) • andere: 1 (0,3) • unbekannt: 1 (0,3) Trockengewicht (kg) • MW (SD): 87,46 (23,123) • Median (Min; Max): 84,85 (44,0; 176,5) WI-NRS Score zur Baseline • MW (SD): 7,17 (1,606) • Median (Min; Max): 7,00 (3,5; 10,0) Maximaler WI-NRS Score zur Baseline • MW (SD): 7,89 (1,515) • Median (Min; Max): 8,00 (5,0; 10,0) Verwendung von Medikamenten gegen Juckreiz zur Baseline, n (%) • ja: 107 (37,2) • nein: 181 (62,8) Dauer des Pruritus (Jahre) • MW (SD): 4,38 (4,536) • Median (Min; Max): 3,09 (0,0; 28,9) Dauer seit der Diagnose der terminalen Niereninsuffizienz (Jahre) • MW (SD): 6,34 (5,134) • Median (Min; Max): 4,92 (0,1; 31,9) Dauer der chronischen Hämodialyse (Jahre) • MW (SD): 6,19 (5,023) • Median (Min; Max): 4,88 (-0,0; 28,5) Dauer seit der Diagnose CKD (Jahre) • MW (SD): 8,62 (8,801) • Median (Min; Max): 6,64 (0,1; 118,3) Ursache(n) der CKD, n (%) • Diabetes: 153 (53,1) • Hypertonie: 163 (56,6) • Erkrankung der großen Gefäße: 10 (3,5) • Glomerulonephritis: 21 (7,3)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vaskulitis: 1 (0,3) • interstitielle Nephritis: 3 (1,0) • Pyelonephritis: 2 (0,7) • zystische Ursache: 6 (2,1) • Vererbung: 2 (0,7) • angeborene Ursache: 4 (1,4) • Tumore: 1 (0,3) • urologische Ursachen: 1 (0,3) • nephrotisches Syndrom: 2 (0,7) • unbekannte Ursache: 3 (1,0) • andere Ursache: 31 (10,8)
15	Äquivalenz der Gruppen bei *Baseline* und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei *Baseline*	Da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Open Label Studie handelt, erhielten alle Studienteilnehmer Difelikefalin. Um die Vorbehandlung aus den Studien CLIN2001 und CLIN2105 mit zu berücksichtigen, wurden die Ergebnisse für die gesamte Verträglichkeitspopulation sowie für die unterschiedlichen Vorbehandlungen separat dargestellt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Die Ergebnisse von 288 Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden ausgewertet. Diese Verträglichkeitspopulation teilte sich in 30 Placebo-vorbehandelte Patienten, 52 Difelikefalin-vorbehandelte Patienten und 206 de novo Patienten auf.
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Es wurden keine Verträglichkeitsaspekte bei Laborparametern, Vitalparametern oder EKG Auswertungen identifiziert. Während der Langzeitanwendung von Difelikefalin traten keine unerwarteten Verträglichkeitsaspekte auf. Die Art der gemeldeten Verträglichkeitsereignisse stimmte sehr gut mit der Morbidität und Mortalität überein, die zuvor bei Patienten unter Hämodialyse mit CKD-aP dokumentiert wurden. Die Ergebnisse der Analysen zu den UE werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 des vorliegenden Dossiers ausführlich dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden keine zusätzlichen Analysen vorgenommen.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Darstellungen der UE in der vorliegenden Studie beziehen sich auf behandlungsbedingte UE, d. h. auf UE, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Follow-up Visite oder bis zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch auftraten. In der Studie traten folgende UE auf: • UE: n = 240 (83,3 %) • schwere UE: n = 100 (34,7 %) • SUE: n = 148 (51,4 %) • UE, die zum Tod führten: n = 17 (5,9 %) • UE, die zum Abbruch führten: n = 35 (12,2 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		UE von besonderem Interesse • Sturz: 43 (14,9 %) • Schwindelgefühl: 24 (8,3 %) • Synkope: 14 (4,9 %) • Gemütszustand verändert: 13 (4,5 %) • Tachykardie: 8 (2,8 %) • Krampfanfall: 5 (1,7 %) • Somnolenz: 3 (1,0 %) • Palpitationen: 2 (0,7 %) • Gangstörung: 1 (0,3 %)
	Diskussion	
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten ein akzeptables Verträglichkeitsprofil über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr. Eine detailliertere Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 13 des Studienberichts dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	**Compliance** Die Einhaltung der Verabreichung bei jeder Dialyse wurde sichergestellt, da Difelikefalin durch das Studienpersonal appliziert wurde. Verpasste Dialysebehandlungen und verpasste Verabreichungen der Studienmedikation wurden über den gesamten Behandlungszeitraum überwacht und dokumentiert. Die mediane Behandlungsdauer der Studienteilnehmer war 48,00 Wochen (0,9 bis 55,7 Wochen). Im Folgenden ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit einer durchgängigen Behandlungsdauer von 12, 24, 36 und 48 Wochen angegeben: • 12 Wochen: n = 249 (86,5 %) • 24 Wochen: n = 224 (77,8 %) • 36 Wochen: n = 178 (61,8 %) • 48 Wochen: n = 141 (49,0 %) Die Studie wurde aus administrativen Gründen vorzeitig durch den Sponsor beendet.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

a: nach TREND 2004 (11)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (67, 70, 73)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

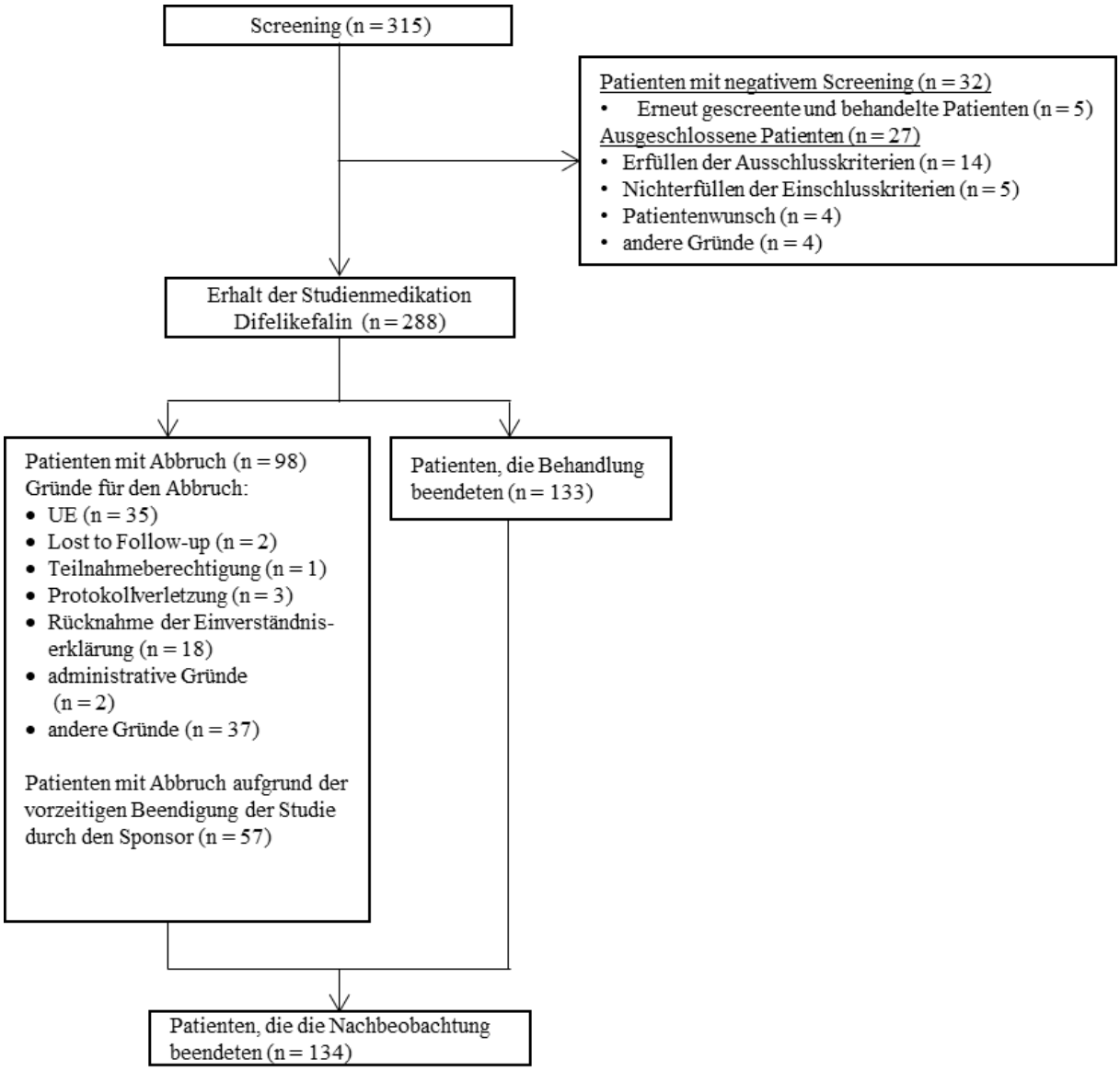


Abbildung 4-86: Flow-Chart für die Studie CLIN3101

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KALM-1

Studie: KALM-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (47)	A
Studienprotokoll (24)	B
SAP (25)	C
Registereinträge ClinicalTrials.gov (NCT03422653) (49) WHO (NCT03422653) (50)	 D E
Publikationen Fishbane et al., 2020 (51) Topf et al., 2022 (57) Fishbane et al., 2022 (56)	 F G H

Bei der vorliegenden Studie KALM-1 handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Im Folgenden erfolgt eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials ausschließlich für die randomisierte, doppelt-verblindete Phase der Studie, da für die Open-Label Phase durch das offene Studiendesign generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen werden kann.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie KALM-1 handelt es sich um eine multizentrische Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Difelikefalin und Placebo.
A, B, C, D, E, F, G, H

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte computergestützt mittels IWRS. Es erfolgte eine Stratifizierung für Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der einwöchigen Einlaufphase vor der Randomisierung und Vorhandensein von spezifischen medizinischen Bedingungen (Sturz oder Fraktur in der medizinischen Vorgeschichte; Verwirrtheitszustand, Gemütszustand verändert oder Desorientierung; Gang- oder Bewegungsstörungen).
A, B, C, F, G

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.
A, B, C, F

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten erhielten am Ende der Dialysebehandlungen Bolousinjektionen der Studienmedikationen (Difelikefalin oder Placebo). Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IWRS aufgehoben werden.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das behandelnde Personal war hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

Die Studienmedikation wurde in 2 ml Glasvials mit einem minimalen extrahierbaren Volumen von 1,3 ml in Box-Sets zur Verfügung gestellt (40 Vials pro Kit einschließlich vier Backup-Vials). Jedes Kit wurde einem Patienten zugeordnet und mit der Patienten-ID-Nummer und der Kit-Nummer beschriftet. Die Vials enthielten entweder Difelikefalin oder Placebo mit identischem Aussehen. Die Pufferlösung des Placebos hatte die gleiche Zusammensetzung wie die der Difelikefalinlösung.

In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IWRS aufgehoben werden. Wenn möglich sollte in einem solchen Fall zuvor der medizinische Monitor kontaktiert werden. Der Sponsor und der medizinische Monitor erhielten einen Bericht, wann immer die Verblindung aufgehoben wurde.

Eine unverblindete Interimsanalyse zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße wurde durchgeführt als ca. 50 % der ersten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und diese entweder die 12-wöchige, doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Die Interimsanalyse erfolgte durch das IDMC. Ein unverblindeter Statistiker, der nicht Teil des Studienteams war, stellte Komiteemitgliedern, die nicht am DSMB beteiligt waren, die Ergebnisse der Interimsanalyse bereit. Das IDMC erhielt jedoch unverblindete, zusammenfassende Ergebnisse, um den benötigten Stichprobenumfang erneut zu schätzen. Diese Daten wurden nicht in das verblindete Studienteam kommuniziert. Auch dem DSMB wurde lediglich die Entscheidung über die Stichprobengröße mitgeteilt, es erhielt jedoch keine Informationen über die Zwischenergebnisse.

A, B, C, F

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, F, G, H

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.
Die Interimsanalyse erfolgte zwar unverblindet durch Mitglieder des IDMC, das Studienteam und das DSMB blieben jedoch verblindet. Der Einfluss dieser teilweisen Entblindung zur Interimsanalyse auf die Studienergebnisse wurde durch weitere Analysen des primären Endpunktes bewertet: Neben den Auswertungen für die gesamte Studienpopulation erfolgten ebenfalls getrennte Analysen für diejenigen Studienteilnehmer, die vor bzw. nach der Interimsanalyse in die Studie eingeschlossen wurden. Auf Basis dieser Analysen ist nicht davon auszugehen, dass von der Interimsanalyse eine Verzerrung ausgeht.
Die Verwendung einer begleitenden Medikation gegen den Juckreiz in Form von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Opioiden, Gabapentin und Pregabalin war in beiden Behandlungsarmen erlaubt, sofern diese bereits zum Zeitpunkt des Screenings erfolgte. Die Begleitmedikation und Änderungen in der Dosierung wurden über den gesamten Studienverlauf dokumentiert und im Studienbericht dargestellt. Aufgrund der Stratifizierung während der Randomisierung nach Begleitmedikation (ja vs. nein) ist der Anteil der Studienteilnehmer mit einer begleitenden, antipruritischen Medikation in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Zudem ähnelt sich die Verteilung nach Art der Begleitmedikation. Subgruppenanalysen zu den primären und sekundären Endpunkten konnten keinen Einfluss der Begleitmedikation auf die Studienergebnisse zeigen. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass von der Begleitmedikation keine Verzerrung ausgeht.
A, B, C, F, G, H

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-1 handelt es sich um eine multizentrische Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus untersucht. Die Randomisierung erfolgte computergestützt, mittels IWRS, im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Difelikefalin und Placebo. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.
A, B, C, D, E, F, G, H

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: WI-NRS
- Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12
- Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte für Woche 12
- Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte für Woche 12
- Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1) für Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-1 handelt es sich um eine randomisierte, Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum WI-NRS erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.
Die Erhebung des primären (Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12) und des sekundären Endpunktes der Studie zur WI-NRS (Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte für Woche 12) erfolgte zudem als Sensitivitätsanalyse auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein, die die folgenden Kriterien erfüllten:
- Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Dosen der Studienmedikation
- Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation für Woche 11 und Woche 12, wenn der Studienteilnehmer bis Woche 12 an der Studie teilnahm
- kein Erhalt einer anderen Behandlung als diejenige, zu der der Studienteilnehmer randomisiert wurde
- mittlerer Baseline WI-NRS Score > 4,0
- Vorliegen von wöchentlichen Mittelwerten des WI-NRS Scores für mindestens 75 % der Studienwochen, während der an der Studie teilgenommen wurde
- keine Verwendung von signifikanten Mengen an eingeschränkten und verbotenen Medikamenten
- keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen.
A, B, C, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum WI-NRS für Woche 12 als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation bis zu diesem Zeitpunkt verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Die Auswertungen zu den folgenden Endpunkten wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet:

- Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12
- Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte für Woche 12 (> 15 % der Skalenspannweite)
- Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte für Woche 12 (> 15 % der Skalenspannweite)
- Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1) für Woche 12

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G, H

Endpunkt: 5-D-Pruritus Fragebogen

- Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12
- Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) für Woche 12
- Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte für Woche 12
- Verbesserung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) um ≥ 1 Punkt für Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-1 handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum 5-D-Pruritus Fragebogen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.
Die Erhebung des sekundären Endpunktes der Studie zum 5-D-Pruritus Fragebogen (Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12) erfolgte zudem auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Dosen der Studienmedikation
- Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation für Woche 11 und Woche 12, wenn der Studienteilnehmer bis Woche 12 an der Studie teilnahm
- kein Erhalt einer anderen Behandlung als diejenige, zu der der Studienteilnehmer randomisiert wurde
- mittlerer Baseline WI-NRS Score > 4,0
- Vorliegen von wöchentlichen Mittelwerten des WI-NRS Scores für mindestens 75 % der Studienwochen, während der an der Studie teilgenommen wurde
- keine Verwendung von signifikanten Mengen an eingeschränkten und verbotenen Medikamenten
- keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen.
A, B, C, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum 5-D-Pruritus Fragebogen als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen zu den folgenden Endpunkten wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet:

- Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12
- Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) für Woche 12
- Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte für Woche 12 (> 15 % der Skalenspannweite)

Die folgenden Analysen zu den Endpunkten des 5-D-Pruritus Fragebogens wurden post hoc für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Verbesserung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) um ≥ 1 Punkt für Woche 12 (= 15 % der Skalenspannweite*)

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

*Genau 15 % der Skalenspannweite würde einer Veränderung von 0,75 Punkten entsprechen, jedoch ist diese krumme Veränderung aufgrund der kleinstmöglichen Änderungsschritte der Domänenskalen von einem Punkt nicht erreichbar, sodass eine Auswertung der Veränderung von ≥ 1 Punkt nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

A, B, C, D, E, F, G, H

Endpunkt: PGIC Fragebogen

- Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des Juckreizzustands („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“) zum Ende der doppelt-verblindeten Phase (Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialysetermin nach der letzten Studienmedikation)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-1 handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Endpunkte zum PGIC Fragebogen war auf Grundlage der ITT-Population geplant, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung erfasst, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Da die Erhebung des PGIC Fragebogens einmalig erfolgte, konnten in der Analyse jedoch ausschließlich diejenigen Patienten aus der ITT-Population berücksichtigt werden, für die ein auswertbarer Fragebogen zum Ende der doppelt-verblindeten Phase (an Tag 85 zum Ende der Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialysetermin nach der letzten Studienmedikation) vorlag.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zum PGIC Fragebogen zum Ende der doppelt-verblindeten Phase (Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialysetermin nach der letzten Studienmedikation) als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Die Auswertungen zu dem Endpunkt „Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des Juckreizzustands („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“) zum Ende der doppelt-verblindeten Phase (Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialysetermin nach der letzten Studienmedikation)“ wurde nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet.
Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, F, G, H

Endpunkt: Skindex-10 Fragebogen

- Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12
- Veränderung der Skindex-10 Domänenscores (Erkrankung, emotionale Belastung, soziale Funktionsfähigkeit) für Woche 12
- Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte für Woche 12
- Verbesserung der Skindex-10 Domänenscores Erkrankung und emotionale Belastung um ≥ 3 Punkte für Woche 12
- Verbesserung des Skindex-10 Domänenscores soziale Funktionsfähigkeit um ≥ 4 Punkte für Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-1 handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum Skindex-10 Fragebogen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.
Die Erhebung des sekundären Endpunktes zum Skindex-10 Fragebogen (Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12) erfolgte zudem auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Dosen der Studienmedikation
- Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation für Woche 11 und Woche 12, wenn der Studienteilnehmer bis Woche 12 an der Studie teilnahm
- kein Erhalt einer anderen Behandlung als diejenige, zu der der Studienteilnehmer randomisiert wurde
- mittlerer Baseline WI-NRS Score > 4,0
- Vorliegen von wöchentlichen Mittelwerten des WI-NRS Scores für mindestens 75 % der Studienwochen, während der an der Studie teilgenommen wurde
- keine Verwendung von signifikanten Mengen an eingeschränkten und verbotenen Medikamenten
- keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen.
A, B, C, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum Skindex-10 Fragebogen als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen zu den Endpunkten wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet:

- Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12
- Veränderung der Skindex-10 Domänenscores (Erkrankung, emotionale Belastung, soziale Funktionsfähigkeit) für Woche 12
- Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte für Woche 12 (> 15 % der Skalenspannweite)

Die folgenden Analysen zu den Endpunkten des Skindex-10 Fragebogens wurden post hoc für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Verbesserung der Skindex-10 Domänenscores Erkrankung und emotionale Belastung um ≥ 3 Punkte für Woche 12 (= 15 % der Skalenspannweite*)
- Verbesserung des Skindex-10 Domänenscores soziale Funktionsfähigkeit um ≥ 4 Punkte für Woche 12 (= 15 % der Skalenspannweite*)

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

*Genau 15 % der Skalenspannweite würde einer Veränderung von 2,7 (Erkrankung, emotionale Belastung) bzw. 3,6 Punkten (soziale Funktionsfähigkeit) entsprechen, jedoch sind diese krummen Veränderungen aufgrund der kleinstmöglichen Änderungsschritte der Domänenskalen von einem Punkt nicht erreichbar, sodass eine Auswertung der Veränderung von ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkten nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

A, B, C, D, E, F, G, H

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

- UE (Gesamt) für Woche 12
- SUE für Woche 12
- UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) für Woche 12
- UE, die zum Studienabbruch führten für Woche 12
- UE, die zum Tod führten für Woche 12
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT für Woche 12
- UE von besonderem Interesse für Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-1 handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G, H

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zu den UE erfolgten auf Grundlage des SAF-S, das alle randomisierten Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 12-wöchigen, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Patienten dieses Sets wurden in dem Studienarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.
A, B, C, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zu den UE als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen zu den Endpunkten der UE wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Analysen post hoc definiert und ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2.2.4).
Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, F, G, H

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KALM-2

Studie: KALM-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (48)	A
Studienprotokoll (26)	B
SAP (27)	C
Registereinträge ClinicalTrials.gov (NCT03636269) (52) EU-CTR (2018-001930-17) (53) WHO (NCT03636269) (54) WHO (EUCTR2018-001930-17-CZ) (55)	 D E F G
Publikationen Topf et al., 2022 (57) Fishbane et al., 2022 (56)	 H I

Bei der vorliegenden Studie KALM-2 handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Im Folgenden erfolgt eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials ausschließlich für die randomisierte, doppelt-verblindete Phase der Studie, da für die Open-Label Phase durch das offene Studiendesign generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen werden kann.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie KALM-2 handelt es sich um eine multizentrische Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Difelikefalin und Placebo.
A, B, C, D, E, F, G, H, I

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte computergestützt mittels IWRS. Es erfolgte eine Stratifizierung für Verwendung von Medikamenten zur Behandlung des Juckreizes innerhalb der einwöchigen Einlaufphase vor der Randomisierung und Vorhandensein von spezifischen medizinischen Bedingungen (Sturz oder Fraktur in der medizinischen Vorgeschichte; Verwirrtheitszustand, Gemütszustand verändert oder Desorientierung; Gang- oder Bewegungsstörungen).
A, B, C, H

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.
A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten erhielten am Ende der Dialysebehandlungen Bolusinjektionen der Studienmedikationen (Difelikefalin oder Placebo). Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IWRS aufgehoben werden.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das behandelnde Personal war hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

Die Studienmedikation wurde in 2 ml Glasvials mit einem minimalen extrahierbaren Volumen von 1,3 ml in Box-Sets zur Verfügung gestellt (40 Vials pro Kit einschließlich vier Backup-Vials). Jedes Kit wurde einem Patienten zugeordnet und mit der Patienten-ID-Nummer und der Kit-Nummer beschriftet. Die Vials enthielten entweder Difelikefalin oder Placebo mit identischem Aussehen. Die Pufferlösung des Placebos hatte die gleiche Zusammensetzung wie die von Difelikefalin.

In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IWRS aufgehoben werden. Wenn möglich sollte in einem solchen Fall zuvor der medizinische Monitor kontaktiert werden. Der Sponsor und der medizinische Monitor erhielten einen Bericht, wann immer die Verblindung aufgehoben wurde.

Eine unverblindete Interimsanalyse zur erneuten Schätzung der Stichprobengröße wurde durchgeführt als ca. 50 % der ersten 350 Studienteilnehmer randomisiert worden waren und diese entweder die 12-wöchige doppelt-verblindete Phase beendet hatten oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Die Interimsanalyse erfolgte durch das IDMC. Ein unverblindeter Statistiker, der nicht Teil des Studienteams war, stellte Komiteemitgliedern, die nicht am DSMB beteiligt waren, die Ergebnisse der Interimsanalyse bereit. Das IDMC erhielt jedoch unverblindete, zusammenfassende Ergebnisse, um den benötigten Stichprobenumfang erneut zu schätzen. Diese Daten wurden nicht in das verblindete Studienteam kommuniziert. Auch dem DSMB wurde lediglich die Entscheidung über die Stichprobengröße mitgeteilt, es erhielt jedoch keine Informationen über die Zwischenergebnisse.

A, B, C, D, E, F, G

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, E, F, G, H, I

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, vor.

Die Interimsanalyse erfolgte zwar unverblindet durch Mitglieder des IDMC, das Studienteam und das DSMB blieben jedoch verblindet. Der Einfluss dieser teilweisen Entblindung zur Interimsanalyse auf die Studienergebnisse wurde durch weitere Analysen des primären Endpunktes bewertet: Neben den Auswertungen für die gesamte Studienpopulation erfolgten ebenfalls getrennte Analysen für diejenigen Studienteilnehmer, die vor bzw. nach der Interimsanalyse in die Studie eingeschlossen wurden. Auf Basis dieser Analysen ist nicht davon auszugehen, dass von der Interimsanalyse eine Verzerrung ausgeht.

Die Verwendung einer begleitenden Medikation gegen den Juckreiz in Form von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Opioiden, Gabapentin und Pregabalin war in beiden Behandlungsarmen erlaubt, sofern diese bereits zum Zeitpunkt des Screenings erfolgte. Die Begleitmedikation und Änderungen in der Dosierung wurden über den gesamten Studienverlauf dokumentiert und im Studienbericht dargestellt. Aufgrund der Stratifizierung während der Randomisierung nach Begleitmedikation (ja vs. nein) ist der Anteil der Studienteilnehmer mit einer begleitenden, antipruritischen Medikation in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Zudem ähnelt sich die Verteilung nach Art der Begleitmedikation. Subgruppenanalysen zu den primären und sekundären Endpunkten konnten keinen Einfluss der Begleitmedikation auf die Studienergebnisse zeigen. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass von der Begleitmedikation keine Verzerrung ausgeht.

A, B, C, H, I

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-2 handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen), die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus untersucht. Die Randomisierung erfolgte computergestützt, mittels IWRS, im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Difelikefalin und Placebo. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

A, B, C, D, E, F, G; H, I

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: WI-NRS

- Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12
- Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte für Woche 12
- Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte für Woche 12
- Vollständiges Ansprechen (WI-NRS = 0 oder 1) für Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-2 handelt es sich um eine multizentrische Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G, H, I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum WI-NRS erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.
Die Erhebung des primären (Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte für Woche 12) und des sekundären Endpunktes der Studie zur WI-NRS (Verbesserung des wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte für Woche 12) erfolgte zudem als Sensitivitätsanalyse auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Dosen der Studienmedikation
- Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation für Woche 11 und Woche 12, wenn der Studienteilnehmer bis Woche 12 an der Studie teilnahm
- kein Erhalt einer anderen Behandlung als diejenige, zu der der Studienteilnehmer randomisiert wurde
- mittlerer Baseline WI-NRS Score ≥ 5,0
- Vorliegen von wöchentlichen Mittelwerten des WI-NRS Scores für mindestens 75 % der Studienwochen, während der an der Studie teilgenommen wurde
- keine Verwendung von signifikanten Mengen an eingeschränkten und verbotenen Medikamenten
- keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum WI-NRS für Woche 12 als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Die Auswertungen zu den folgenden Endpunkten wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet:

- Veränderung des WI-NRS Durchschnittscores für Woche 12
- Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 3 Punkte für Woche 12 (> 15 % der Skalenspannweite)
- Verbesserung des WI-NRS Durchschnittscores um ≥ 4 Punkte für Woche 12 (> 15 % der Skalenspannweite)

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Endpunkt: 5-D-Pruritus Fragebogen

- Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12
- Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) für Woche 12
- Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte für Woche 12
- Verbesserung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) um ≥ 1 Punkt für Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-2 handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G; H, I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum 5-D-Pruritus Fragebogen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.
Die Erhebung des sekundären Endpunktes der Studie zum 5-D-Pruritus Fragebogen (Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12) erfolgte zudem auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Dosen der Studienmedikation
- Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation für Woche 11 und Woche 12, wenn der Studienteilnehmer bis Woche 12 an der Studie teilnahm
- kein Erhalt einer anderen Behandlung als diejenige, zu der der Studienteilnehmer randomisiert wurde
- mittlerer Baseline WI-NRS Score ≥ 5,0
- Vorliegen von wöchentlichen Mittelwerten des WI-NRS Scores für mindestens 75 % der Studienwochen, während der an der Studie teilgenommen wurde
- keine Verwendung von signifikanten Mengen an eingeschränkten und verbotenen Medikamenten
- keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C,

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum 5-D-Pruritus Fragebogen als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen zu den folgenden Endpunkten wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet:

- Veränderung des 5-D-Pruritus Gesamtscores für Woche 12
- Veränderung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) für Woche 12
- Verbesserung des 5-D-Pruritus Gesamtscores um ≥ 5 Punkte für Woche 12 (> 15 % der Skalenspannweite)

Die folgenden Analysen zu den Endpunkten des 5-D-Pruritus Fragebogens wurden post hoc für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Verbesserung der 5-D-Pruritus Domänenscores (Dauer, Grad, Richtung, Behinderung, Verteilung) um ≥ 1 Punkt für Woche 12 (= 15 % der Skalenspannweite*)

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

*Genau 15 % der Skalenspannweite würde einer Veränderung von 0,75 Punkten entsprechen, jedoch ist diese krumme Veränderung aufgrund der kleinstmöglichen Änderungsschritte der Domänenskalen von einem Punkt nicht erreichbar, sodass eine Auswertung der Veränderung von ≥ 1 Punkt nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Endpunkt: PGIC Fragebogen

- Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des Juckreizzustands („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“) zum Ende der doppelt-verblindeten Phase (Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialysetermin nach der letzten Studienmedikation)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-2 handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G, H, I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte erfolgten auf Grundlage der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung erfasst, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Da die Erhebung des PGIC Fragebogens einmalig erfolgte, konnten in der Analyse jedoch ausschließlich diejenigen Patienten aus der ITT-Population berücksichtigt werden, für die ein auswertbarer Fragebogen zum Ende der doppelt-verblindeten Phase (an Tag 85 zum Ende der Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialysetermin nach der letzten Studienmedikation) vorlag.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum PGIC Fragebogen als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen zu dem Endpunkt „Studienteilnehmer mit einer Verbesserung des Juckreizzustands („sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“) zum Ende der doppelt-verblindeten Phase (Woche 12) oder zur Visite zum vorzeitigen Studienabbruch (nächster Dialyse-termin nach der letzten Studienmedikation)“ wurde nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet.
Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G, H, I

Endpunkt: Skindex-10 Fragebogen

- Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12
- Veränderung der Skindex-10 Domänenscores (Erkrankung, emotionale Belastung, soziale Funktionsfähigkeit) für Woche 12
- Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte für Woche 12
- Verbesserung der Skindex-10 Domänenscores Erkrankung und emotionale Belastung um ≥ 3 Punkte für Woche 12
- Verbesserung des Skindex-10 Domänenscores soziale Funktionsfähigkeit um ≥ 4 Punkte für Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-2 handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.

A, B, C, D, E, F, G, H, I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zum Skindex-10 Fragebogen erfolgten auf Grundlage der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.
Die Erhebung eines sekundären Endpunktes der Studie zum Skindex-10 Fragebogen (Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12) erfolgte zudem auf Grundlage der PP-Population. Die PP-Population schließt Studienteilnehmer ohne wesentliche Protokollabweichungen ein, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Erhalt von mindestens 80 % der geplanten Dosen der Studienmedikation
- Erhalt von mindestens einer Dosis der Studienmedikation für Woche 11 und Woche 12, wenn der Studienteilnehmer bis Woche 12 an der Studie teilnahm
- kein Erhalt einer anderen Behandlung als diejenige, zu der der Studienteilnehmer randomisiert wurde
- mittlerer Baseline WI-NRS Score ≥ 5,0
- Vorliegen von wöchentlichen Mittelwerten des WI-NRS Scores für mindestens 75 % der Studienwochen, während der an der Studie teilgenommen wurde
- keine Verwendung von signifikanten Mengen an eingeschränkten und verbotenen Medikamenten
- keine weiteren schwerwiegenden Protokollverletzungen

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalysen, sodass kein Einfluss der Protokollverletzer auf die Studienergebnisse ermittelt werden konnte (47, 48).

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum Skindex-10 Fragebogen als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen zu den folgenden Endpunkten wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet:

- Veränderung des Skindex-10 Gesamtscores für Woche 12
- Veränderung der Skindex-10 Domänenscores (Erkrankung, emotionale Belastung, soziale Funktionsfähigkeit) für Woche 12
- Verbesserung des Skindex-10 Gesamtscores um ≥ 15 Punkte für Woche 12 (> 15 % der Skalenspannweite)

Die folgenden Analysen zu den Endpunkten des Skindex-10 Fragebogens wurden post hoc für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Verbesserung des Skindex-10 Domänenscores Erkrankung und emotionale Belastung um ≥ 3 Punkte für Woche 12 emotionale (= 15 % der Skalenspannweite*)
- Verbesserung des Skindex-10 Domänenscores soziale Funktionsfähigkeit um ≥ 4 Punkte für Woche 12 (= 15 % der Skalenspannweite*)

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

*Genau 15 % der Skalenspannweite würde einer Veränderung von 2,7 (Erkrankung, emotionale Belastung) bzw. 3,6 Punkten (soziale Funktionsfähigkeit) entsprechen, jedoch sind diese krummen Veränderungen aufgrund der kleinstmöglichen Änderungsschritte der Domänenskalen von einem Punkt nicht erreichbar, sodass eine Auswertung der Veränderung von ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkten nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

- UE (Gesamt) für Woche 12
- SUE für Woche 12
- UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) für Woche 12
- UE, die zum Studienabbruch führten für Woche 12
- UE, die zum Tod führten für Woche 12
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT für Woche 12
- UE von besonderem Interesse für Woche 12

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie KALM-2 handelt es sich um eine multizentrische, Phase III-Studie mit einer initialen randomisierten, doppelt-verblindeten Studienphase (12 Wochen) und einer anschließenden Open-Label Phase (52 Wochen). Die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Sponsoren waren hinsichtlich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu den Behandlungsgruppen Difelikefalin oder Placebo während der ersten zwölf Wochen verblindet, bevor die Verblindung für die Open-Label Phase aufgehoben wurde.
A, B, C, D, E, F, G, H, I

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse der Endpunkte zu den UE erfolgten auf Grundlage des SAF-S, das alle randomisierten Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation innerhalb der 12-wöchigen, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Behandlungsphase erhalten haben. Patienten dieses Sets wurden in dem Studienarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zu den UE als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal, der Prüfarzt und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen zu den Endpunkten der UE wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Analysen post hoc definiert und ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C, H, I

Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CR845-CLIN3101

Studie: CR845-CLIN3101

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	**Kürzel**
Studienbericht (67)	A
Studienprotokoll (70)	B
SAP (73)	C
Registereinträge ClinicalTrial.gov (NCT03281538) (63) WHO (NCT03281538) (64)	 D E
Publikation Fishbane et al., 2022 (56)	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der vorliegenden Studie CR845-CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open-Label Studie
A, B, C, D, E, F

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie CR845-CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open-Label Studie.
A, B, C, D, E, F

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie CR845-CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open-Label Studie.
A, B, C, D, E, F

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie CR845-CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open-Label Studie.
A, B, C, D, E, F

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie CR845-CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open-Label Studie.
A, B, C, D, E, F

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung der Endpunkte sprechen.
A, B, C, D, E, F

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse
- UE (Gesamt) für Woche 12 und Woche 52
- SUE für Woche 12 und Woche 52
- UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) für Woche 12 und Woche 52
- UE, die zum Studienabbruch führten für Woche 12 und Woche 52
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT für Woche 12 und Woche 52
- UE von besonderem Interesse für Woche 12 und Woche 52

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Studie CR845-CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open-Label Studie.
A, B, C, D, E, F

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der vorliegenden Studie CR845-CLIN3101 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte Open-Label Studie.
A, B, C, D, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunktes sprechen.
A, B, C, D, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Informationen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Definition der CMQ Kategorien für UE von besonderem Interesse	644
Studienbeschreibung der Studie CLIN3105	647

Definition der CMQ Kategorien für UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-151: UE von besonderem Interesse – Definition der CMQ Kategorien nach PT

CMQ	Zugehörige PT
Gangstörung	Ataxie Gleichgewichtsstörung Koordination gestört Gangstörung Gehunfähigkeit Strichgang anomal
Sturz und potenziell medikamentenbedingte Verletzungen	Unfall Rückenverletzung Kontusion Sturz Fraktur (alle PT mit „Fraktur“) Kopfverletzung Verletzung Verletzung der Gliedmaßen Muskelquetschung Muskelverletzung Verkehrsunfall Verletzung des Skeletts Hämatom Subdurales Hämatom Epidurales Hämatom Traumatisches Hämatom Periorbitales Hämatom Ekchymose Subdurale Blutung
Schwindelgefühl	Schwindelgefühl Schwindel orthostatisch Vertigo
Synkope	Präsynkope Synkope
Somnolenz	Somnolenz Schlafstörung Abnormes schlafbedingtes Ereignis Mikroschlaf Schlafattacken Sedierung
Krampfanfall	Autonomer Krampfanfall Klonischer Krampf Medikamentenentzugskonvulsionen Epilepsie Epileptische Aura Fokale dyskognitive Anfälle Generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall Partielle Anfälle Partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation Krampfanfall Anfall-Cluster Einfache partielle Anfälle Status epilepticus Tonische Konvulsion

CMQ	**Zugehörige PT**
Gemüts- und kognitiver Zustand verändert	Akute Psychose Delirium Veränderter Bewusstseinszustand Halluzination (alle PT mit „Halluzination“) Bradyphrenie Veränderung der Daueraufmerksamkeit Kognitive Störung Verwirrtheitszustand Wahn (alle PT mit „Wahn“) Getrübter Bewusstseinszustand Desorientiertheit Enzephalopathie Illusionen Urteilsschwäche Lethargie Geistige Beeinträchtigungen Gemütszustand verändert Stupor Denken anomal
Stimmungs- und Verhaltensänderung	Anomales Verhalten Affektlabilität Aggression Agitiertheit Ärger Angst Apathie Abgestumpfter Affekt Weinen Depressive Verstimmung Enthemmung Dysphorie Emotionaler Stress Gefühlsarmut Euphorische Stimmung Flacher Affekt Grandiosität Feindseligkeit Unangemessener Affekt Teilnahmslosigkeit Stimmungsänderung Stimmungsschwankungen Mürrisch Nervosität Patient unkooperativ Unruhe Soziales Vermeidungsverhalten
Gefühl anomal	Asthenie Depersonalisations-/ Derealisationsstörung Derealisation Dissoziation Gefühl anomal Kältegefühl Gefühl der Betrunkenheit Wärmegefühl Schuldgefühle

CMQ	**Zugehörige PT**
	Gefühl der Zerfahrenheit Gefühl der Körpertemperaturänderung Gefühl der Verzweiflung Gefühl der Entspannung Gefühl der Wertlosigkeit Unwohlsein Psychiatrisches Symptom Fremdkörpergefühl Erstickungsgefühl
Palpitationen und Tachykardie	Palpitationen Herzfrequenz unregelmäßig Herzfrequenz erhöht Tachykardie Vorhoftachykardie Junktionale ektope Tachykardie Tachykardie supraventrikulär Tachykardie ventrikulär Sinustachykardie Paroxysmale Tachykardie Tachyarrhythmie Kammer-Tachyarrhythmie
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Studienbeschreibung der Studie CLIN3105

Studiendesign

Bei der Studie CR845-CLIN3105 handelt es sich um eine unkontrollierte, nicht randomisierte, offene Phase III-Studie, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Difelikefalin bei Patienten der Studienpopulation mit mäßigem bis schwerem CKD-aP unter Hämodialyse über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht. Im Rahmen der Studie wurde Difelikefalin in einer Dosis von 0,5 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse, üblicherweise 3-mal pro Woche, verabreicht.

Eine Anwendung begleitender antipruritischer Maßnahmen war im Rahmen der Studien mit folgenden Einschränkungen gestattet: Es sollten keine neuen antipruritischen Therapien initiiert werden und Änderungen bestehender Verschreibungen von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Opioiden, Gabapentin und Pregabalin sollten vermieden werden. Eine UVB-Lichttherapie oder die Anwendung von Naloxon, Naltotrexon oder von kombinierten Opioidrezeptor-Agonisten-Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalfurafin oder Nalbuphin) sollte nicht erfolgen. Die Anwendung von antipruritischen Arzneimitteln, einschließlich frei verkäuflichen Medikationen, mussten über die gesamte Studiendauer im eCRF dokumentiert werden.

Die Studie wurde an 43 Studienzentren in 4 Ländern (USA, Tschechische Republik, Ungarn und Polen) durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 85 Jahren unter Hämodialyse eingeschlossen, die an einem mäßigen bis schweren CKD-aP litten (WI-NRS Durchschnittsscore ≥ 5). Weitere Voraussetzungen für die Studienteilnahme waren ein Trockengewicht von ≥ 40,0 kg und das Erfüllen eines der folgenden Kriterien:

- Mindestens zwei Single-Pool Kt/V-Messungen ≥ 1,2 an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening
- Mindestens zwei Harnstoffreduktionsraten ≥ 65 % an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening
- Eine Single-Pool Kt/V-Messung ≥ 1,2 und eine Harnstoffreduktionsrate ≥ 65 % an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening

Ausgeschlossen waren Patienten, die einen lokalisierten Pruritus auf den Handflächen hatten oder die nur während der Dialyse einen Juckreiz verspüren.

Primärer Endpunkt der Studie war die Analyse zur Verträglichkeit von 0,5 µg/kg Difelikefalin als intravenöse Injektion. Mit Hilfe der sekundären Endpunkte wurde die Wirksamkeit, die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Verbesserung der Schlafqualität evaluiert. Wirksamkeit und Lebens- bzw. Schlafqualität wurden anhand der folgenden Instrumente erhoben: WI-NRS Fragebogen, Schlafqualität Fragebogen, Skindex-10 Fragebogen, 5-D-Pruritus Fragebogen, EQ-5D-5L Fragebogen inklusive der VAS und EQ-PSO Fragebogen. Für die Bestimmung der Verträglichkeit wurden UE, Vitalparameter, EKG und klinische Laboruntersuchungen analysiert (81, 82).

Studienpopulation

In die Studie wurden 222 Studienteilnehmer aufgenommen, von denen 197 die 12-wöchige Studie beendeten. Das Alter der Studienteilnehmer lag bei 58 Jahren. Es waren mehr Männer als Frauen vertreten (54,5 % vs. 45,5 %). Die Studienteilnehmer waren größtenteils weiß (43,2 %) bzw. afroamerikanisch (49,5 %). Das Trockengewicht der Studienteilnehmer betrug im Durchschnitt ca. 87 kg. Die Patienten in der Studie litten seit ca. 4 Jahren an Pruritus. Die CKD Diagnose erhielten die Patienten im Mittel ca. 8,5 Jahre vor Studienbeginn, die Diagnose der terminalen Niereninsuffizienz 5 bis 6 Jahre vor Studienbeginn. Etwa zum gleichen Zeitpunkt wurden die Patienten dialysepflichtig. Die Hauptursachen der CKD stellten Hypertonie und Diabetes dar. Der WI-NRS Score der Patienten betrug zur Baseline im Mittel 7,57 Punkte. Die Mehrheit der Studienteilnehmer verwendeten zur Baseline keine Medikamente gegen Juckreiz (68,5 %) (81, 82).

Statistische Methodik

Analysepopulationen

Die Verträglichkeitspopulation (SAF) schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (84).

Statistische Auswertungen

Erhebungszeitpunkte

Für die 12-wöchige Studie CLIN3105 werden die Ergebnisse für Woche 12 dargestellt. Für alle Wirksamkeitsendpunkte und Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Baseline-Werte und Werte für Woche 12 erhoben (84).

Kontinuierliche Endpunkte (Verlaufsbeobachtungen)

Zusammenfassende Statistiken (n, MW, SD, Minimum, Maximum) für den Baseline-Wert und den Score für Woche 12 wurden zusammen mit der Veränderung gegenüber Baseline erstellt. Fehlende Werte werden nicht imputiert (84).

Dichotome Endpunkte

Die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die für Woche 12 das Response-kriterium erreichten, wurden dargestellt (84).

Endpunkte

WI-NRS Fragebogen

Die Operationalisierung des WI-NRS war analog zu den Studien KALM-1 und KALM-2.

Die Erhebung erfolgte zu Beginn der drei Dialysevisiten in der Run-In Phase und vor der ersten Dialyse für Woche 1 (Baseline-Wert). Für Woche 12 erfolgte die Erhebung ebenfalls zu Beginn der drei Dialysevisiten sowie zum Zeitpunkt der ersten Dialyse nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Woche 12). Entsprechend gehen jeweils vier Werte in den Durchschnittscore ein. Wenn mehr als zwei Erhebungen fehlen, gilt der Wert als fehlend.

Es wurde die Veränderung für Woche 12 gegenüber Baseline bestimmt sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um > 0, ≥ 1, ≥ 2, ≥ 3 bzw. ≥ 4 Punkte für Woche 12 (84).

Ergebnisse

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der wöchentlichen WI-NRS Durchschnittscores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845)

	CR845 N = 222	
Visite	**Wert**	**Veränderung zu Baseline**
Baseline		
n	222	
MW (SD)	7,6 (1,33)	
Median (Min; Max)	7,7 (5; 10)	
Woche 12		
n	194	194
MW (SD)	3,0 (2,24)	-4,5 (2,52)
Median (Min; Max)	2,8 (0; 8)	-4,7 (-10; 2)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: CSR (81), Tabelle 14.2.1.1

Der WI-NRS Durchschnittscore verbesserte sich im Vergleich zu Baseline im Mittel um 4,5 Punkte.

Von 194 Patienten mit einem Baseline- und einem post-Baseline-Werte haben 143 Patienten (73,7 %) eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte für Woche 12 erreicht und 115 (59,3 %) eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte ((81), Tabelle 14.2.1.2).

Schlafqualität Fragebogen

Der Schlafqualität Fragebogen besteht aus einer NRS von 0 (hat nicht gestört) bis 10 (vollständig gestört), auf der die Patienten angeben, wie ihr Juckreiz ihren Schlaf in den letzten 24 Stunden beeinträchtigt hat.

Die Erhebung erfolgte analog zur Erhebung des WI-NRS. Der Schlafqualität Fragebogen sollte immer nach der WI-NRS beantwortet werden.

Es wurde die Veränderung für Woche 12 gegenüber Baseline bestimmt sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um > 0, ≥ 1, ≥ 2, ≥ 3, ≥ 4, ≥ 5 bzw. ≥ 6 Punkte für Woche 12 (84).

Ergebnisse

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der wöchentlichen Schlafqualität Durchschnittscores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845)

	CR845 N = 222	
Visite	**Wert**	**Veränderung zu Baseline**
Baseline		
n	222	
MW (SD)	6,6 (2,20)	
Median (Min; Max)	7,0 (0; 10)	
Woche 12		
n	194	194
MW (SD)	2,4 (2,21)	-4,3 (2,80)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 8)	-4,5 (-10; 5)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: CSR (81), Tabelle 14.2.2.1

Die Schlafqualität verbesserte sich im Vergleich zu Baseline im Mittel um 4,3 Punkte.

Von 194 Patienten mit einem Baseline- und einem post-Baseline-Score haben 148 Patienten (76,3 %) eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte für Woche 12 erreicht. Dies entspricht einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite, da eine Veränderung von 1,5 Punkten aufgrund der Skala nicht möglich sind ((81), Tabelle 14.2.2.2).

5-D-Pruritus Fragebogen

Die Operationalisierung des 5-D-Prurius Fragebogens war analog zu den Studien KALM-1 und KALM-2.

Die Erhebung erfolgte in der ersten Dialysevisite für Woche 1 (Baseline-Score) und zum Zeitpunkt der ersten Dialyse nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder in einer ungeplanten Studienabbruchvisite zwischen Tag 82 und 86 (Woche 12-Erhebung).

Es wurde die Veränderung des Gesamtscores sowie der Domänenscores für Woche 12 gegenüber Baseline bestimmt (84).

Ergebnisse

Tabelle 4-154: Zusammenfassung des 5-D-Pruritus Gesamtscores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845)

	CR845 N = 222	
Visite	**Wert**	**Veränderung zu Baseline**
Baseline		
n	218	
MW (SD)	17,1 (3,46)	
Median (Min; Max)	17,0 (8; 24)	
Ende der Woche 12		
n	192	192
MW (SD)	10,1 (3,48)	-7,1 (4,27)
Median (Min; Max)	10,0 (5; 22)	-7,0 (-19; 4)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: CSR (81), Tabelle 14.2.3.1

Der 5-D-Pruritus Gesamtscore verbesserte sich im Vergleich zu Baseline im Mittel um 7,1 Punkte.

Die Domänenscores änderten sich wie folgt (MW (SD)): Dauer -1,5 (1,19), Grad -1,3 (1,10), Richtung -1,7 (1,13), Behinderung -1,5 (1,30) und Verteilung -1,0 (1,14) ((81), Tabelle 14.2.3.2).

EQ-5D-5L-P

Der EQ-5D-5L-P besteht aus drei Komponenten: dem deskriptiven Teil EQ-5D-5L, der EQ VAS und dem EQ-PSO. Die ersten beiden Komponenten sind standardisierte, generische Instrumente zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes. Der deskriptive Teil besteht aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit und Selbstversorgung. Die zweite Komponente ist die VAS. Es handelt sich hierbei um eine visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit) einstuft. Der EQ-PSO enthält die beiden Dimensionen „Hautirritation“ und „Selbstbewusstsein“ zur Beurteilung von Juckreiz-assoziierten Beschwerden. In diesen Dimensionen werden die Hautirritationen und das Selbstbewusstsein auf einer Skala von 1 (keine Probleme) bis 5 (extreme Probleme) bewertet. Alle drei Komponenten messen den vom Patienten am Tag der Erhebung wahrgenommenen Gesundheitszustand.

Die Erhebung erfolgte zu Beginn der dritten Dialysevisite in der Run-In Phase (Baseline-Score) und vor der dritten Dialyse für Woche 12 oder in einer ungeplanten Studienabbruchvisite zwischen Tag 79 und 83 (Woche 12-Erhebung).

Für den EQ-5D-5L und den EQ-PSO wurden ausschließlich deskriptive Analysen durchgeführt. Für die VAS wurde die Veränderung für Woche 12 gegenüber Baseline bestimmt (84).

Ergebnisse EQ VAS

Tabelle 4-155: Zusammenfassung der EQ VAS Scores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845)

	CR845 N = 222	
Visite	**Wert**	**Veränderung zu Baseline**
Baseline		
n	219	
MW (SD)	68,4 (18,73)	
Median (Min; Max)	70,0 (0; 100)	
Ende der Woche 12		
n	187	187
MW (SD)	70,6 (20,98)	2,8 (18,89)
Median (Min; Max)	75,0 (1; 100)	3,0 (-61; 55)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: CSR (81), Tabelle 14.2.5.3

Der Gesundheitszustand, gemessen über die EQ VAS, verbesserte sich im Vergleich zu Baseline im Mittel um 2,8 Punkte.

Ergebnisse EQ-PSO

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der EQ-PSO Scores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845)

	CR845 N = 222	
Visite	**Baseline**	**Woche 12**
Hautirritation (n)	219	190
(1) keine Probleme	3 (1,4 %)	55 (28,9 %)
(2) leichte Probleme	17 (7,8 %)	77 (40,5 %)
(3) moderate Probleme	84 (38,4 %)	43 (22,6 %)
(4) schwere Probleme	85 (38,8 %)	12 (6,3 %)
(5) extreme Probleme	30 (13,7 %)	3 (1,6 %)
Selbstbewusstsein (n)	219	190
(1) keine Probleme	139 (63,5 %)	139 (73,2 %)
(2) leichte Probleme	53 (24,2 %)	34 (17,9 %)
(3) moderate Probleme	18 (8,2 %)	11 (5,8 %)
(4) schwere Probleme	8 (3,7 %)	5 (2,6 %)
(5) extreme Probleme	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: CSR (81), Tabelle 14.2.5.4

Während zu Baseline die meisten Patienten (> 90 %) moderate (3) bis extreme (5) Probleme mit Hautirritationen angaben, waren für Woche 12 28,9 % der Patienten beschwerdefrei (1) und 40,5 % bzw. 22,6 % der Patienten gaben geringe (2) bzw. moderate (3) Probleme an. Der Anteil der Patienten ohne Probleme stieg von 1,4 % zu Baseline auf 28,9 % für Woche 12. Auch das Selbstbewusstsein verbesserte sich leicht: Zu Baseline gaben 63,5 % der Patienten an, keine Probleme mit dem Selbstbewusstsein zu haben, für Woche 12 waren es 73,2 %.

Skindex-10

Die Operationalisierung des Skindex-10 Fragebogens war analog zu den Studien KALM-1 und KALM-2.

Die Erhebung erfolgte zu den selben Visiten wie der 5-D-Pruritus Fragebogen.

Es wurde die Veränderung des Gesamtscores sowie der Domänenscores für Woche 12 gegenüber Baseline bestimmt (84).

Ergebnisse

Tabelle 4-157: Zusammenfassung des Skindex-10 Gesamtscores zu Baseline und Woche 12 (SAF) (Difelikefalin; Synonym CR845)

	CR845 N = 222	
Visite	**Wert**	**Veränderung zu Baseline**
Baseline		
n	216	
MW (SD)	32,9 (14,32)	
Median (Min; Max)	33,0 (3; 60)	
Ende der Woche 12		
n	189	189
MW (SD)	12,2 (12,63)	-21,0 (15,59)
Median (Min; Max)	9,0 (0; 60)	-19,0 (-60; 18)

Die Bezeichnung CR845 wird in den Tabellen als Synonym für Difelikefalin verwendet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: CSR (81), Tabelle 14.2.4.1

Der Skindex-10 Gesamtscore verbesserte sich im Vergleich zu Baseline im Mittel um 21,0 Punkte.

Die Domänenscores änderten sich wie folgt (MW (SD)): Erkrankung -7,4 (5,19), emotionale Belastung -6,5 (5,55) und soziale Funktionsfähigkeit -6,9 (6,81) ((81), Tabelle 14.2.4.2).

Anhang 4-H: Zusatzauswertungen – Ergebnisse aus RCT

Die Zusatzauswertungen zu den RCT sind im separaten Anhang 4-H abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

Anhang 4-H-1: Zusatzauswertungen der Studie KALM-1 (DB)

Anhang 4-H-2: Zusatzauswertungen der Studie KALM-2 (DB)

Anhang 4-H-3: Zusatzauswertungen der IPD Meta-Analyse

Anhang 4-I: Zusatzauswertungen – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Die Zusatzauswertungen zu den weiteren Untersuchungen sind im separaten Anhang 4-I abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

Anhang 4-I-1: Zusatzauswertungen der Studie KALM-1 (OL)

Anhang 4-I-2: Zusatzauswertungen der Studie KALM-2 (OL)

Anhang 4-I-3: Zusatzauswertungen der gepoolten Analyse

Anhang 4-I-4: Zusatzauswertungen der Studie CLIN3101