



IQWiG-Berichte – Nr. 1474

Difelikefalin (Pruritus) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-105
Version: 1.0
Stand: 20.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Difelikefalin (Pruritus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.10.2022

Interne Auftragsnummer

A22-105

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas Mettang

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Schulte
- Erika Baumbach
- Katharina Frangen
- Katharina Hirsch
- Maximilian Kind
- Marco Knellingen
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Difelikefalin, Pruritus, Nierenversagen – Chronisches, Nierendialyse, Nutzenbewertung

Keywords

Difelikefalin, Pruritus, Kidney Failure – Chronic, Renal Dialysis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Difelikefalin ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Difelikefalin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Mettang, Thomas	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.13
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.17

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Difelikefalin	I.5
Tabelle 3: Difelikefalin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Difelikefalin	I.8
Tabelle 5: Difelikefalin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UVB	Ultraviolettstrahlung B
WI-NRS	Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Difelikefalin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Difelikefalin im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Difelikefalin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – wird vorausgesetzt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und / oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin. CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiertes Pruritus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UVB: Ultraviolettstrahlung-B	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Er argumentiert, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen seien, als nicht medikamentöse Behandlung nur eine Ultraviolettstrahlung-B (UVB)-Therapie infrage käme und keine Beschlüsse, Bewertungen oder Empfehlungen des G-BA sowie keine allgemeingültigen oder standardisierten Therapieempfehlungen vorlägen. Daher betrachtet der pU Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Auch wenn die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus keine allgemeingültige, einheitliche Therapieempfehlung bei Pruritus gibt, so werden doch diverse Therapieoptionen angegeben, die sich an den zugrundeliegenden Ursachen und den Patientencharakteristika orientieren und somit patientenindividuelle Therapien darstellen. Die Abweichung des pU von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist

insgesamt nicht ausreichend begründet und daher nicht sachgerecht. Aus dem Vorgehen des pU folgen jedoch keine inhaltlichen Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung, da für Difelikefalin weder geeignete Studien gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Der pU legt im Dossier Daten der 12-wöchigen randomisierten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 vor. Die Studien KALM-1 und KALM-2 eignen sich jedoch nicht für die Nutzenbewertung von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien KALM 1 und KALM 2

Die beiden Studien KALM-1 und KALM-2 bestehen jeweils aus einer 12-wöchigen doppelblinden RCT-Phase gefolgt von einer 52-wöchigen offenen, 1-armigen Verlängerungsphase. In beide Studien wurden Erwachsene eingeschlossen, die bei terminaler Niereninsuffizienz 3- bis maximal 4-mal wöchentlich eine Hämodialyse erhielten und vor Studienbeginn einen moderaten bis schweren Pruritus aufweisen.

Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten in den beiden Studien während der 12-wöchigen Behandlungsphase jeweils entweder Difelikefalin gemäß Fachinformation oder Placebo als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse.

Primärer Endpunkt beider Studien war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen Durchschnittswerts des WI NRS- Fragebogens für Woche 12 erreichten.

Vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den Studien KALM-1 und KALM-2 waren Therapien gegen Juckreiz nur erlaubt, wenn sie seit mindestens 14 Tagen vor Studienbeginn stabil angewendet wurden. Während der doppelblinden RCT-Phase sollten keine neuen Therapien gegen Juckreiz begonnen und Anpassungen der bestehenden Therapien vermieden werden. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielt im Studienverlauf keine Therapie gegen Juckreiz. Die Behandlung in den Vergleichsarmen der Studien KALM-1 und KALM-2 entspricht damit nicht einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der

jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik und somit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer in den doppelblinden randomisierten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 betrug lediglich 12 Wochen. Da Difelikefalin zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten indiziert ist und die Fachinformation keine Angaben zum Absetzen der Therapie nach einer bestimmten Zeit enthält, ist in Übereinstimmung mit den Hinweisen des G-BA aus dem Beratungsgespräch, von einer Dauertherapie auszugehen. Folglich sind die Studien KALM-1 und KALM-2 aufgrund der zu kurzen Studiendauer von nur 12 Wochen als für die Nutzenbewertung ungeeignet anzusehen. Für die Nutzenbewertung von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Difelikefalin.

Tabelle 3: Difelikefalin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – wird vorausgesetzt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und / oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiierter Pruritus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UVB: Ultraviolettstrahlung-B</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Difelikefalin im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Difelikefalin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – wird vorausgesetzt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und / oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiertes Pruritus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UVB: Ultraviolettstrahlung-B</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht. Er argumentiert, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen seien, als nicht medikamentöse Behandlung nur eine Ultraviolettstrahlung-B (UVB)-Therapie infrage käme und keine Beschlüsse, Bewertungen oder Empfehlungen des G-BA sowie keine allgemeingültigen oder standardisierten Therapieempfehlungen vorlägen. Daher betrachtet der pU Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Auch wenn die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [1] keine allgemeingültige, einheitliche Therapieempfehlung bei Pruritus gibt, so werden doch diverse Therapieoptionen angegeben, die sich an den zugrundeliegenden Ursachen und den Patientencharakteristika orientieren und somit patientenindividuelle Therapien darstellen. Die Abweichung des pU von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend begründet und daher nicht sachgerecht. Aus dem Vorgehen des pU folgen jedoch keine inhaltlichen Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung, da für Difelikefalin weder geeignete Studien gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird dementsprechend gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Der pU folgt zunächst in seiner Informationsbeschaffung dem Einschlusskriterium von mindestens 24 Wochen, gibt jedoch zudem an, dass er, wenn keine RCT mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen identifiziert, die RCT mit der längsten Studiendauer als bestverfügbare Evidenz wählt (siehe Kapitel I 3).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Difelikefalin (Stand zum 06.07.2022)
- bibliografische Recherche zu Difelikefalin (letzte Suche am 06.07.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Difelikefalin (letzte Suche am 04.07.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Difelikefalin (letzte Suche am 04.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Difelikefalin (letzte Suche am 18.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Auch der pU identifiziert keine RCT mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen, legt jedoch die Daten der 12-wöchigen randomisierten Studienphasen der Studien KALM-1 [2] und KALM-2 [3] vor. Die Studien KALM-1 und KALM-2 eignen sich jedoch nicht für die Nutzenbewertung von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Darüber hinaus legt der pU ergänzend die Ergebnisse der 1-armigen Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie die Ergebnisse der 1-armigen Studie CLIN3101 vor [3]. Die Behandlungsdauer betrug in diesen Studien(-phasen) jeweils 52 Wochen. Diese Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studien KALM 1 und KALM 2

Die beiden Studien KALM-1 und KALM-2 bestehen jeweils aus einer 12-wöchigen doppelblinden RCT-Phase gefolgt von einer 52-wöchigen offenen, 1-armigen Verlängerungsphase. In beide Studien wurden Erwachsene eingeschlossen, die bei terminaler Niereninsuffizienz 3- bis maximal 4-mal wöchentlich eine Hämodialyse erhielten. Die Patientinnen und Patienten mussten vor Studienbeginn einen moderaten bis schweren Pruritus (definiert als wöchentlicher Durchschnittswert von > 4 im Worst-Itching-Intensity-Numeric-Rating-Scale[WI-NRS]-Fragebogen) aufweisen.

Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten in den beiden Studien während der 12-wöchigen Behandlungsphase jeweils entweder Difelikefalin

entsprechend der Fachinformation [4] oder Placebo als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse.

Primärer Endpunkt beider Studien war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Verbesserung um ≥ 3 Punkte des wöchentlichen Durchschnittswerts des WI-NRS-Fragebogens für Woche 12 erreichten. Darüber hinaus wurden Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA können im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie topische und / oder systemische Therapien wie rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen.

In den Studien KALM-1 und KALM-2 waren Therapien gegen Juckreiz, einschließlich Antihistaminika und Kortikosteroide, sowie Therapien mit Opioiden, Gabapentin oder Pregabalin nur erlaubt, wenn sie seit mindestens 14 Tagen vor Studienbeginn stabil angewendet wurden. Während der doppelblinden RCT-Phase sollten keine neuen Therapien gegen Juckreiz begonnen und Anpassungen der bestehenden Therapien vermieden werden. Eine UVB-Therapie war in beiden Studien nicht erlaubt. Während der Studie erhielten lediglich 49,7 % (KALM-1) bzw. 38,6 % (KALM-2) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie gegen Juckreiz. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielt im Studienverlauf somit keine Therapie gegen Juckreiz. Die Behandlung in den Vergleichsarmen der Studien KALM-1 und KALM-2 entspricht damit nicht einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik und somit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer in den doppelblinden randomisierten Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 betrug lediglich 12 Wochen und ist daher für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zu kurz. Der pU legt selbst eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Einschlusskriterium fest, zieht jedoch die Studien KALM-1 und KALM-2 als bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung heran. Der pU argumentiert, dass auch eine kürzere Studiendauer ausreichend sein könnte, um schnelle Therapieeffekte zu beobachten. Zum Nachweis der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Difelikefalin über einen Zeitraum von 52 Wochen verweist der pU auf Langzeitdaten aus den 1-armigen Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 sowie die 1-armige Studie CLIN3101, die er ergänzend darstellt.

Da Difelikefalin zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -Patienten indiziert ist und die Fachinformation keine Angaben zum Absetzen der Therapie nach einer bestimmten Zeit enthält, ist in Übereinstimmung mit den Hinweisen des G-BA aus dem Beratungsgespräch [5] von einer Dauertherapie auszugehen. Folglich sind die Studien KALM-1 und KALM-2 aufgrund der zu kurzen Studiendauer von nur 12 Wochen als für die Nutzenbewertung ungeeignet anzusehen. Bei Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung handelt es sich um eine chronische Erkrankung.

Für die Nutzenbewertung von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet sind für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden Studien von mindestens 24 Wochen notwendig.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Difelikefalin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Difelikefalin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Difelikefalin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – wird vorausgesetzt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und / oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiertes Pruritus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UVB: Ultraviolettstrahlung-B</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Daten aus den doppelblinden Studienphasen der Studien KALM-1 und KALM-2 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Ständer S, Zeidler C, Augustin M et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (AWMF Register-Nr. 013-048, 2021, Stand 05/07/2022). 2022.
2. Fishbane S, Jamal A, Munera C et al. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med* 2020; 382(3): 222-232.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912770>.
3. Fishbane S, Wen W, Munera C et al. Safety and Tolerability of Difelikefalin for the Treatment of Moderate to Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis From the Phase 3 Clinical Trial Program. *Kidney Med* 2022; 4(8): 100513.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100513>.
4. Pharma VFMCR. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 17.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-022 [unveröffentlicht]. 2022.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
difelikefalin OR CR-845

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
difelikefalin* OR CR-845 OR CR845 OR (CR 845)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
difelikefalin OR CR-845 OR CR845 OR CR 845

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation:

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.13
II 2.2 Verbrauch	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.16
II 3 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BSC	Best Supportive Care
CKD	chronische Nierenerkrankung
CKD-aP	CKD-assoziiertes Pruritus
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UVB	Ultraviolettstrahlung-B

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach wird Difelikefalin zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten indiziert.

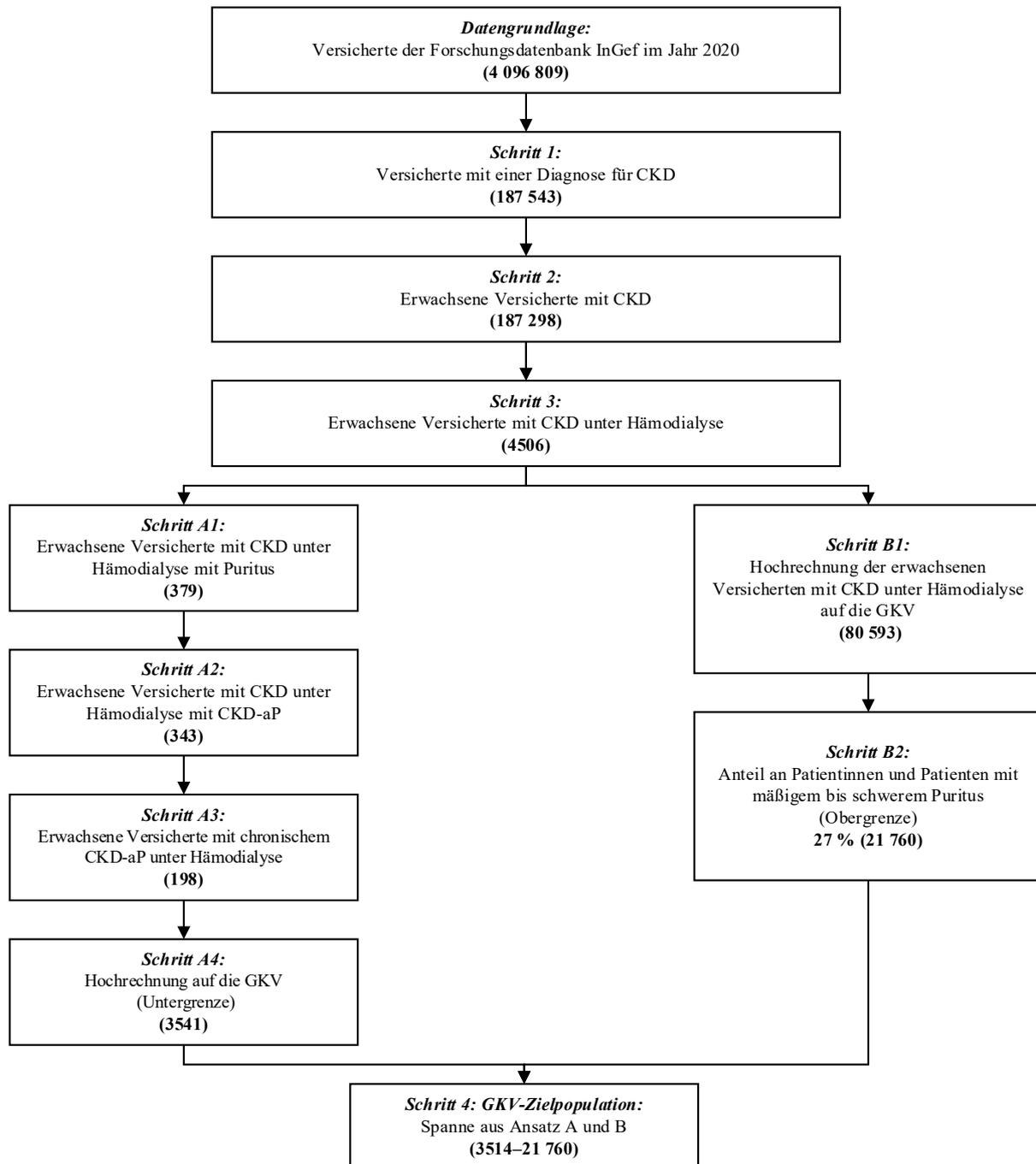
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stehen für einen Großteil der Patientinnen und Patienten Therapieoptionen zur Verfügung, die mehrmals täglich angewendet werden müssen oder starke Nebenwirkungen verursachen können. Dem pU zufolge entsteht dadurch eine eingeschränkte Lebensqualität, einhergehend mit einer Non-Compliance gegenüber der antipruritischen Behandlung oder der Hämodialyse. Der therapeutische Bedarf besteht laut pU darin, dass Difelikefalin das erste zugelassene Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets CKD-aP in Deutschland ist.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei liefert der pU 2 Ansätze (A und B) zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV. Beide Ansätze basieren auf den gleichen ersten 3 Herleitungsschritten sowie der gleichen Datengrundlage. Abschließend bildet der pU aus den Patientenzahlen beider Ansätze eine Spanne für die Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiertes Pruritus; GKV: gesetzliche
Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und
verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; InGef: Institut für angewandte
Gesundheitsforschung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Datengrundlage

Die Datengrundlage für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2020 basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Die Forschungsdatenbank setzt sich laut pU aus longitudinalen Abrechnungsdaten von ca. 60 gesetzlichen Krankenkassen und ca. 8 Millionen gesetzlich Versicherten zusammen. Herangezogen wurde eine nach Angaben des pU bezüglich Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von 4 096 809 Versicherten, die im Betrachtungsjahr 2020 versichert waren. Versicherte wurden berücksichtigt, wenn sie zwischen dem 01.01.2020 und dem 31.12.2020 durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden, einschließlich derjenigen, die innerhalb dieses Zeitraums verstarben.

Schritt 1: Versicherte mit einer Diagnose für CKD

Zunächst wurden aus der Stichprobe alle Versicherten identifiziert, die folgende Aufgreifkriterien im Beobachtungsjahr 2020 erfüllten:

- mindestens 1 CKD-Diagnose gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) als stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose oder als gesicherte ambulante Diagnose:
 - alle ICD-10-GM Codes unter N18.- (Chronische Nierenkrankheit)

Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 187 543 Versicherten in der Datenbank an [2].

Schritt 2: Erwachsene Versicherte mit CKD

In diesem Schritt wurden die in Schritt 1 identifizierten Versicherten aus der Stichprobe auf jene eingeschränkt, die am 31.12.2020 volljährig waren. Der Stichprobe wurde eine Anzahl von 187 298 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren entnommen [2].

Schritt 3: Erwachsene Versicherte mit CKD unter Hämodialyse

In Schritt 3 wurde dem pU zufolge analysiert, wie viele der Versicherten aus Schritt 2 eine Hämodialyse erhalten haben. Dazu wurden diejenigen Versicherten im Betrachtungsjahr 2020 eingeschlossen, die mindestens 1 Code gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) oder 1 ambulanten Code gemäß des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) für eine Hämodialyse kodiert hatten:

- EBM-Codes: 04562, 13602, 13610, 40823 bis 40825, 40827 bis 40834
- OPS-Codes: 8-854, 8-855

Versicherte, für die im Jahr 2020 ein OPS-Code für die Peritonealdialyse (OPS-Code 8-857) erfasst wurde, wurden in diesem Schritt ausgeschlossen.

Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 4506 Versicherten an [2].

Ansatz A (Herleitung anhand InGef-Datenbank)

Für die folgenden Schritte A1 bis A4 zieht der pU weiterhin die InGef-Datenbank in der Grundlage heran.

Schritt A1: Erwachsene Versicherte mit Pruritus

In diesem Schritt wurde dem pU zufolge auf Versicherte mit einer Pruritusdiagnose eingeschränkt. Dazu wurden zunächst Versicherte, die im Betrachtungsjahr 2020 mindestens 1 Diagnose mit einem der folgenden ICD-10-GM Codes erhielten, eingeschlossen:

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

Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 379 Versicherten an [2].

Schritt A2: Erwachsene Versicherte mit CKD-aP

In Schritt A2 schränkt der pU seinen Ausführungen nach die Versicherten weiter auf diejenigen mit einer CKD-aP-Diagnose ein. Dazu wurden in diesem Schritt nur noch Versicherte, die im Betrachtungsjahr 2020 mindestens 1 Diagnose mit einem der folgenden ICD-10-GM Codes erhielten, eingeschlossen:

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

Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 343 Versicherten an [2].

Schritt A3: Erwachsene Versicherte mit chronischem CKD-aP

In diesem Schritt schränkt der pU seinen Ausführungen nach die Versicherten auf diejenigen ein, die einen chronischen Verlauf des CKD-aP aufweisen. Dazu wurden Versicherte aus

Schritt A2, die in mindestens 2 Quartalen im Jahr 2020 einen ICD-10-GM Code für einen CKD-aP aufweisen, eingeschlossen (M2Q-Kriterium).

Für diesen Schritt gibt der pU eine Anzahl von 198 Versicherten [2] an.

Schritt A4: Hochrechnung auf die GKV (Untergrenze)

Basierend auf 4 096 809 Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank wurde aus dem Ergebnis aus Schritt A3 für die GKV-Zielpopulation eine Rate von 4,83 pro 100 000 Personen vom pU berechnet. Bezogen auf alle Versicherten in der GKV (N = 73 274 131) [3] im Jahr 2020 wurde auf dieser Basis eine Anzahl von 3541 Patientinnen und Patienten ermittelt. Der pU bildet aus dieser ermittelten Anzahl die Untergrenze der GKV-Zielpopulation (siehe Schritt 4).

Ansatz B (Herleitung anhand einer Publikation auf Basis der DOPPS-Studie)

Für die Herleitung der Obergrenze rechnet der pU zunächst die Patientenzahlen aus Schritt 3 auf die GKV hoch. Basierend auf der hochgerechneten Anzahl vom Hämodialysepatientinnen und -patienten bestimmt er einen Anteil für Patientinnen und Patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus mithilfe einer Publikation aus der DOPPS-Studie.

Schritt B1: Hochrechnung auf die GKV

Basierend auf 4 096 809 Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank wurde zunächst aus dem Ergebnis aus Schritt 3 (4506) eine Anzahl von 80 593 Hämodialysepatientinnen und -patienten im Jahr 2020 in der GKV (N = 73 274 131) [3] vom pU berechnet.

Schritt B2: Anteil an Patientinnen und Patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus (Obergrenze)

Der pU entnimmt der Publikation von Sukul et al. [4] einen Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus. Die Publikation von Sukul et al. ist ein Teil der DOPPS-Studie, eine prospektive Kohortenstudie, die seit 1996 weltweit den Zusammenhang zwischen Hämodialysepraktiken und Behandlungsergebnissen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten untersucht. In der Auswertung von Sukul et al. wurden 23 264 erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten in einem Erhebungszeitraum zwischen 2009 und 2018 zu ihrer Pruritus-symptomatik dahingehend befragt, inwiefern sie von einem Jucken der Haut innerhalb der letzten 4 Wochen beeinträchtigt wurden. Mit Bezug auf die deutsche Teilpopulation (N = 1618) innerhalb der Studie ergab sich ein Anteil von 27 % oder 28 % (abweichende Angaben in der Publikation) der Patientinnen und Patienten, die „moderately, very much and extremely bothered“ angaben. Diesen Anteilswert setzt der pU für Patientinnen und Patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus gleich.

Diesen Anteil überträgt der pU auf die hochgerechnete Anzahl der Hämodialysepatientinnen und -patienten aus Schritt B1 und weist für die Obergrenze der GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 21 760 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Aus den beiden Ansätzen (A und B) bildet der pU eine Spanne von 3541 (Schritt A4) bis 21 760 Patientinnen und Patienten (Schritt B2) in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch Unsicherheiten vor, die im Folgenden dargestellt werden.

Bei der Eingrenzung der erwachsenen Versicherten mit CKD auf diejenigen mit einer Hämodialyse (Schritt 3) weisen manche der vom pU verwendeten EBM-Codes darauf hin, auch die Peritonealdialyse einzuschließen (beispielsweise EBM-Code 40825 oder 40827), welche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zu berücksichtigen ist. Allerdings erfolgte nachfolgend ein Ausschluss der Versicherten, für die im Jahr 2020 ein OPS-Code für die Peritonealdialyse (OPS-Code 8-857) erfasst wurde. Es ist unklar, ob hierüber auch alle Patientinnen und Patienten mit den betreffenden EBM-Codes im Zusammenhang mit einer Peritonealdialyse ausgeschlossen wurden.

Bei der Operationalisierung der Untergrenze (Ansatz A) ist, wie vom pU selbst angemerkt, keine Einschränkung auf den Schweregrad der CKD-aP auf Basis der Routinedatenanalyse erfolgt.

Der pU begründet nicht ausreichend, wie die Auswahl der ICD-10-GM Codes zur Operationalisierung von Patientinnen und Patienten mit CKD unter Hämodialyse mit Pruritus bzw. CKD-aP getroffen wurde. Dabei sind bei der Herleitung der Patientenzahlen des pU nicht alle ICD-10-GM Codes umfasst, die sich anhand der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) [5] mit Stand von Juli 2022 für die Indikation des chronischen Pruritus als Therapie identifizieren lassen (beispielsweise L29.0 bis L29.3).

Es ist unklar, warum der pU den Schritt A1 vornimmt. Einerseits werden in diesem Schritt ICD-10-GM Codes berücksichtigt (beispielsweise F45.8 bzw. L98.1), die auch andere Grunderkrankungen umfassen können, wie der pU selbst anmerkt. Andererseits sind die in Schritt A2 herangezogenen ICD-10-GM Codes nahezu identisch zu denen aus Schritt A1, sodass die Eingrenzung auf die ICD-10-GM Codes aus Schritt A2 ausreichend gewesen wäre.

Der pU ermittelt den Anteil von Patientinnen und Patienten mit mäßigem bis schweren Pruritus anhand der Publikation von Sukul et al. [4] aus der DOPPS-Studie. Dieser Anteilswert ist mit Unsicherheit behaftet, da die Einteilung in den Schweregrad der Erkrankung auf einer Patientenbefragung beruht, die innerhalb von 4 Wochen an einem einzigen Zeitpunkt erhoben wurde. Dabei ist auch unklar, inwieweit diejenigen, die „moderately, very much and extremely bothered“ von ihrem Pruritus betroffen sind, mit mäßigem bis schweren Pruritus gleichgesetzt werden können. Zudem werden in der Publikation beschriebenen Befragung auch Patientinnen und Patienten erfasst, die ihre Erkrankung in die Kategorie „somewhat“ (30 %) eingeordnet

haben. Dabei ist unklar, inwieweit die Kategorie „somewhat“ auch Patientinnen und Patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus umfasst und somit dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugeordnet werden können.

Trotz bestehenden Unsicherheiten in den beiden Herleitungsansätzen (Ansatz A und B) liegt die vom pU bestimmte GKV-Zielpopulation in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt in der angegebenen Spanne zu erwarten.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt für das Krankheitsbild mäßiger bis schwerer CKD-aP für die Jahre 2017 bis 2020 auf Basis der Angaben in der Forschungsdatenbank des InGef jeweils eine mittlere Prävalenzrate (4,697 pro 100 000 Einwohner) und Inzidenzrate (1,096 pro 100 000 Einwohner). Mithilfe der vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Bevölkerungszahlen für Deutschland [6] prognostiziert der pU auf dieser Grundlage gering schwankende Zahlen für prävalente und inzidente Patientinnen und Patienten mit mäßigem bis schwerem CKD-aP für die Jahre 2021 bis 2027.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Difelikefalin	Erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	3541–21 760	Trotz bestehenden Unsicherheiten in den beiden Herleitungsansätzen (Ansatz A und B) liegt die vom pU bestimmte GKV-Zielpopulation in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt in der angegebenen Spanne zu erwarten.
<p>a. Angaben des pU CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiierter Pruritus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Laut G-BA wird eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – vorausgesetzt. Zudem können im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie topische und/oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, Ultraviolettstrahlung-B(UVB)-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin.

Der pU gibt abweichend von der Vorgabe des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) an und geht davon aus, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Aufgrund dessen stellt der pU keine Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Deswegen werden nachfolgend ausschließlich die Angaben des pU zu den Kosten von Difelikefalin dargestellt und kommentiert.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angabe des pU zur Behandlungsdauer von Difelikefalin entspricht weitgehend der Fachinformation [1]. Difelikefalin wird 3-mal wöchentlich verabreicht. Der pU geht für Difelikefalin von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Für Difelikefalin rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Difelikefalin entspricht weitgehend der Fachinformation [1].

Der Verbrauch richtet sich nach dem Trockengewicht (Zielgewicht nach der Dialyse), wobei die empfohlene Dosis 0,5 µg/kg Trockengewicht beträgt. Die Fachinformation beinhaltet außerdem eine Tabelle mit verschiedenen Injektionsvolumina in Abhängigkeit vom Trockengewicht. Dieser zufolge liegt die Einzeldosis pro Behandlungstag mit Difelikefalin zwischen 0,4 ml bis 2 ml. Im Bereich 0,4 ml bis 1 ml entspricht dies 1 Durchstechflasche a 50 µg (bei 40 bis 104 kg Trockengewicht) und im Bereich 1,1 ml bis 2 ml 2 Durchstechflaschen

a 50 µg (bei Trockengewicht ≥ 105 kg). Abhängig von der konkreten Zieldosis pro Behandlungstag inklusive etwaigem Verwurf werden somit 1 bis 2 Durchstechflaschen verbraucht. Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [7] macht der pU ausschließlich Angaben für Patientinnen und Patienten mit einem Trockengewicht von ≤ 104 kg. Bei einem höheren Trockengewicht kann der Verbrauch entsprechend höher liegen.

Gemäß Fachinformation [1] besteht die Möglichkeit, Difelikefalin auch bei einer 4. zusätzlichen Behandlung pro Woche einzusetzen, sofern eine 4. Hämodialysebehandlung durchgeführt wird. Es sollten allerdings nicht mehr als 4 Dosen pro Woche verabreicht werden, auch wenn mehr als 4 Hämodialysebehandlungen in einer Woche durchgeführt werden. Im Falle einer 4. Hämodialysebehandlung kann der Verbrauch entsprechend höher liegen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU für den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2022, der erstmaligen Listung, überein.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind. Dabei ist jedoch gemäß Fachinformation zu beachten, dass bei einer Verabreichung nach dem Rückspülen einer Injektion von Difelikefalin ein Rückspülvolumen von mindestens 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung verabreicht werden sollte. Falls die Dosis während des Rückspülens verabreicht wird, ist keine zusätzliche Injektionslösung mit Natriumchlorid zum Spülen des Zugangs notwendig. Dies ist jedoch nicht regelhaft für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen zu beachten.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Difelikefalin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 7058,22 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine regelhaften Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung eines Verbrauchs von 2 Durchstechflaschen (Trockengewicht pro Patientin bzw. Patient ≥ 105 kg) und / oder einer zusätzlichen 4. Hämodialysebehandlung pro Woche (siehe Abschnitt II 2.2), können höhere Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient entstehen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Difelikefalin	Erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	7058,22	0	0	7058,22	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und liegen in einer plausiblen Größenordnung.
BSC		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Der pU gibt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie an und geht davon aus, dass die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Abweichend dazu legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik ^b fest.

a. Angabe des pU
b. Eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – wird vorausgesetzt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und/oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin.

BSC: Best Supportive Care; CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiierter Pruritus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVB: Ultraviolettstrahlung-B

II 2.7 Versorgungsanteile

In der Indikation CKD-aP sind laut pU in Europa neben Difelikefalin keine weiteren medikamentösen Therapien zugelassen. Er erläutert zudem, dass laut Fachinformation Difelikefalin bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist [1]. Der pU geht jedoch nur von einer geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen aus. Zudem beschreibt er, dass keine Daten zu Patientenpräferenzen vorliegen. Er geht davon aus, dass die intravenöse Verabreichung am Ende der Dialysesitzung zur Einhaltung der Therapie beiträgt. Auch zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen beschreibt der pU, dass keine Daten vorliegen. Der pU erwartet, dass die Behandlung mit Difelikefalin größtenteils im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt wird.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Fachinformation. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung (Stand: 05/2022). 2022.
2. Vifor Pharma Deutschland. Final Report. Incidence and Prevalence of Chronic Kidney Disease Associated Pruritus and Target Population of Difelikefalin. Analysis of German Claims Data to Support the Unmet Need and Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§35a SGB V) for Difelikefalin. 2022.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
4. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA et al. Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney Medicine* 2020; 3(1): 42-53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.xkme.2020.08.011>.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie; Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-048>.
6. Statistisches Bundesamt. 12421-0001: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Variante der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2022 [Zugriff: 07.12.2022]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Tabellen_aufbau&levelid=1645792825196&acceptscookies=false#abreadcrumb.
7. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.