

## 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 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
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  $\geq 3$  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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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 <sup>b</sup>	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-assoziiertes Pruritus; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; UVB: Ultraviolettstrahlung-B</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.