

Medicinrådets anbefaling
vedr. difelikefalin til
behandling af moderat til
svær uræmisk kløe i
forbindelse med kronisk
nyresygdom hos voksne
patienter i hæmodialyse

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 19. juni 2024

Ikrafttrædelsesdato 19. juni 2024

Dokumentnummer 196671

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Difelikefalin (Kapruvia®)

Indikation Behandling af moderat til svær uræmisk kløe i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne patienter i hæmodialyse.

Lægemiddelfirma Vifor Pharma Nordiska AB

ATC-kode V03AX04

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 21. april 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 27. februar 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 8. maj 2024

Rådets anbefaling 19. juni 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 14 uger og 4 dage (74 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende nyresygdomme



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** difelikefalin til moderat til svær uræmisk kløe i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne patienter i hæmodialyse. Uræmisk kløe er almindeligt for denne patientgruppe og påvirker patienternes livskvalitet negativt.

Medicinerådet vurderer, at difelikefalin har dokumenteret kløestillende effekt hos patienter med moderat til svær uræmisk kløe, som ikke har haft tilstrækkelig effekt af andre vanlige behandlingsmuligheder. Difelikefalin har få og milde bivirkninger.

Medicinerådet vurderer, at omkostningerne samlet set er acceptable i forhold til den dokumenterede effekt.

Hvis patienten efter tre måneders behandling ikke har opnået en klinisk relevant reduktion i kløe, bør behandlingen seponeres.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet difelikefalin til behandling af moderat til svær uræmisk kløe i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne patienter i hæmodialyse.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France.

Moderat til svær uræmisk kløe i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne patienter i hæmodialyse

Kronisk nyresygdom (*Chronic Kidney Disease*, CKD) er en almindelig og progressiv sygdom, hvor nyrenes funktion mindskes gradvist. Patienter i sene stadier har brug for nyretransplantation eller dialyse for at overleve. Patientgruppen har på trods af dialysebehandling en voldsom symptombyrde med fx uro i benene, ødemer, koncentrationsbesvær, kvalme, ændret smagsoplevelse, dårlig appetit, hypertension og uræmisk kløe.

Uræmisk kløe er et meget almindeligt symptom hos hæmodialysepatienter med kronisk nyresygdom og er defineret som en ubehagelig følelse, som giver trang til at klø eller kradse i huden. Uræmisk kløe kan optræde periodisk eller vedvarende samt generaliseret med kløe over hele kroppen eller lokaliseret på afgrænsede områder – typisk i hårbund og ansigt samt på ryg og arme.

I Danmark vil ca. 500 patienter være i målgruppen for behandling med difelikefalin.

Difelikefalin

Difelikefalin skal administreres intravenøst tre gange om ugen i den venøse slange i dialysekredsløbet ved hæmodialysebehandlingens afslutning. Den anbefalede dosis er 0,5 µg/kg tør kropsvægt (dvs. målvægt efter dialyse). For patienter med en tørvægt lig med eller over 195 kg er den anbefalede dosis 100 µg (2 ml).

Den kløestillende virkning tilskrives perifer aktivering af kappa opioid receptorer på sensoriske neuroner med inhibition af afferente sensoriske signaler samt immunmodulerende og antiinflammatorisk virkning.

Difelikefalin forventes at have effekt efter 2-3 ugers behandling.

Nuværende behandling i Danmark

Der er ingen behandlingsvejledning eller defineret standardbehandling for uræmisk kløe i Danmark, og kroniske nyrepatienter screenes ikke systematisk for kløe. Typisk forsøges den uræmiske kløe behandlet ved forskellige tiltag; optimering af dialyse, medicinsanering, optimal kontrol af kalk-fosfatbalancen, UV-lysterapi, brug af fede cremer eller medicinsk behandling med antihistaminer, topikale steroider og



gabapentinoider (gabapentin eller pregabalin). Alle lægemidler benyttes off-label, og effekten er generelt usikker og utilstrækkelig.

Medicinerådet vurderer, at difelikefalin forventes benyttet til patienter, som ikke har tilstrækkelig effekt af andre vanlige behandlingsmuligheder for uræmisk kløe. Dette er i overensstemmelse med aktuelle anbefalinger fra *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* og *National Institutes of Health*, som danske klinikere inden for nyresygdomme læner sig op ad.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af difelikefalin er baseret på en direkte sammenligning med placebo fra to randomiserede og dobbeltblindede studier, KALM-1 og KALM-2, som hver løber over 12 uger. Derefter ophører blindingen, og alle forsøgsparticipanter modtager derefter behandling med difelikefalin i en opfølgingsperiode på op til 52 ugers behandling.

Analyserne er lavet med pooled data fra KALM-1 og -2. Alle effektmål er patientrapporterede data, og ansøgere har ikke leveret data vedr. manglende besvarelser. Medicinerådet bemærker således, at manglende besvarelser kan have introduceret en bias – særligt i effektdata fra den ukontrollerede opfølgingsperiode.

24-hour Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) er det primære effektmål, der opgøres som andelen af forsøgspersoner, der opnåede en forbedring på ≥ 3 point fra baseline i det ugentlige gennemsnit af den daglige 24-timers WI-NRS i uge 12. Studierne viser signifikant effekt af difelikefalin på det primære effektmål allerede efter en uges behandling. I uge 12 oplevede 51,1 % i difelikefalin-gruppen og 35,2 % i placebo-gruppen en forbedring på mindst 3 point i WI-NRS. Oddsratioen (OR) for en forbedring på ≥ 3 point fra baseline med difelikefalin vs. placebo var 1,93 (95 % CI: 1,44; 2,57, $P < 0,001$).

Et af de sekundære effektmål baserer sig på 5-D itch-skalaen, som evaluerer flere dimensioner af kløe og udviklingen over tid. Effektmålet er defineret som ændringen i 5-D itch score fra baseline opgjort i uge 12. Desuden suppleres dette med en opgørelse af andelen af patienter, der opnår ≥ 5 points reduktion i 5-D itch score, hvilket vurderes at repræsentere en klinisk relevant forbedring. Der observeres en statistisk signifikant reduktion i 5-D itch score efter 12 ugers behandling med difelikefalin. Andelen af patienter, der har en ≥ 5 points reduktion i 5-D itch score, ser ud til at stige i løbet af den ukontrollerede opfølgingsperiode indtil uge 52. Dog er resultaterne usikre grundet studiedesignet og relativt få forsøgsparticipanter hen mod studiernes afslutning.

Et andet sekundært effektmål er baseret på Skindex-10-skalaen, som er udviklet specifikt til uræmisk kløe og måler kløens indvirkning på tre domæner (sygdom, humør/emotionel stress og social formåen). Effektmålet er defineret som ændringen i Skindex-10 score fra baseline opgjort i uge 12. Desuden suppleres dette med en opgørelse af andelen af patienter, der opnår ≥ 15 points reduktion, hvilket forventes at repræsentere en klinisk relevant forbedring i kløerelateret livskvalitet. Der observeres en statistisk signifikant reduktion i Skindex-10 score efter 12 ugers behandling med difelikefalin. I hele den dobbeltblindede, placebokontrollerede periode var der en signifikant forskel i andelen af patienter, der opnåede en klinisk relevant forbedring i Skindex-10.



Difelikefalin tolereres generelt godt. De hyppigste bivirkninger er diarré, kvalme, døsighed og hovedpine.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af difelikefalin over for nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis (herefter omtalt som *best supportive care* (BSC)).

Analysen tager udgangspunkt i effektdata på 5-D itch-skalaen for patienter behandlet med hhv. difelikefalin og placebo i studierne KALM-1-2 samt CLIN3105. Ydermere anvender analysen også et mappingstudie til at estimere reduktion i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uræmisk kløe samt data fra Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL).

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved behandling med difelikefalin frem for *best supportive care* er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,21 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder. De væsentligste usikkerheder er, hvor stor indvirkning difelikefalin har på patienternes uræmiske kløe sammenlignet med dansk standardbehandling, samt omfanget af den uræmiske kløes indvirkning på helbredsrelateret livskvalitet

Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Difelikefalin	<i>Best supportive care</i>	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,90	3,90	0,0
Totale QALY	2,56	2,34	0,21
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: Ikke relevant Beregnet med SAIP: Ikke relevant	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 686.802 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af difelikefalin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Moderat til svær uræmisk kløe i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne patienter i hæmodialyse	10
1.2.1	Ætiologi	11
1.2.2	Forekomst	11
1.3	Difelikefalin	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning	13
2.2	Kliniske studier	14
2.2.1	KALM-1 (NCT03422653)	15
2.2.2	KALM-2 (NCT03636269)	16
2.2.3	CLIN3105	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population	19
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	25
2.4	Sammenligning af effekt	26
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	26
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Reduktion i WI-NRS på ≥ 3 point, primært effektmål	27
2.4.4	Reduktion i 5-D itch score	29
2.4.5	Reduktion i Skindex-10-score	30
2.5	Sammenligning af sikkerhed	33
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	35
3.1	Analyseperspektiv	35
3.2	Model	35
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	37
3.4	Omkostninger	39
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	39
3.4.2	Administrationsomkostninger	41
3.4.3	Sygdomsrelaterede omkostninger	41
3.4.4	Patientomkostninger	43
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	43
3.6	Resultater	44
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	44



3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	44
4.	Budgetkonsekvenser.....	47
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	47
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	47
5.	Diskussion	48
6.	Referencer.....	50
7.	Sammensætning af fagudvalg	53
Versionslog		54
8.	Bilag	55
8.1	Alvorlige bivirkninger* i den dobbeltblindede periode af KALM-1 og -2.....	55

Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 53.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CKD:	<i>Chronic Kidney Disease</i> , kronisk nyresygdom
DSNL:	Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KOR:	<i>Kappa opioid receptor</i>
LS:	<i>Least-squares</i>
NICE:	<i>National Institute of Care and Excellence</i>
NRS:	<i>Sleep Quality Numerical Rating Scale</i>
OOWS:	<i>Objective Opioid Withdrawal Scale</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
ShOWS:	<i>Short Opioid Withdrawal Scale</i>



- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- TEAE:** *Treatment Emergent Adverse Event*
- WI-NRS:** *24-hour Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet difelikefalin til behandling af moderat til svær uræmisk kløe i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne patienter i hæmodialyse.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France.

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 25. april 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Moderat til svær uræmisk kløe i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne patienter i hæmodialyse

Kronisk nyresygdom (*Chronic Kidney Disease*, CKD) er en almindelig og progressiv sygdom, hvor nyrernes funktion mindskes gradvist. I de sidste stadier af sygdommen, ophobes affaldsstoffer og væske i kroppen, og hormonproduktionen i nyrerne er forstyrret. Det kan bl.a. resultere i lav blodprocent, højt blodtryk, forstyrret elektrolyt- og syrebalance og knoglesygdomme. Patienter i disse stadier har brug for nyretransplantation eller dialyse for at overleve. Patientgruppen har på trods af dialysebehandling en voldsom symptombyrde med fx uro i benene, ødemer, koncentrationsbesvær, kvalme, ændret smagsoplevelse, dårlig appetit, hypertension og uræmisk kløe.

Uræmisk kløe er et meget almindeligt symptom hos hæmodialysepatienter med kronisk nyresygdom. Uræmisk kløe er defineret som en ubehagelig følelse, som giver trang til at klø eller kradse i huden. Uræmisk kløe kan optræde periodisk eller vedvarende samt generaliseret med kløe over hele kroppen eller lokaliseret på afgrænsede områder – typisk i hårbund og ansigt samt på ryg og arme. Der er ikke forskelle i tilstanden mellem mænd og kvinder [1].

Nærværende rapport vil, i overensstemmelse med difelikefalins indikation, fokusere på moderat til svær uræmisk kløe hos hæmodialysepatienter. Moderat og svær uræmisk kløe er associeret med både forøget morbiditet og mortalitet, men kausaliteten er uklar [2]. Medicinrådet bemærker, at patienter med en generelt høj symptombyrde og fremskreden nyresygdom også oftere lider af moderat til svær kløe. Det er derfor sandsynligt, at den forøgede morbiditet og mortalitet skyldes en øget sværhedsgrad af patientens nyresygdom som helhed og ikke uræmisk kløe alene. Medicinrådet har derfor ikke forholdt sig til associationen i nærværende vurdering.



Uræmisk kløe påvirker patienternes livskvalitet negativt [2,3]. Patienterne oplever søvnforstyrrelser (70 %) og psykiske problemer (36 %), og studier indikerer, at søvnforstyrrelser er en af hovedårsagerne til den uræmiske kløes negative indvirkning på helbredsrelateret livskvalitet [2,4]

1.2.1 Ætiologi

Ætiologien for uræmisk kløe er ufuldstændigt belyst. Hypoteser omfatter mekanismer involverende histamin eller serotonin, neuropati, tør hud, forstyrrelser i calcium-fosfatstofskiftet, uræmiske toksiner, dysregulering af immunsystemet samt nedregulering af kappas opioidreceptorer (KOR). Det er muligt, at flere samtidige mekanismer er involveret. Det er sidstnævnte hypotese, som er relevant for difelikefalin, som er en selektiv KOR agonist. Hypotesen er, at uræmisk kløe skyldes en ubalance i aktiveringen af my og kappas opioidreceptorer i nerveceller med nerveender i huden. Stimulering af my opioidreceptorer har vist sig at resultere i kløe, hvorimod KOR-aktivering har vist sig at dæmpe kløe [5].

1.2.2 Forekomst

Forekomsten af uræmisk kløe hos patienter i hæmodialyse i Danmark er ukendt. Litteraturen giver heller ikke noget klart billede af forekomsten. Det vurderes, at 20-80 % af hæmodialysepatienterne med kronisk nyresygdom oplever uræmisk kløe, hvoraf en andel vil opleve uræmisk kløe i moderat til svær grad [2,6,7]. På baggrund af input fra to danske kliniske eksperter estimerer ansøger, at 30 % af de danske hæmodialysepatienter oplever moderat til svær uræmisk kløe. Årsrapporten for 2022 fra Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister viser, at der i perioden 2018-2022 i gennemsnit var 415 nye hæmodialysepatienter årligt i Danmark, og at der i samme periode var gennemsnitligt 2.153 patienter i hæmodialyse i Danmark i alt. Ansøger vurderer, at forekomsten for perioden 2018-2022 er repræsentativ for de kommende fem år. Disse overvejelser giver en samlet population af hæmodialysepatienter med moderat til svær uræmisk kløe på ca. 770 patienter (30 % af alle patienter). Det er ikke dansk klinisk praksis at screene hæmodialysepatienter systematisk for uræmisk kløe, hvilket gør det svært at estimere omfanget af moderat til svær uræmisk kløe helt præcist. Et nyligt studie har undersøgt prævalensen af uræmisk kløe hos ca. 600 kroniske dialysepatienter i Danmark [8]. Undersøgelsen¹ viser, at ca. 20 % af alle danske hæmodialysepatienter lider af moderat til svær uræmisk kløe, hvilket resulterer i, at ca. 500 patienter er kvalificerede til behandling med difelikefalin.

Ansøger har ikke undersøgt, om difelikefalin kan administreres ved hjemmedialyse. Det skyldes ifølge ansøger, at det er vanskeligt at udføre kliniske forsøg i patienters hjem, og at hjemmedialyse ikke er særligt udbredt i de områder, hvor de kliniske forsøg er udført. På den baggrund vurderer ansøger, at de 8 % af danske hæmodialysepatienter, som behandles i hjemmet, ikke er kvalificerede til difelikefalinbehandling. Medicinrådet bemærker, at der ikke umiddelbart er forhold vedr. difelikefalins bivirkningsprofil eller administration, der tyder på, at det vil være problematisk at behandle med difelikefalin

¹ Studiet er finansieret af ansøger, CSL Vifor, men Medicinrådet forventer ikke, at dette påvirker undersøgelsens resultater.



ved hjemmedialyse. Medicinrådet mener derfor, at det er meget muligt, at patienter i hjemmedialyse i fremtiden vil kunne behandles med difelikefalin, hvis klinikere og patienter får gode erfaringer med behandlingen på centre.

1.3 Difelikefalin

Difelikefalin (Kapruvia) er indiceret til behandling af moderat til svær uræmisk kløe hos voksne i hæmodialysebehandling. Difelikefalin er godkendt af EMA den 25. april 2022 og markedsført under navnet Kapruvia.

Difelikefalin skal administreres intravenøst tre gange om ugen i den venøse slange i dialysekredsløbet ved hæmodialysebehandlingens afslutning. Den anbefalede dosis er 0,5 µg/kg tør kropsvægt (dvs. målvægt efter dialyse). For patienter med en tør kropsvægt lig med eller over 195 kg er den anbefalede dosis 100 µg (2 ml).

Difelikefalin forventes at have effekt efter 2-3 ugers behandling.

Difelikefalin er en perifert virkende selektiv kappa opioid receptor (KOR) agonist uden identificeret aktivitet på andre receptorer. De fysiske-kemiske egenskaber (hydrofilt, syntetisk D-aminosyrepeptid med højt polært overfladeareal og ladning ved fysiologisk pH) minimerer passiv diffusion og aktiv transport af difelikefalin på tværs af membraner, så penetration til centralnervesystemet er begrænset.

Den kløestillende virkning tilskrives perifer aktivering af KOR på sensoriske neuroner med inhibition af afferente sensoriske signaler samt immunmodulerende og antiinflammatorisk virkning.

Difelikefalin er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet og har ikke andre indikationer. Der pågår evaluering af difelikefalin i peroral formulering til behandling af moderat til svær uræmisk kløe hos patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i hæmodialyse. Effekt og sikkerhed af oralt administreret difelikefalin undersøges i øjeblikket også hos patienter med atopisk eksem og notalgia paraesthetica (neuropatisk kløe).

1.4 Nuværende behandling

Der er ingen behandlingsvejledning eller defineret standardbehandling for uræmisk kløe i Danmark, og kroniske nyrepatienter screenes ikke systematisk for kløe. Typisk forsøges den uræmiske kløe behandlet ved forskellige tiltag; optimering af dialyse, medicinsanering, optimal kontrol af kalk-fosfatbalancen, UV-lysterapi, brug af fede cremer eller medicinsk behandling med antihistaminer, topikale steroider og gabapentinoider (gabapentin eller pregabalin). Alle lægemidler benyttes off-label, og effekten er generelt usikker og utilstrækkelig.

Randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier har påvist en positiv effekt af gabapentin og pregabalin på uræmisk kløe, men kohorterne er små, og den langsigtede effekt og sikkerhed er stadig usikker grundet begrænset data [9]. Gabapentin indtages typisk i en dosis på 300 mg hver anden eller tredje dag eller i en dosis på 100 mg



dagligt. Pregabalin indtages dagligt i en dosis på 25-100 mg, ofte efter en optitreringsperiode. Begge lægemidler er forbundet med betydelige bivirkninger som træthed, svimmelhed, forvirring, mundtørhed, synsforandringer, vægtøgning, angioødem og øget selvmordsrisiko. Studier har vist, at op mod 20-25 % af patienterne ophører behandlingen grundet bivirkningsprofilen [10,11]. Gabapentinoiderne benyttes ikke systematisk til behandling af uræmisk kløe i dansk klinisk praksis. Ofte benyttes de to præparater til behandling af patienter med flere sameksisterende symptomer, der potentielt kan afhjælpes ved behandlingen fx neuropatiske smerter, uro i benene og kløe.

Medicinerådet vurderer, at difelikefalin forventes benyttet til patienter, som ikke har tilstrækkelig effekt af andre vanlige behandlingsmuligheder for uræmisk kløe. Dette er i overensstemmelse med aktuelle anbefalinger fra *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* og *National Institutes of Health*, som danske klinikere inden for nyresygdomme læner sig op ad. Hvis difelikefalin anbefales, er det nødvendigt at få et overblik over graden af patientens uræmiske kløe inden behandlingsopstart. Dette kan fx gøres ved hjælp af *Worst Itch Numeric Rating Scale* (WI-NRS). Medicinerådet vurderer også, at behandlingens effekt skal vurderes (fx vha. WI-NRS) efter 3 måneders behandling. Hvis patienten ikke opnår en klinisk relevant reduktion af kløe sammenlignet med baseline, skal behandlingen som udgangspunkt seponeres. Ligeledes opfordres der til, at behandlingen forsøges pauseret med henblik på at vurdere, om der stadig er behov for og effekt af den kløestillende behandling.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en systematisk litteratursøgning. Dette begrundes med, at komparator er placebo, idet patienter først forventes at blive behandlet med difelikefalin, når nuværende vanlige behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis ikke har haft den ønskede effekt. Ansøgningen inkluderer to fase III-studier med direkte sammenligning af difelikefalin med placebo for patienter med moderat til svær uræmisk kløe i hæmodialyse, hvilket udgør den centrale dokumentation for lægemidlets og komparators kliniske effekt og sikkerhed; KALM-1 og KALM-2.

Til vurdering af sikkerheden af difelikefalin for patienter med moderat til svær uræmisk kløe i hæmodialyse præsenterer ansøger CR845-CLIN3105, som er et ukontrolleret studie. Ingen effektdata er tilgængelige fra denne undersøgelse, og studiet bidrager udelukkende til undersøgelse af sikkerhed samt 5-D itch data til den sundhedsøkonomiske analyse.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for difelikefalin på de tre studier, der fremgår af Tabel 1.

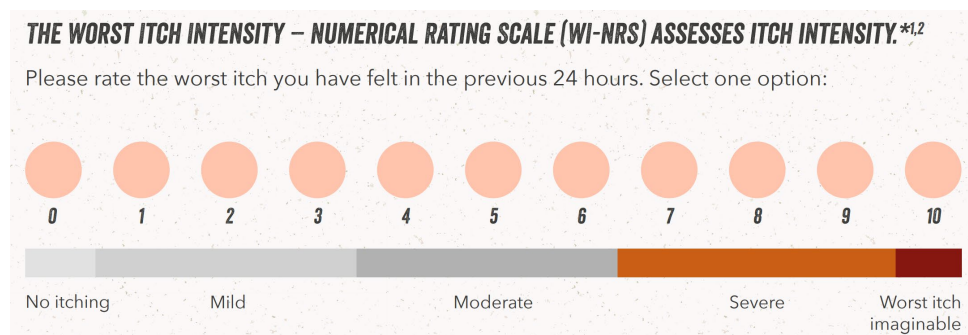
Tabel 1. Oversigt over de kliniske studier, der er anvendt til vurderingen af effekt og sikkerhed af difelikefalin

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
KALM-1 [NCT03422653][12–15]	Patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse med moderat til svær uræmisk kløe	Difelikefalin (IV), 0,5 µg/kg efter hver dialysesession (3 gange/uge)	Placebo (IV)	<u>Primært effektmål:</u> Andel, der opnår en reduktion i ugentligt gennemsnit af daglige 24-timers WI-NRS-score ved uge 12 på ≥ 3 point <u>Sekundære effektmål:</u> Ændring fra baseline i 5-D itch score i uge 12 Ændring fra baseline i Skindex-10 score i uge 12	Data vedr. effekt (5-D itch)
KALM-2 [NCT03636269][13–15]	Patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse med moderat til svær uræmisk kløe	Difelikefalin (IV), 0,5 µg/kg efter hver dialysesession (3 gange/uge)	Placebo (IV)	<u>Primært effektmål:</u> Andel, der opnår en reduktion i ugentligt gennemsnit af daglige 24-timers WI-NRS-score ved uge 12 på ≥ 3 point <u>Sekundære effektmål:</u> Ændring fra baseline i 5-D itch score i uge 12 Ændring fra baseline i Skindex-10 score i uge 12	Data vedr. effekt (5-D itch)
CR845-CLIN3105 [NCT03998163][13,15,16]	Patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse med moderat til svær uræmisk kløe	Difelikefalin (IV), 0,5 µg/kg efter hver dialysesession	N/A	Andel, der oplever uønskede hændelser (frem til opfølgning i uge 13-14)	Data vedr. effekt (5-D itch)



2.2.1 KALM-1 (NCT03422653)

KALM-1 er et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, som forløb over 12 uger (se Tabel 1). Derefter fortsatte studiet med en opfølgende periode fra 12 til 52 uger med et open-label-design. Studiet blev udført på tværs af 56 behandlingssteder i USA. Studiet inkluderede voksne (≥ 18 år) med nyresygdom i slutstadiet, som havde været i hæmodialyse mindst tre gange ugentligt i mindst tre måneder i en tilstrækkelig dialysedosis². De inkluderede personer skulle desuden have moderat til svær uræmisk kløe defineret som en ugentlig gennemsnitsscore på mere end 4 point på WI-NRS-skalaen (*24-hour Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale*). WI-NRS er en valideret 11-punktsskala med karakterer fra 0 til 10, hvor højere score indikerer større kløeintensitet (Figur 2). Gennemsnitsscoren ved baseline blev beregnet vha. daglige vurderinger udført under en 7-dages indkøringsperiode forud for randomisering.



Figur 1. Ansøgers WI-NRS-redskab til måling af patienters selvrapportering af den værste kløeintensitet inden for de sidste 24 timer [17]

Patienterne (difelikefalin: n=189, placebo: n=188) blev randomiseret 1:1 til enten intravenøs difelikefalin (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tør kropsvægt) eller placebo tre gange om ugen i 12 uger. Randomisering foregik vha. et interaktivt web-responssystem og var stratificeret i forhold til brug af anden kløestillende medicin og forhenværende foruddefinerede medicinske tilstande.

Difelikefalin eller placebo blev administreret som intravenøs bolus i den venøse slange i dialysekreidløbet ved hæmodialysebehandlingens afslutning. Dosis blev beregnet på baggrund af "tørvægt", hvilket betyder, at patientens volumenstatus hverken er overhydreret eller underhydreret. Hvis en patient gennemgik en ekstra dialysesession i en given uge, blev en ekstra dosis difelikefalin eller placebo administreret op til maksimum fire doser ugentligt. Samtidig behandling med antihistaminer, glukokortikoider, opioider, gabapentin og pregabalin var tilladt, hvis patienten var i behandling på tidspunktet for screeningsbesøget. Igangsættelse af ny kløestillende medicin efter screeningsbesøget var ikke tilladt.

Det primære effektmål var procentdelen af patienter, der opnåede et fald fra baseline på mindst 3 point i uge 12 i ugentlig gennemsnitsscore af den daglige WI-NRS.

² Defineret som mindst 2 enkelt-pool Kt/V-målinger $\geq 1,2$ eller mindst 2 målinger af urea-reduktionsforhold $\geq 65\%$ eller 1 enkelt-pool Kt/V-måling $\geq 1,2$ og 1 urea-reduktionsforholdsmåling $\geq 65\%$ på forskellige dialysedage i løbet af en 3-måneders periode forud for screeningsbesøget.



Tærskelværdien på mindst 3 point er ifølge ansøger fastlagt på baggrund af en analyse fra et tidligere fase II-forsøg, der viste, at et fald på 3 point repræsenterede en klinisk relevant forbedring af kløeintensiteten i en tilsvarende patientpopulation [18,19].

De prædefinerede sekundære effektmål var den gennemsnitlige ændring fra baseline i uge 12 i den samlede 5-D itch score, den gennemsnitlige ændring fra baseline i uge 12 i den samlede Skindex-10-skala score og procentdelen af patienter, der i uge 12 havde en bedring på mindst 4 point i forhold til baseline i den ugentlige gennemsnitlige WI-NRS-score.

Sikkerheden blev evalueret ved overvågning af bivirkninger, vitale tegn, kliniske laboratoriemålinger og elektrokardiogrammer.

Efter afslutningen af den 12-ugers interventionsperiode blev behandlingen seponeret. De følgende 2 uger blev patienterne overvåget for potentielle tegn på fysisk afhængighed vha. daglig vurdering med *Short Opioid Withdrawal Scale* (ShOWS), som måler sværhedsgraden af afhængighedssymptomer, og *Objective Opioid Withdrawal Scale* (OOWS), hvor en trænet observatør evaluerer 13 tegn på afhængighedssymptomer ved hvert dialysebesøg.

Efter interventionsperioden og de 2 ugers seponering blev kvalificerede patienter inviteret til at deltage i en open-label-fase på 52 uger med henblik på yderligere vurdering af effekt og sikkerhed af difelikefalin under længerevarende eksponering. For at være berettiget til inklusion i opfølgingsperioden skulle patienten fortsat opfylde forsøgets inklusionskriterier fra før randomisering og have modtaget mindst 30 doser af de planlagte 36 doser difelikefalin/placebo i forsøgets første 12 uger.

De langsigtede virkninger af difelikefalin på kløeintensitet og kløerelateret livskvalitet blev vurderet ved hjælp af 5-D itch-skalaen under open-label-perioden i uge 24, 36 og 52.

2.2.2 KALM-2 (NCT03636269)

KALM-1 (se Tabel 1) er et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, hvor forsøgsdeltagerne blev randomiseret til behandling med difelikefalin (n=237) eller placebo (n=236). KALM-2 har med få undtagelser samme studiedesign som KALM-1. De to studier afviger fra hinanden på følgende parametre:

- I KALM-1 inkluderes voksne på 18 år eller derover. I KALM-2 inkluderes voksne mellem 18 og 85 år.
- KALM-1 er udført på 56 steder i USA. KALM-2 dækker et større geografisk område inkl. Nordamerika (USA og Canada), Europa (Tjekkiet, Tyskland, Storbritannien, Ungarn og Polen) samt Asien og Stillehavsområdet (Australien, New Zealand, Sydkorea og Taiwan).
- I KALM-1 er inklusionskriterierne for moderat til svær uræmisk kløe defineret som en WI-NRS på over 4, hvilket adskiller sig fra KALM-2, hvor patienterne skulle have en WI-NRS på 5 eller derover. Den gennemsnitlige score ved baseline adskiller sig ikke imellem de to studier.



- KALM-1 har en 2-ugers periode uden administration af difelikefalin eller placebo mellem den dobbeltblindede placebokontrollerede fase og open-label-fasen. I KALM-2 overgår patienterne direkte til open-label efter den første fase.

2.2.3 CLIN3105

CLIN3105 er et singlearm, open-label studie, hvis primære formål var at evaluere sikkerheden af difelikefalin (0,5 µg/kg, 3 gange ugentligt efter hæmodialyse) gennem monitorering af bivirkninger, vitale tegn, elektrokardiogram og kliniske laboratorieværdier. De sekundære mål med undersøgelsen var at evaluere difelikefalins effekt på reduktion af kløeintensitet, forbedring af søvnkvalitet og kløerelateret livskvalitet. Inkluderede patienter (n=222) havde moderat til svær uræmisk kløe defineret som en baseline WI-NRS-score ≥ 5 point tilsvarende KALM-2. Studiet blev udført på 31 faciliteter i USA og 12 faciliteter i Europa (Tjekkiet, Ungarn og Polen).

Patienternes søvnkvalitet blev vurderet vha. *Sleep Quality Numerical Rating Scale* (NRS) ved starten af dialysebesøget. NRS måler, hvor meget patienternes kløe har forstyrret deres søvn i løbet af de foregående 24 timer (0 = "forstyrrede ikke" til 10 = "fuldstændig forstyrrelse"). Ændringer i NRS-score og andelen af deltagere, der opnåede en forbedring på ≥ 3 og ≥ 4 point fra baseline til uge 12, blev evalueret. Derudover blev andelen af patienter, der rapporterede et "fuldstændigt ophør" i kløe eller søvnforstyrrelser, vurderet. Dette blev defineret som henholdsvis ≥ 75 % af ugentlige gennemsnitlige WI-NRS-score lig med 0 eller 1 og alle ugentlige NRS-score lig med 0.

Deltagerne havde et opfølgingsbesøg 7-10 dage efter endt behandling.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne (KALM-1: ≥ 18 år, KALM-2: $\geq 18 \leq 85$ år) i hæmodialyse med moderat til svær uræmisk kløe og kronisk nyresygdom	Der er forskelle mellem studiepopulationen og dansk klinisk praksis mht. etnicitet, alder og andel af diabetikere. Det er usikkert, om forskellene kan have konsekvenser for overførbareheden i forhold til dansk klinisk praksis.	Medicinrådet baserer sin sundhedsøkonomiske analyse på populationen, der indgik i KALM-1 og KALM-2.
Intervention	Difelikefalin, 0,5 µg/kg 3 gange ugentligt ved hæmodialyse.	Interventionen i KALM-1 og -2 svarer til forventet brug i dansk klinisk praksis	Den sundhedsøkonomiske analyse anvender

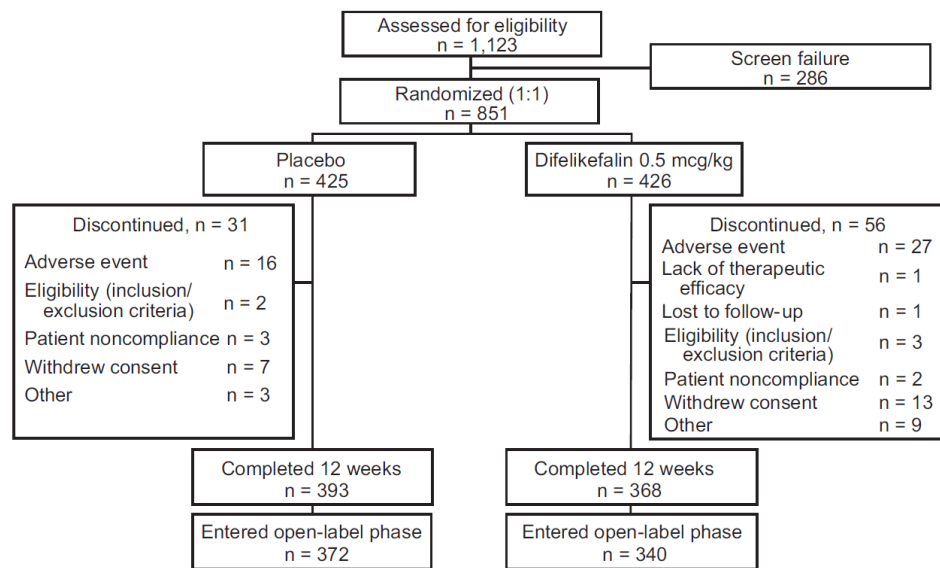


	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	Stabil behandling med anden kløestillende behandling som fx antihistaminer, glukokortikoider, opioider, pregabalin og gabapentin var tilladt i den dobbeltblindede periode.	(evt. inkl. patienter i hjemmebehandling).	tilsvarende intervention.
Komparator	Placebo. Mange patienter benyttede sig af anden kløestillende behandling inkl. medicinsk off-label behandling.	Medicinrådet forventer, at komparator er sammenlignelig med dansk klinisk praksis, hvor en del af patienterne også forventes at benytte andre kløestillende behandlingsmuligheder.	Den sundhedsøkonomiske analyse anvender tilsvarende komparator.
Effektmål	<p>Andel, der opnår reduktion i ugentligt gennemsnit af daglige 24-timers WI-NRS-score ved uge 12, på:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 point (primært effektmål) • ≥ 4 point (sekundært effektmål) • Komplet WI-NRS-respons (øvrige analyse) <p>Ændring fra baseline i 5-D itch score i uge 12 (sekundært effektmål)</p> <p>Ændring fra baseline i Skindex-10-scale score i uge 12 (sekundært effektmål)</p> <p>Andelen, der opnår ≥ 5 points reduktion fra baseline i 5-D itch score i uge 12 (+24, 36 og 52) (øvrige analyse)</p> <p>Andelen, der opnår ≥ 15 points reduktion fra baseline i Skindex-10-score i uge 12 (øvrige analyse)</p>	<p>Effektmålene opsamles primært ved uge 12, hvor studierne dobbeltblindede og placebo-kontrollerede design ophører. Medicinrådet vurderer, at dette er meningsfuldt.</p> <p>Medicinrådet har ikke taget målet for ≥ 4 points reduktion af WI-NRS fra baseline og komplet WI-NRS-respons i betragtning.</p>	<p>For interventionen tages der i den sundhedsøkonomiske analyse udgangspunkt i effektdata fra 5-D itch fra uge 1-64 (dobbelblindet periode samt <i>extension</i> periode).</p> <p>For komparator tages der udgangspunkt i 5-D itch-data fra uge 1-12 (dobbelblindet periode).</p>



2.3.1 Population

Vurderingen af difelikefalin tager udgangspunkt i patientpopulationen fra KALM-1, KALM-2 og CR845-CLIN3105; voksne patienter (> 18 år) med kronisk nyresygdom og moderat til svær uræmisk kløe i hæmodialysebehandling, jf. difelikefalins indikation. Figur 2 giver et overblik over den samlede kohorte i KALM-1 og KALM-2. De to studier inkluderede samlet 393 og 368 patienter i henholdsvis placebo- og difelikefalin-armen, som fuldførte hele den placebokontrollerede periode på 12 uger. Derefter indgik henholdsvis 372 og 340 patienter i den forlængede open-label-periode.



Figur 2. Oversigt over den samlede kohorte fra KALM-1 og KALM-2 [14]

Tabel 3 beskriver baselinekarakteristika for patienterne i de tre studier, der indgår i nærværende vurdering. Baselinekarakteristika rapporteres for sikkerhedspopulationen defineret som randomiserede deltagere, der modtog mindst én dosis af dobbeltblindet studiemedicin under den dobbeltblindedede behandlingsperiode.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i studierne inkluderet i den komparative analyse af effekt og sikkerhed i KALM-1 og KALM-2

	KALM-1		KALM-2		CR845-CLIN3105
	Difelikefalin (n = 189) [‡]	Placebo (n = 188) [‡]	Difelikefalin (n = 235) [‡]	Placebo (n = 236) [‡]	Difelikefalin (n = 222) [‡]
Alder, år, gns. (SD)	58,2 (11,16)	56,8 (13,89)	59,7 (13,11)	59,6 (13,07)	58,1 (12,81)
Aldersgruppe, n (%)					
< 45	22 (11,6)	35 (18,6)	28 (11,9)	28 (11,9)	31 (14,0)



	KALM-1		KALM-2		CR845- CLIN3105
	Difelikefalin (n = 189) [‡]	Placebo (n = 188) [‡]	Difelikefalin (n = 235) [‡]	Placebo (n = 236) [‡]	Difelikefalin (n = 222) [‡]
≥45 - <65	113 (59,8)	101 (53,7)	118 (50,2)	125 (53,0)	119 (53,6)
≥65 - <75	44 (23,3)	32 (17,0)	55 (23,4)	49 (20,8)	48 (21,6)
≥75	10 (5,3)	20 (10,6)	34 (14,5)	34 (14,4)	24 (10,8)
Køn, n (%)					
Mand	112 (59,3)	118 (62,8)	135 (57,4)	139 (58,9)	121 (54,5)
Kvinde	77 (40,7)	70 (37,2)	100 (42,6)	97 (41,1)	101 (45,5)
Etnicitet, n (%)					
Amerikanske eller alaskanske indfødte	6 (3,2)	5 (2,7)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,9)
Asiatisk	6 (3,2)	7 (3,7)	12 (5,1)	20 (8,5)	7 (3,2)
Sort eller afroamerikansk	82 (43,4)	75 (39,9)	53 (22,6)	38 (16,1)	110 (49,5)
Indfødte hawaiianere eller andre stillehavsøboere	2 (1,1)	4 (2,1)	1 (0,4)	3 (1,3)	3 (1,4)
Kaukasisk	91 (48,1)	94 (49,5)	162 (68,9)	169 (71,6)	96 (43,2)
Ukendt	1 (0,5)	2 (1,1)	N/A	N/A	N/A
Andre	1 (0,5)	2 (1,1)	6 (2,6)	5 (2,1)	4 (1,8)
Geografisk område, n (%)					
USA	N/A	N/A	145 (61,7)	133 (56,4)	203 (91,4)
Asien	N/A	N/A	8 (3,4)	12 (5,1)	N/A
Østeuropa	N/A	N/A	54 (23,0)	60 (25,4)	19 (8,6)
Vesteuropa/europæisk oprindelse	N/A	N/A	28 (11,9)	31 (13,1)	N/A
Tør kropsvægt, kg, gns. (SD)	85,91 (20,264)	84,98 (21,084)	81,56 (19,731)	79,95 (19,450)	86,64 (23,548)



	KALM-1		KALM-2		CR845- CLIN3105
	Difelikefalin (n = 189) [‡]	Placebo (n = 188) [‡]	Difelikefalin (n = 235) [‡]	Placebo (n = 236) [‡]	Difelikefalin (n = 222) [‡]
Baseline WI-NRS, gns. (SD)	7,06 (1,439)	7,25 (1,606)	7,27 (1,358)	7,12 (1,363)	7,57 (1,331)
Brug af kløestillende medicin ved baseline*, n (%)					
Ja	72 (38,1)	78 (41,5)	87 (37,0)	85 (36,0)	70 (31,5)
Nej	117 (61,9)	110 (58,5)	148 (63,0)	151 (64,0)	152 (68,5)
Specifik sygdomstilstand?*, n (%)					
Ja	25 (13,2)	28 (14,9)	41 (17,4)	37 (15,7)	N/A
Nej	164 (86,8)	160 (85,1)	194 (82,6)	199 (84,3)	N/A
Varighed af kløe, år, gns. (SD)	3,19 (3,244)	3,45 (3,369)	3,21 (4,567)	3,20 (3,184)	3,89 (3,312)
År siden diagnose af kronisk nyresvigt, år, gns. (SD)	4,66 (3,898)	5,66 (5,178)	5,23 (4,677)	5,46 (4,509)	5,87 (4,690)
År siden diagnose af kronisk nyresygdom, gns. (SD)	6,92 (5,926)	7,03 (5,739)	9,28 (7,638)	9,76 (7,009)	8,51 (6,878)
År med kronisk hæmodialyse, år, gns. (SD)	4,37 (3,982)	4,73 (4,219)	4,83 (4,588)	5,09 (4,327)	5,42 (4,413)
Ætiologi af CKD**, n (%)					
Diabetes	107 (56,6)	94 (50,0)	118 (50,2)	112 (47,5)	110 (49,5)
Hypertension	129 (68,3)	139 (73,9)	121 (51,5)	114 (48,3)	135 (60,8)
Koronararteriesygdom, cerebrovaskulær sygdom og perifer arteriesygdom	4 (2,1)	4 (2,1)	4 (1,7)	3 (1,3)	4 (1,8)
Glomerulonefritis	7 (3,7)	8 (4,3)	14 (6,0)	17 (7,2)	11 (5,0)
Vaskulitis	0	0	3 (1,3)	2 (0,8)	1 (0,5)
Interstitiel nefritis	0	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,4)	1 (0,5)
Pyelonephritis	0	0	3 (1,3)	1 (0,4)	2 (0,9)



	KALM-1		KALM-2		CR845- CLIN3105
	Difelikefalin (n = 189) [‡]	Placebo (n = 188) [‡]	Difelikefalin (n = 235) [‡]	Placebo (n = 236) [‡]	Difelikefalin (n = 222) [□]
Cystisk	1 (0,5)	2 (1,1)	18 (7,7)	16 (6,8)	2 (0,9)
Arvelig	1 (0,5)	2 (1,1)	13 (5,5)	6 (2,5)	0
Medfødt	0	0	1 (0,4)	3 (1,3)	0
Cancer	1 (0,5)	1 (0,5)	0	2 (0,8)	0
Tumorer	2 (1,1)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,5)
Urologisk	0	0	6 (2,6)	9 (3,8)	3 (1,4)
Nefrotisk syndrom	2 (1,1)	4 (2,1)	3 (1,3)	6 (2,5)	1 (0,5)
Ukendt	7 (3,7)	6 (3,2)	8 (3,4)	14 (5,9)	N/A
Andet	11 (5,8)	16 (8,5)	26 (11,1)	28 (11,9)	N/A
Dialyse type					
Hæmodialyse	N/A	N/A	220 (93,6)	199 (84,3)	216 (97,3)
Hæmodiafiltration	N/A	N/A	15 (6,4)	37 (15,7)	6 (2,7)

Forkortelser: N/A = ikke angivet; SD = standardafvigelse; WI-NRS = *Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale*.

Noter: *Følgende forhold er inkluderet: Historik med fald eller faldrelaterede brud; forvirring, ændring i mental tilstand/status eller desorientering; gangforstyrrelser eller bevægelsesforstyrrelser. ** Mere end én kategori kan være markeret. [‡] Baselinekarakteristika rapporteres for sikkerhedspopulationen defineret som randomiserede deltagere, der modtog mindst én dosis af difelikefalin/placebo under den dobbeltblindede behandlingsperiode. Den eneste forskel mellem intention-to-treat (ITT)-populationen (defineret som deltagere, der blev randomiseret til behandlingsgruppen) og sikkerhedspopulationen i KALM-1-studiet er, at placebo-armen i sikkerhedspopulationen omfatter 188 patienter, mens det omfatter 189 patienter i ITT-populationen. I KALM-2-studiet er der 237 patienter i difelikefalin-armen i ITT-populationen og 235 patienter i difelikefalin-armen i sikkerhedspopulationen. [□] Data er baseret på sikkerhedspopulationen. Sikkerhedspopulationen blev defineret som gruppen af deltagere, der modtog mindst én dosis af difelikefalin i studiet.

Medicinerådets vurdering af population

Sammenlignelighed af populationen mellem studierne

Andelen af sorte eller afroamerikanske deltagere var overordnet set lavere i KALM-2 (ca. 30 %) end i KALM-1 (ca. 51 %). Derudover er der forskel mellem studierne i forhold til antal år efter diagnostidspunktet; i KALM-1 var det gennemsnitlige antal år siden diagnostidspunktet ca. 7, mens det i KALM-2 var mere end 9 år. Medicinerådet vurderer, at denne forskel ikke er betydelig, da det forventes, at diagnostidspunktet er irrelevant for karakteren af patienternes uræmiske kløe. I KALM-1 er patienternes lokation ikke



angivet, men studiet er udelukkende udført i USA, hvorimod KALM-2 dækker et større geografisk område inkl. bl.a. dele af Europa.

Det angives ikke i KALM-1, om patienterne er i behandling med hæmodialyse eller hæmodiafiltration, og det er således ikke muligt at sammenligne baselinekarakteristika på denne parameter mellem studierne. Medicinrådet har ikke nogen grund til at tro, at patienter, der modtager hæmodiafiltration, vil respondere anderledes på behandling med difelikefalin end patienter i hæmodialyse. Medicinrådet tillægger derfor ikke denne usikkerhed nogen relevans.

Medicinrådet vurderer, at populationerne i studierne er tilstrækkelig ens til, at data fra de to studier kan pooleres og vurderes samlet.

Sammenlignelighed mellem studiearmene

I KALM-1 var andelen af sorte eller afroamerikanske deltagere nogenlunde tilsvarende mellem de to grupper (43,4 % i difelikefalin-armen vs. 39,9 % i placebo-armen). I KALM-2 var andelen lidt større i difelikefalin-armen end i placebo-armen (henholdsvis 22,6 % vs. 16,1 %). Det er usikkert, om dette kan have betydning for vurdering af effekt og sikkerhed, da studiet antyder, at den samlede forekomst af bivirkninger er højere i sorte end i kaukasiere, og at den kløestillende effekt ligeledes er en smule mere udtalt [20].

I KALM-2 var andelen af deltagere i hæmodialyse højere i difelikefalin-armen end i placebo-armen (henholdsvis 93,6 % vs. 84,3 %), mens andelen af deltagere på hæmodiafiltration var lavere i difelikefalin-armen end i placebo-armen (henholdsvis 6,4 % mod 15,7 %). Jf. ovenstående afsnit tillægger Medicinrådet ikke dette betydning for sammenligneligheden mellem studiearmene.

Medicinrådet vurderer, at studiearmene overordnet set er balancerede for de vigtigste parametre, og at usikkerheden vedr. ubalance i etnicitet mellem studiearmene vil bidrage i ubetydelig grad for den overordnede vurdering af difelikefalin (KALM-1 og -2 samlet).

Sammenlignelighed i forhold til populationen i dansk klinisk praksis

Medicinrådet vurderer, at der er visse forskelle mellem studiepopulationerne og den forventede population i dansk klinisk praksis. Særligt i forhold til etnicitet, hvor andelen med kaukasisk oprindelse i studierne kun udgør mellem 43 og 72 %. Det er Medicinrådets klare indtryk, at denne andel vil være langt højere i dansk klinisk praksis. Fishbane 2024 har fundet, at effekt og bivirkninger kan være mere udtalte hos sorte [20].

Alder er en anden parameter, som adskiller sig fra dansk klinisk praksis. I studierne er patienterne ca. 59 år i gennemsnit. I dansk klinisk praksis er nye dialysepatienter i gennemsnit ca. 64 år.

Diabetikere udgør ca. 50 % af studipopulationen, hvilket er meget højt i forhold til danske forhold, hvor Medicinrådet anslår, at kun ca. 35 % af patientgruppen er diagnosticeret med diabetes. Diabetikere oplever ofte en høj grad af kløe, og det er uvist, om forskellene kompromitterer studiernes repræsentativitet.



Medicinerådet mener, at der er flere forskelle imellem studiepopulationen og populationen i dansk klinisk praksis. Det er usikkert, om forskellene kan have konsekvenser for overførbareheden af resultaterne.

Sammenlignelighed i forhold til populationen i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådet tager udgangspunkt i studiepopulationen fra KALM-1 og -2. Spørgsmål om forskelle mellem studiepopulationen og patienter i dansk klinisk praksis beskrevet ovenfor er derfor også gældende for den sundhedsøkonomiske analyse og de resultater, denne estimerer.

2.3.2 Intervention

Difelikefalin skal administreres intravenøst tre gange om ugen i den venøse slange i dialyse kredsløbet ved hæmodialysebehandlings afslutning. For patienter, der modtager en ekstra hæmodialysebehandling i løbet af en uge, skal difelikefalin også administreres i slutningen af denne fjerde hæmodialyse (maks. 4 doser ugentligt). Dette skyldes, at størstedelen af difelikefalin fjernes under dialysen. Den anbefalede dosis er 0,5 µg/kg tør kropsvægt (dvs. målvægt efter dialyse). For patienter med en tør kropsvægt lig med eller over 195 kg er den anbefalede dosis 100 µg (2 ml). Dosis er identisk med doseringen i KALM-1, KALM-2, CR845-CLIN3105 og i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis. Medicinerådet bemærker, at det i produktresuméet er angivet, at difelikefalin ikke kan blandes med andre i.v.-blandinger. Patienter i hæmodialyse modtager ofte anden i.v.-behandling umiddelbart efter dialysebehandlingen, fx jern og antibiotika. Dialyse kredsløbet skal således skylles mellem administration af difelikefalin og andre i.v.-behandlinger, hvilket kan forlænge patientens samlede dialysesession.

2.3.3 Komparator

I KALM-1 og -2 er komparator placebo. Flere af forsøgspersonerne er i stabil behandling med anden kløestillende behandling under studierne, men ændringer i behandlingsregimet var ikke tilladt under studierne.

I dansk klinisk praksis er der ingen behandlingsvejledning eller defineret standardbehandling for uræmisk kløe. Typisk forsøges den uræmiske kløe behandlet ved forskellige tiltag; optimering af dialyse, medicinsanering, optimal kontrol af kalk-fosfatbalancen, UV-lysterapi, brug af fede cremer eller medicinsk behandling med antihistaminer, topikale steroider og gabapentinoide (gabapentin eller pregabalin). Alle lægemidler benyttes off-label, og effekten er generelt usikker og utilstrækkelig. Difelikefalin er tiltænkt patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt af andre vanlige behandlingsmuligheder. Ansøger har derfor benyttet placebo som komparator. I den sundhedsøkonomiske analyse er komparator modelleret som *best supportive care* (BSC) ved at anvende placeboeffekten fra de kliniske forsøg. BSC omfatter behandling af uræmisk kløe, behandling af dialyse og behandling efter transplantation. Behandling af uræmisk kløe omfatter gabapentinoide, antihistaminer og topikale præparater.



Behandling relateret til kronisk nyresygdom og dialyse omfattede erythropoietin stimulerende midler, jern og fosfatbindere.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet forventer, at komparator er sammenlignelig med dansk klinisk praksis, hvor en del af patienterne også må forventes at benytte andre kløestillende behandlingsmuligheder sammen med difelikefalin.

2.3.4 Effektmål

I både KALM-1 og KALM-2 var det primære effektmål:

- Andelen af forsøgspersoner, der opnåede en forbedring på WI-NRS-score på ≥ 3 point fra baseline i forhold til det ugentlige gennemsnit af den daglige 24-timers WI NRS i uge 12 af den dobbeltblindede behandlingsperiode.

De sekundære effektmål i begge studier var:

- Ændring fra baseline i 5-D itch score i uge 12
- Ændring fra baseline i Skindex-10-scale score i uge 12
- Andelen af forsøgspersoner, der opnåede en forbedring på WI-NRS score på ≥ 4 point fra baseline i forhold til det ugentlige gennemsnit af den daglige 24-timers WI NRS i uge 12 af den dobbeltblindede behandlingsperiode.

Øvrige effektmål og analyser:

- Andelen af forsøgspersoner, der opnåede en forbedring i 5-D itch score på ≥ 5 point fra baseline i uge 12 af den dobbeltblindede behandlingsperiode
- Andelen af forsøgspersoner, der opnåede en forbedring i Skindex-10-score på ≥ 15 point fra baseline i uge 12 af den dobbeltblindede behandlingsperiode
- Post-hoc-analyse af søvnkvalitet vha. domæne i 5-D itch-skalaen. Sammenligning af søvnkvalitetsscore for forsøgspersoner med reduktion i WI-NRS på over 3 og under 3 point
- Andelen af forsøgspersoner med et komplet WI-NRS-respons defineret som WI-NRS-score på 0 eller 1 i ≥ 80 % af ugens daglige WI-NRS-målinger.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at andelen af forsøgspersoner, der opnåede en forbedring på WI-NRS-scoren på ≥ 3 point fra baseline, er dækkende for evalueringen af effekt.

Medicinrådet har derfor vurderet, at det ikke er nødvendigt at inkludere alle tre effektmål, der bygger på WI-NRS-skalaen. Således tages målet for andelen af forsøgspersoner, der opnåede en forbedring på WI-NRS-score på ≥ 4 point fra baseline og komplet WI-NRS-respons, ikke i betragtning i vurderingen af difelikefalin.

Det er vurderet, at det er relevant at inkludere målene vedr. andelen af forsøgspersoner, som opnår en forbedring i 5-D itch på ≥ 5 point og i Skindex-10 på ≥ 15 point fra baseline



i uge 12 af den dobbeltblindede behandlingsperiode, da disse tærskelværdier repræsenterer klinisk relevante forbedringer.

Post-hoc-analyserne af søvnkvalitet er ikke inkluderet, da Medicinrådet vurderer, at det er et surrogatmål for difelikefalins kløestillende effekt.

Alle effektmål er patientrapporterede oplysninger. Ansøger har ikke leveret oplysninger om svarprocent over tid for effektmålene, hvilket gør det svært for Medicinrådet at vurdere, om de manglende observationer kan introducere en bias. Særligt i studierne opfølgingsperiode, som tilmed ikke er placebokontrolleret, indgår meget få observationer fra 5-D itch (se Figur 6). Manglende værdier fra 5-D itch og Skindex-10-data er ikke imputeret, men manglende WI-NRS-værdier blev imputeret ved *multiple imputation* under antagelse om *missing-at-random*. Det er en meget usikker antagelse, at manglende patientrapporterede oplysninger antager en "tilfældig" variation. Medicinrådet vurderer således, at det er usikkert, om de præsenterede data giver et retvisende indtryk af difelikefalins effekt på de patientrapporterede mål, eller om de er behæftede med bias.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger udfører en direkte sammenligning af effekten af difelikefalin over for placebo for effektmålene opgjort ved 12 ugers behandling. Analyserne er lavet med pooled data fra KALM-1 og -2.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Ansøger har præsenteret data fra KALM-1 og -2 separat samt en pooled dataanalyse. Medicinrådet vurderer, at det er tilstrækkeligt at vurdere det poolede data, og resultaterne fra de enkelte studier er derfor ikke præsenteret i det nedenstående. Medicinrådet bemærker, at alle effektmål er patientrapporterede oplysninger (se afsnit 2.3.4).

Som beskrevet i afsnit 2.3.1 er der flere forskelle imellem studiepopulationen og populationen i dansk klinisk praksis, som kan have konsekvenser for overførbareheden af resultaterne til dansk praksis. Vurdering af nedenstående effektmål skal således betragtes med dette forbehold in mente.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 4 ses effektestimaterne for det poolede data fra KALM-1- og -2-studierne.



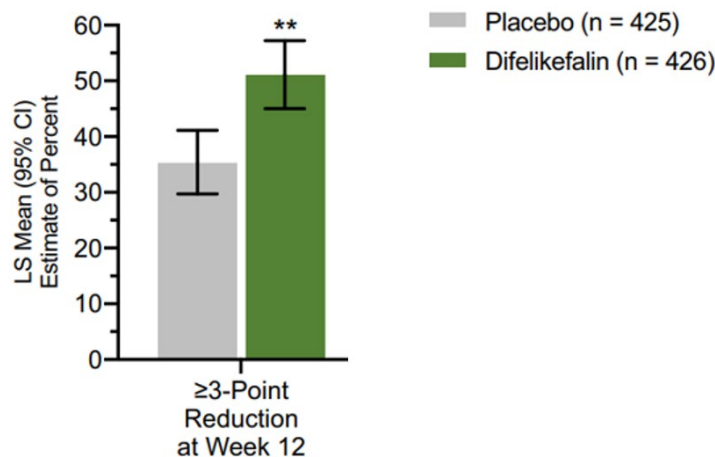
Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Difelikefalin (n=426)	Placebo (n=425)	Resultat
Andel af deltagere, der opnår reduktion i ugentligt gennemsnit af daglige 24-timers WI-NRS-score ved uge 12 på ≥ 3 point (primært effektmål)	51,1 %	35,2 %	OR: 1.93 (95 % CI: 1,44; 2,57) P < 0,001
Ændring fra baseline i 5-D itch score i uge 12 (sekundært effektmål)	-4,9 (95 % CI: -5,4; -4,5)	-3,7 (95 % CI: -4,1; -3,3)	P < 0,001
Ændring fra baseline i Skindex-10-score i uge 12 (sekundært effektmål)	-16,9 (95 % CI: -18,6; -15,2)	-13,5 (95 % CI: -15,1; -11,8)	P = 0,001

I analysen af difelikefalins effektmål sammenlignes effekten i difelikefalin-gruppen med placebo-gruppen. Medicinrådet bemærker, at der for alle effektmål observeres et meget stort placeborespons. Det er kendt fra litteraturen, at der ofte ses et betydeligt placeborespons i studier vedr. kløe [21]. Medicinrådet kan ikke vurdere, hvordan det påvirker overførbareheden af resultaterne til dansk klinisk praksis.

2.4.3 Reduktion i WI-NRS på ≥ 3 point, primært effektmål

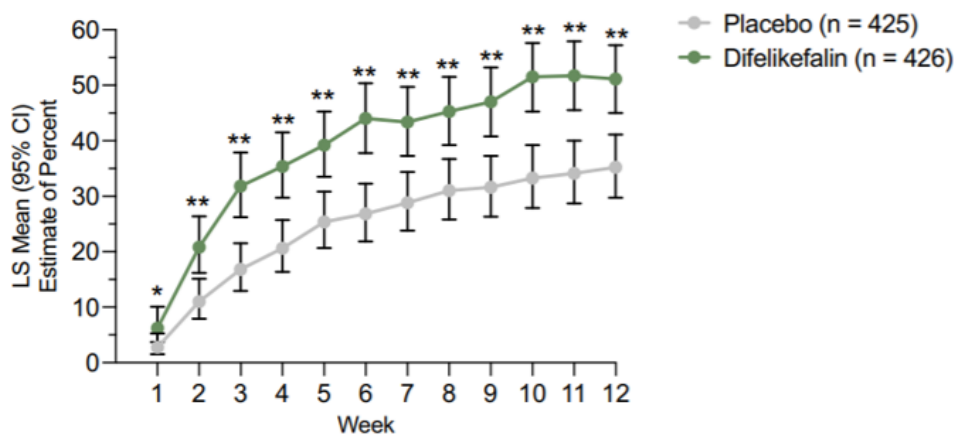
24-hour Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) er det primære effektmål og er beskrevet i afsnit 2.3.4. Effektmålet opgøres som andelen af forsøgspersoner, der opnåede en forbedring på ≥ 3 point fra baseline i forhold til det ugentlige gennemsnit af den daglige 24-timers WI-NRS i uge 12 af den dobbeltblindede behandlingsperiode. I uge 12 oplevede 51,1 % i difelikefalin-gruppen og 35,2 % i placebo-gruppen en forbedring på mindst 3 point i WI-NRS (LS-gennemsnit), se Figur 3. Oddsrationen (OR) for en forbedring på ≥ 3 point fra baseline med difelikefalin vs. placebo var 1,93 (95 % CI: 1,44; 2,57, P < 0,001).



Figur 3. Andel patienter, der opnår mere end 3 points reduktion i WI-NRS ved uge 12 sammenlignet med baseline

**P < 0,001 difelikefalin vs. placebo. Manglende ugentlige WI-NRS-værdier blev imputeret ved *multiple imputation* under antagelse om *missing-at-random*.

Figur 4 viser det ugentlige gennemsnit af daglige WI-NRS-score med difelikefalin vs. placebo. Der er en signifikant forskel på de to grupper efter den første uges behandling og resten af den dobbeltblindede, placebokontrollerede periode.



Figur 4. Andelen af forsøgspersoner, der opnår mere end 3 points reduktion i WI-NRS over tid i den placebokontrollerede, dobbeltblindede periode

*P < 0,05 and **P < 0,001 difelikefalin vs. placebo.

Forkortelser: CI = konfidens interval; LS = *least-squares*; WI-NRS = *Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale*.

Forskelle mellem placebo og difelikefalin blev analyseret ved hjælp af en logistisk regressionsmodel med følgende variable: behandlingsgruppe, baseline WI-NRS-score, brug af en kløestillende medicin i ugen før randomisering, tilstedeværelse af specifikke medicinske tilstande og geografisk område.

Manglende ugentlige WI-NRS værdier blev imputeret ved *multiple imputation* under antagelse om *missing-at-random*.

Medicinerådets vurdering af reduktion i WI-NRS ≥ 3 point

Medicinerådet vurderer, at en forbedring i WI-NRS-score på 3 point er klinisk relevant. Der er 15,9-procentpoints forskel i andelen af patienter, der opnår mere end 3 points reduktion af WI-NRS. Medicinerådet bemærker, at der er en stor andel patienter, som



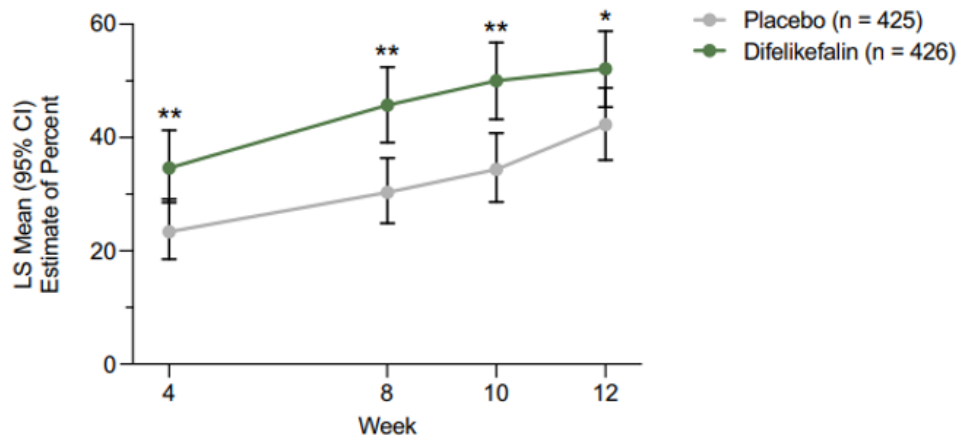
oplever en forbedring på mere end 3 point ved behandling med placebo. Resultaterne er behæftet med usikkerhed, da imputation af manglende værdier under antagelse om *missing-at-random* kan have introduceret bias.

2.4.4 Reduktion i 5-D itch score

5-D itch-skalaen evaluerer 5 dimensioner af kløe (varighed, grad, udvikling, belastning og udbredelse), som bruges til at måle kløe som en multidimensionel oplevelse og til at følge ændringer over tid. Skalaen har en samlet score på 5-25, hvor højere score indikerer en værre kløe og værre kløerelateret livskvalitet.

Behandling med difelikefalin medførte en reduktion i 5-D itch score på 4,9 point (95 % CI: -5,4; -4,5) mod 3,7 (95 % CI: -4,1; -3,3) i placebo-gruppen.

Det er tidligere vurderet, at en ≥ 5 -points reduktion i 5-D itch score er klinisk relevant [14,22]. I hele den dobbeltblindede, placebokontrollerede periode var andelen af patienter, der opnåede en klinisk relevant forbedring på 5-D itch-skalaen, signifikant større i difelikefalin-gruppen end i placebo-gruppen (Figur 5). Ved overgangen til opfølgingsperioden stiger andelen, der opnår en klinisk relevant reduktion i 5-D itch, i gruppen af forsøgspersoner, som overgår fra placebo- til difelikefalin-behandling (Figur 6).

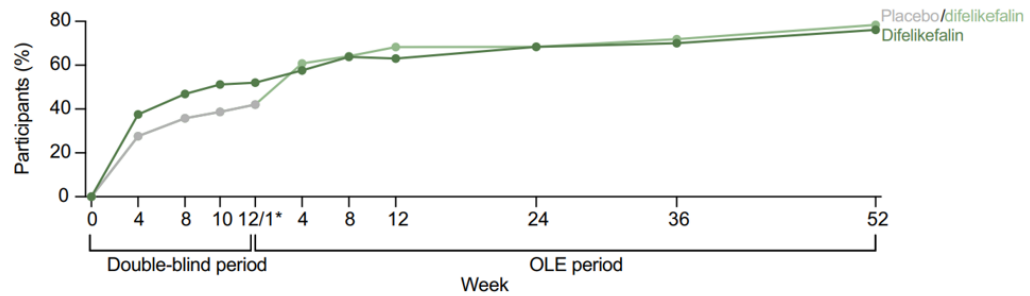


Figur 5. Andelen af patienter, der opnår ≥ 5 points forbedring på 5-D itch-skalaen i den dobbeltblindede, placebokontrollerede periode

*P < 0,05 og **P < 0,001 difelikefalin vs. placebo

Forkortelser: CI = konfidens interval; LS = *least-squares*.

Forskelle mellem placebo og difelikefalin blev analyseret ved hjælp af en logistisk regressionsmodel med følgende variable: behandlingsgruppe, baselinescore, brug af kløestillende medicin i løbet af ugen før randomisering, tilstedeværelse af specifikke sygdomme og geografisk område. Manglende værdier blev ikke imputeret.



Week	0	4	8	10	12/1*	4	8	12	24	36	52
Placebo/ difelikefalin, n/N	0/ 372	98/ 355	130/ 363	139/ 359	153/ 364	214/ 352	200/ 312	205/ 300	141/ 206	110/ 153	76/ 97
Placebo/ difelikefalin, %	0	27.6	35.8	38.7	42.0	60.8	64.1	68.3	68.4	71.9	78.4
Difelikefalin, n/N	0/ 340	122/ 325	152/ 324	166/ 324	172/ 331	179/ 311	176/ 276	167/ 265	132/ 193	98/ 140	70/ 92
Difelikefalin, %	0	37.5	46.9	51.2	52.0	57.6	63.8	63.0	68.4	70.0	76.1

Figur 6. Andelen af deltagere, der opnår ≥ 5 points forbedring på 5-D itch-skalaen i hele forsøgsperioden

Antallet n angiver antallet af deltagere, der opnåede en forbedring på ≥ 5 point i 5-D itch score. Antallet N angiver det samlede antal deltagere vurderet på det aktuelle tidspunkt.

*Uge 12 i den dobbeltblindede periode og uge 1 i den ublindede forlængelsesperiode, hvor deltagere, der fik placebo i den dobbeltblindede periode, skiftede til aktiv behandling med difelikefalin. I KALM-2 kunne 313 ud af 399 deltagere (78,4 %) ikke gennemføre den 52 uger lange ublindede forlængelsesperiode på grund af, at sponsoren besluttede at stoppe undersøgelsen af årsager, der ikke er relateret til sikkerhed eller mangel på effekt. Den to uger lange seponeringsperiode efter afslutningen af den dobbeltblindede periode i KALM-1 er ikke afbildet i figuren. Manglende værdier blev ikke imputeret.

Forkortelser: OLE = open-label ekstension.

Medicinerådets vurdering af reduktion i 5-D itch score

Effekt målet evaluerer udviklingen af kløe over tid, og Medicinerådet vurderer, at det er relevant, da det kan belyse langtidsvirkningen af behandlingen med difelikefalin.

Medicinerådet vurderer, at en ≥ 5 points reduktion i 5-D itch score er klinisk relevant, og at resultaterne er overførbare til danske patienter.

Resultaterne efter 12 ugers behandling viser, at difelikefalin resulterer i en større reduktion på 5-D itch end behandling med placebo, hvilket er tilsvarende resultaterne for WI-NRS. Efter 12 uger ophører blindingen, og de patienter, der fik placebo, krydser over og får difelikefalin. I løbet af *open-label*-perioden stiger andelen af patienter med ≥ 5 points reduktion i 5-D itch score i placebo/difelikefalin-gruppen, så den procentmæssigt tilsvarende resultaterne for de patienter, der fik difelikefalin de første 12 uger. Andelen af patienter, der har en ≥ 5 points reduktion i 5-D itch score ser ud til at stige yderligere for begge grupper indtil uge 52 (se Figur 6). Medicinerådet vurderer, at resultaterne efter de første 12 uger er usikre, da blindingen og sammenligningen med placebo ophører. Derudover er antallet af observationer relativt lavt ved de sidste målinger af 5-D itch, hvilket kan introducere en bias i data.

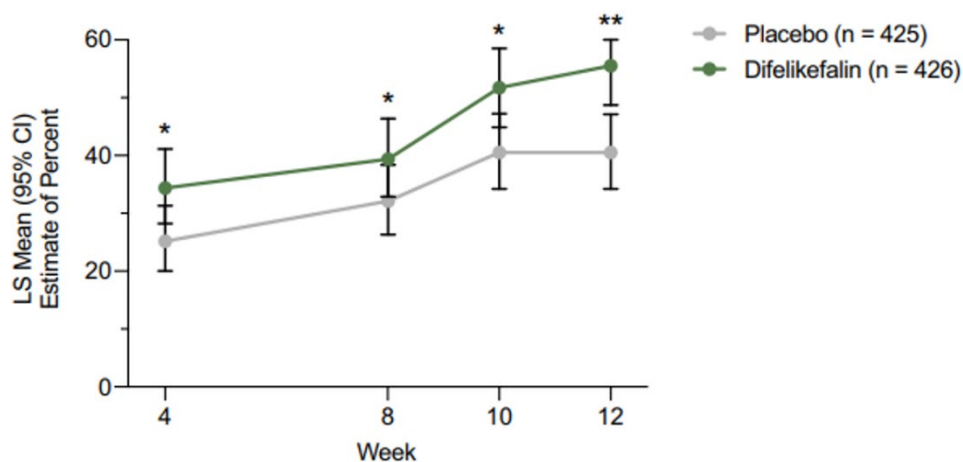
2.4.5 Reduktion i Skindex-10-score

Skindex-10-skalaen er udviklet specifikt til uræmisk kløe og måler kløens indvirkning på tværs af tre domæner (sygdom, humør/emotionel stress og social formåen). Scorer på



Skindex-10-skalaen går fra 0 til 60, og højere værdier indikerer en lavere klørelateret livskvalitet. I slutningen af uge 12 var gennemsnitsændringen i total Skindex-10-scoren større i difelikefalin-gruppen end i placebo-gruppen -16,9 (95 % CI: -18,6; -15,2) vs. -13,5 (95 % CI: -15,1; -11,8), med en forskel på -3,4.

Hos patienter i hæmodialysebehandling er det tidligere vurderet, at en ≥ 15 -points reduktion i Skindex-10 er klinisk relevant [14,22]. I hele den dobbeltblindede, placebokontrollerede periode var andelen af forsøgspersoner, der opnåede en klinisk relevant reduktion i Skindex-10, signifikant højere i difelikefalin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (Figur 7).



Figur 7. Andelen af deltagere, der opnår ≥ 15 points forbedring på Skindex-10-skalaen

* $P \leq 0,05$ og ** $P \leq 0,001$ difelikefalin vs. placebo.

Forkortelser: CI = konfidens interval; LS = *least-squares*.

Forskelle mellem placebo og difelikefalin blev analyseret ved hjælp af en logistisk regressionsmodel med følgende variable: behandlingsgruppe, baselinescore, brug af kløestillende medicin i løbet af ugen før randomisering, tilstedeværelse af specifikke sygdomme og geografisk område. Manglende værdier blev ikke imputeret.

Medicinerådets vurdering af reduktion af Skindex-10-score

Efter 12 ugers behandling er den gennemsnitlige forskel i total Skindex-10-score mellem difelikefalin-gruppen og placebo-gruppen statistisk signifikant. Forskellen imellem grupperne er på 3,4, hvilket ikke betragtes som høj nok til at være klinisk betydende. Når man ser på andelen af forsøgspersoner, der oplever en klinisk relevant forbedring i Skindex-10, er der signifikant flere i difelikefalin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen i hele den dobbeltblindede, placebo-kontrollerede periode.

Medicinerådet mener, at det er sandsynligt, at det er de patienter, der oplever en reduktion i WI-NRS, som også oplever en klinisk betydende ændring i Skindex-10. Ansøger har ikke præsenteret data for sammenhængen.



Tabel 5. Samlet opgørelse for KALM-1 og KALM-2. Komparativ analyse mellem difelikefalin og placebo for patienter med moderat til svær kløe

Udfald	Interventions-arm	N	Resultat (95 % CI)	Relativ effektforskel			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Brugt i sundheds-økonomisk analyse?
				Forskel	95 % CI	P-værdi		
≥ 3 points reduktion i WI-NRS-score, uge 12	Difelikefalin	426	51,1 %	OR: 1,93	1,44; 2,57	< 0,001	Logistisk regression med <i>multiple imputation</i> under antagelse om <i>missing-at-random</i>	Nej
	Placebo	425	35,2 %					
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 12 i total score på 5-D itch-skalaen (LS mean)	Difelikefalin	426	-4,9 (-5,4; -4,5)	N/A	N/A	< 0,001	<i>Mixed model for repeated measures</i> . Der blev anvendt ustruktureret kovariansstruktur til at modellere <i>within-patient</i> -fejl. Manglende værdier blev ikke imputeret.	Ja (5-D score blev brugt i modellen)
	Placebo	425	-3,7 (-4,1; -3,3)					
≥ 5 points forbedring i total 5-D itch score, uge 12	Difelikefalin	426	52,1 %	N/A	N/A	0,01	Ingen imputation for manglende værdier.	Ja (5-D score blev brugt i modellen)
	Placebo	425	42,3 %					
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 12 i total score på Skindex-10-skalaen (LS mean)	Difelikefalin	426	-16,9 (-18,6; -15,2)	N/A	N/A	0,001	<i>Mixed model for repeated measures</i> . Der blev anvendt ustruktureret kovariansstruktur til at modellere <i>within-patient</i> -fejl. Manglende værdier blev ikke imputeret.	Nej
	Placebo	425	-13,5 (-15,1; -11,8)					
≥ 15 points forbedring i total Skindex-10-score, uge 12	Difelikefalin	426	55,5 %	N/A	N/A	< 0,001	Ingen imputation for manglende værdier.	Nej
	Placebo	425	40,5 %					

Forkortelser: CI = konfidens interval; N/A = *not applicable*; WI-NRS = *Worst Itch Intensity Numerical Rating Scale*.

Kilde: Topf et al. 2022 (41).



2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger vurderer sikkerheden af difelikefalin på baggrund af tre studier; KALM-1 og -2 samt CR845-CLIN3105. I KALM-1, KALM-2 og CR845-CLIN3105 blev bivirkninger rapporteret som *Treatment Emergent Adverse Event* (TEAE). I KALM-1 blev TEAEs i den dobbeltblindede fase identificeret som enhver uønsket hændelse i perioden fra den første dosis enten indtil seponeringsperioden (for forsøgspersoner, der påbegyndte seponeringsperioden) eller indtil 6 dage efter den sidste dosis (for forsøgspersoner, som udgik af forsøget inden seponeringsperioden). I KALM-2 blev TEAEs i den dobbeltblindede fase identificeret som enhver uønsket hændelse i perioden fra den første dosis enten indtil opfølgingsperioden (for forsøgspersoner, som gik ind i open-label opfølgingsfasen) eller indtil 6 dage efter den sidste dosis (for forsøgspersoner, der udgik af forsøget inden opfølgingsfase). I CR845-CLIN3105 blev en TEAE defineret som en hændelse, der startede på et hvilket som helst tidspunkt i perioden efter den første dosis indtil opfølgingsbesøget eller for forsøgspersoner, som udgik tidligt, indtil afslutningsbesøg eller indtil 7 dage efter den sidste dosis.

Median behandlingsvarighed under den dobbeltblindede behandlingsperiode for både KALM-1 og KALM-2 var 85,0 dage for begge behandlingsgrupper. I CR845-CLIN3105 var den gennemsnitlige behandlingsvarighed tilsvarende 85,0 dage.

Medicinerådet vurderer, at data fra CR845-CLIN3105 (enkeltarmet studie) ikke tilføjer yderligere information til vurderingen af difelikefalins sikkerhed, hvorfor der i det følgende udelukkende præsenteres data fra den blindede, kontrollerede periode af KALM-1 og -2.

I KALM-1 blev forsøgsparticipanterne undersøgt for tegn på afhængighedssymptomer efter 12 ugers behandling, men der var ingen forskel mellem difelikefalin- og placebo-gruppen [23].

I den dobbeltblindede periode af KALM-1 ophørte 7,9 og 4,8 % af forsøgsparticipanterne med behandlingen grundet bivirkningsprofilen i henholdsvis difelikefalin- og placebo-gruppen. Et lignende billede viste sig i KALM-2 (dobbeltblindet periode), hvor 5,5 og 3,4 % af forsøgsparticipanterne ophørte med behandlingen grundet bivirkningsprofilen i henholdsvis difelikefalin- og placebo-gruppen. Antal patienter, der ophørte behandlingen, er baseret på populationen af alle inkluderede patienter, uanset om de har modtaget behandling.

I KALM-1 og -2 oplevede henholdsvis 68,8 og 68,1 % i difelikefalin-gruppen og 62,2 og 61,4 % i placebo-gruppen mindst én bivirkning i den dobbeltblindede periode. Det er en stor andel af forsøgsparticipanterne – også for placebo-gruppen, hvilket sandsynligvis afspejler, at deltagerne generelt har mange komorbiditeter og en stor symptombyrde. De hyppigste bivirkninger er diarré, kvalme, dødsghed og hovedpine, men præparatet tolereres generelt godt [24]. Bilag 8.1 viser de mest alvorlige bivirkninger fra den dobbeltblindede periode af KALM-1 og -2.



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Generelt er sikkerhedsdata meget ens mellem behandlingsgrupperne samt på tværs af KALM-1 og KALM-2. De hyppigste bivirkninger er diarré, kvalme, døsighed og hovedpine, men præparatet tolereres generelt godt. I begge studier afbrød flere deltagere fra difelikefalin-armen behandlingen sammenlignet med placebo-armen, hvilket indikerer, at behandling med difelikefalin påvirker patienterne mere end placebo-behandling. Forsøgsdeltagere har ikke vist tegn på afhængighed af difelikefalin, så der er ikke grund til bekymring vedr. misbrug [25].

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet bemærker, at alle effektmål er patientrapporterede data. Det fremgår ikke tydeligt af ansøgningen, hvor mange observationer de enkelte datapunkter er baseret på. Desuden er manglende WI-NRS-værdier imputeret med antagelse om *missing-at-random*, hvilket er en meget usikker antagelse, når det drejer sig om patientrapporterede oplysninger. Medicinrådet vurderer, at dette kan have introduceret en bias i data – særligt i den ublindede og ukontrollerede opfølgingsperiode, hvor der ser ud til at være relativt få observationer. Herudover vurderer Medicinrådet, at der er yderligere to opmærksomhedspunkter.

Der er flere forskelle imellem studiepopulationen og populationen i dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.1). Det drejer sig om forskelle i alder, andel af diabetikere og etnicitet. Det er usikkert, om forskellene kan have konsekvenser for overførbareheden af resultaterne i forhold til dansk klinisk praksis.

Der er ikke komparative data for difelikefalins langtidseffekter og -sikkerhed, da KALM-1 og -2 overgår til et ublindet, ukontrolleret design efter 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret behandling.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse udarbejdet af ansøger er en *cost-utility*-analyse, der sammenligner behandling med difelikefalin mod *best supportive care*. Valget af *best supportive care* som komparator baserer sig på ansøgers forventning om, at difelikefalin først vil blive anvendt i dansk klinisk praksis, hvis der ikke er opnået tilstrækkelig effekt af behandling med aktuelle vanlige behandlingsmuligheder. Analysen tager udgangspunkt i effektdata fra KALM-1 og -2 samt CLIN3105.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøgers analyse anvender et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorizont på 40 år. Ved baseline antager ansøger, at patienterne er 58,7 år baseret på gennemsnitsalderen i KALM 1-2. Der er anvendt en cykluslængde på 7 dage. Omkostninger og QALY-gevinster er diskonteret med 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender tilsvarende perspektiv, tidshorizont, diskonteringsrater og cykluslængde. Alder ved baseline justeres, så den passer med gennemsnitsalderen i dansk klinisk praksis. Baseret på den rapporterede gennemsnitsalder af patienter i dialyse i DNSL's årsrapport ændres alder ved baseline til 63,86 år [26].

3.2 Model

Den sundhedsøkonomiske model består af de tre overordnede stadier *Hæmodialyse*, *Nyretransplanteret* og det absorberende stadie *Død*. De to stadier, hvor patienten fortsat er i live, er yderligere opdelt i fem stadier karakteriseret ved sværhedsgrad af kløe. Se Figur 8 for en grafisk illustration af modellen.

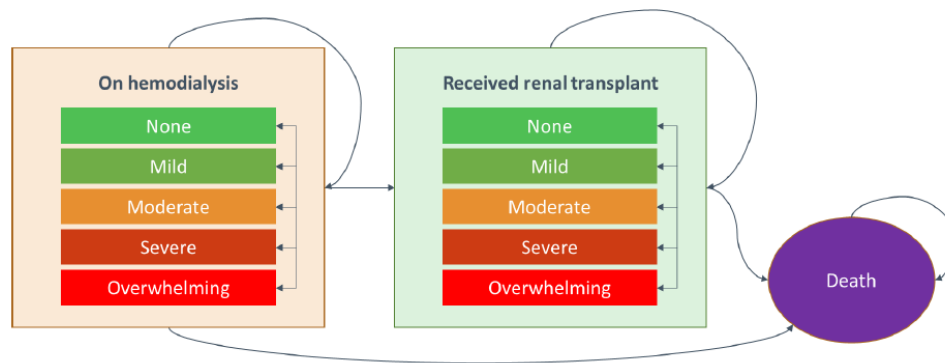
Patienterne starter behandlingen med difelikefalin i modellens første cyklus. I de første 64 uger kan patienterne frafalde behandling med difelikefalin som følge af manglende effekt eller bivirkninger. Hyppigheden af frafald baseres på frafaldsraten i KALM-1-2, og det antages, at patienter, der fortsat er i behandling ved uge 64, fortsætter med behandlingen frem til nyretransplantation eller død. Patienter, der frafalder behandling, overgår til *best supportive care*.

Sværhedsgraden af kløe defineres ud fra 5-D itch-skalaen, se Tabel 7 for de forskellige sværhedsstadier. Det er således effektmålet 5-D itch fra KALM-1 og -2, der anvendes til at estimere effekt og associeret QALY-gevinst ved behandling med difelikefalin. Det gøres ved at estimere transitionssandsynligheder for patientens bevægelse mellem de forskellige stadier af kløe ved behandling med hhv. difelikefalin og *best supportive care*. Transitionssandsynlighederne er estimeret ud fra en multinomial regression, hvor behandling med difelikefalin inkluderes som forklarende variabel sammen med relevante kontrolvariable, der kan være associeret med patientens sværhedsgrad af kløe (køn, alder, diabetes, samtidig brug af anden kløestillende medicin, tid i dialysebehandling m.m.). Ved behandling med difelikefalin er der estimeret separate



transitionssandsynligheder for uge 0-4, uge 4-12, uge 12-48 og uge 48-64. Efter uge 64 antages det, at patienterne forbliver i det pågældende stadie frem til død eller nyretransplantation. Med andre ord antages det, at sværhedsgraden af kløe hverken forværres eller forbedres efter uge 64.

For behandling med *best supportive care* er der estimeret separate transitionssandsynligheder for uge 0-4 og uge 4-12, altså den dobbeltblindede periode af KALM-1-2, hvor effektdata er tilgængelige. Med andre ord antages det, at sværhedsgraden af kløe hverken forværres eller forbedres efter uge 12 ved *best supportive care*.



Figur 8. Grafisk illustration af den sundhedsøkonomiske model

Tabel 6. 5-D itch-intervaller for sværhedsgrad af kløe anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Sværhedsgrad af uræmisk kløe	5-D itch-interval
Ingen	5-8
Mild	9-11
Moderat	12-17
Svær	18-20
Overvældende	21-25

Patienter antages at stoppe difelikefalin-behandling, hvis de nyretransplanteres. Andelen, der nyretransplanteres, er for både intervention og komparator baseret på transplantationsrater opgjort af Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL) [26]. Sandsynligheden for at blive transplanteret er uafhængig af, om patienten behandles med difelikefalin eller *best supportive care*. Yderligere beskrivelse om antagelser af transplantationsrater og transplantationens indvirkning på patientens uræmiske kløe fremgår af ansøgers ansøgning.

Patienternes overlevelse i stadiet hæmodialyse er estimeret ud fra mortalitetsrater publiceret af DNSL [26]. Derudover anvendes data fra Boenink et al. til at justere for alders indvirkning på dialysemortalitet. Studiet af Boenink et al. undersøgte



dialyseoverlevelse blandt nyrepatienter i en række europæiske lande, heriblandt de nordiske lande, i perioden 2002-2015 [27]. Mortalitet på hæmodialyse antages at være uafhængig af, om patienten behandles med difelikefalin eller *best supportive care*.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at det potentielt kan overestimere effekten af difelikefalin, at patienterne har mulighed for at opleve en forbedring i sygdomsbyrde frem til uge 64, mens det kun er muligt frem til uge 12 ved behandling med *best supportive care*. Af Figur 5 og Figur 6 fremgår det, at forbedring i 5-D itch score hos placebo-armen fulgte samme trend som interventionsarmen, hvorfor en yderligere forbedring hos sidstnævnte potentielt kunne være forekommet, hvis man havde fulgt dem længere end de 12 uger. Samtidig vurderer Medicinrådet, at der er en risiko for bias som følge af potentielle frafald i patientrapporterede besvarelser, særligt i uge 12-64 af KALM-1-2, der ikke var placebokontrolleret (se afsnit 2.6). Medicinrådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor effektdata udelukkende er baseret på den dobbeltblindede periode for difelikefalin såvel som BSC (uge 0-12).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

EQ5D-data blev ikke indsamlet i KALM-1-2. Ansøger har derfor anvendt et mapping-studie til at konvertere patientrapporterede udfald fra 5-D itch-skalaen til EQ5D [28]. Til dette formål er der taget udgangspunkt i et studie udarbejdet af Hernandez et al. Dette studie indrullerede patienter fra 5 britiske dialysecentre, hvor patienterne besvarede både 5-D itch og EQ5D-5L-spørgeskema. EQ5D-5L-data blev efterfølgende konverteret til 3L vha. Van-Hout cross-walk, da studiet blev udarbejdet i forbindelse med indsendelse af sundhedsøkonomisk analyse til *National Institute of Care and Excellence* (NICE) [29]. Ud fra de tilgængelige patientrapporterede data på både EQ5D-3L og 5-D itch blev en statistisk model udarbejdet, som prædikerer EQ5D-3L-nyttelværdier for de forskellige stadier af *5-D itch severity*. De estimerede EQ5D-3L-nyttelværdier fremgår af Tabel 8. Som følge af få patientrapporteringer i intervallet *overwhelming* (5-D itch = 21-25), er EQ5D-3L-værdi for denne estimeret på baggrund lineær fremskrivning fra de andre stadier (Figur 9).

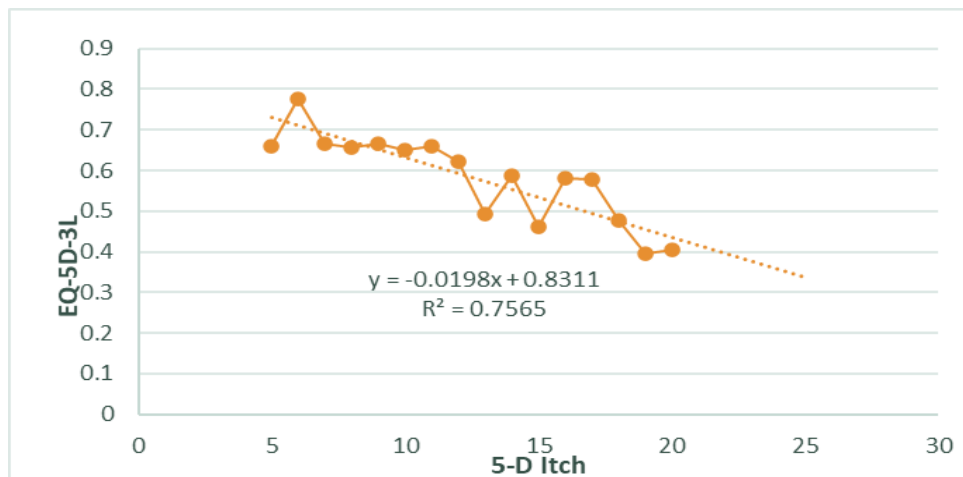
Individuelt patientdata fra mapping-studiet er ikke tilgængeligt for ansøger, hvorfor nyttelværdierne i den sundhedsøkonomiske analyse baserer sig på 3L-værdier med britiske præferencevægte.

Ansøger estimerer også nyttelværdier for patienter, der bliver nyretransplanteret. Antagelser vedr. nyttelværdier i dette stadie har minimal betydning for analysens resultat, da der ikke antages at være forskelle i transplantationsrater for patienter, der behandles med hhv. difelikefalin og *best supportive care*. Se ansøgers ansøgning i Medicinrådets bilag for en nærmere beskrivelse af nyttelværdier hos nyretransplanterede.



Tabel 7. EQ5D-3L-nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse (mappet fra 5-D itch)

Hernandez et. Al. mapping			
Sværhedsgrad	5-D itch	EQ-5D-3L	Gennemsnit (anvendt i model)
Ingen	5	0,6608	0,6899
	6	0,7771	
	7	0,6654	
	8	0,6562	
Mild	9	0,6671	0,6594
	10	0,6501	
	11	0,661	
Moderat	12	0,6231	0,5536
	13	0,4917	
	14	0,5862	
	15	0,4605	
	16	0,5826	
	17	0,5772	
Overvældende	18	0,4761	0,4260
	19	0,3965	
	20	0,4055	
Predikeret pba. lineær fremskrivning fra stadier med 5-D itch 0-20 (se Figur 9)			
Sværhedsgrad	5-D itch	EQ-5D-3L	Gennemsnit (anvendt i model)
Overvældende (20+)	21	0,4152	0,3756
	22	0,3954	
	23	0,3756	
	24	0,3558	
	25	0,3360	



Figur 9. Prædikterede EQ5D-3L-nytteværdier for overvældende pruritus (5-D itch = 21-25)

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

I fravær af tilgængelige EQ5D-data fra KALM-1-2 vurderer Medicinerådet, at den anvendte mapping-metode fra 5-D itch er passende. Medicinerådet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor den estimerede nytteværdi for 5-D itch-intervallet 18-20 også anvendes for intervallet 21-25 (0,4260). Denne følsomhedsanalyse udarbejdes som følge af usikkerhed om, hvorvidt det er passende at anvende den lineære fremskrivning for nytteværdien associeret med en 5-D itch score på 21-25.

3.4 Omkostninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, sygdomsrelaterede omkostninger og patientomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger inkluderer lægemiddelomkostninger til behandlingen af uræmisk kløe. Med undtagelse af difelikefalin er lægemidlerne uafhængige af, hvilken behandlingsarm patienten befinder sig i (difelikefalin vs. BSC), men varierer afhængigt af stadie af sygdomsbyrde, patienten befinder sig i. Type af lægemidler og andel af patienter, der anvender dem på tværs af sygdomsstadier, er baseret på, hvad der blev observeret i KALM-1 og -2. Jf. Medicinerådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler har ansøger estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). De inkluderede lægemidler i den sundhedsøkonomiske analyse fremgår af Tabel 9. Andel patienter, der anvender de pågældende lægemidler på tværs af sygdomsstadier, fremgår af Tabel 10.

Som beskrevet i afsnit 3.2 baseres behandlingsophør af difelikefalin på, hvad der blev observeret i KALM-1 og -2. Fra uge 1-12 og uge 12-64 blev der observeret frafald hos hhv. 12 % og 23 % af patienterne. Ansøger antager, at der bruges et hætteglas pr.



behandling med difelikefalin inkl. spild (med dosis som angivet i SPC er der nok mg i ét hætteglas til at behandle en patient på maks. 100 kg).

Ansøger har også inkluderet omkostninger til lægemidler, der gives i forbindelse med patienternes nyresygdom samt evt. transplantation. Disse er uafhængige af, om patienten behandles med difelikefalin eller *best supportive care* samt sværhedsgrad af uræmisk kløe, og har derfor ikke nogen indflydelse på resultatet. Se ansøgers ansøgning i bilaget til denne vurderingsrapport for yderligere detaljer for antagelser vedr. disse omkostninger.

Table 8. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (maj 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	SAIP (DKK)	Kilde
Difelikefalin	50 mkg/ml	12 x 1 ml	4,022	■	Amgros
Hydroxyzinhydrochlorid	25 mg	100 stk.	21,80	Ikke relevant	Medicinpriser
Hydrocortizon	50 g	1 stk.	34,90	Ikke relevant	Medicinpriser
Isopropylmyristat (Dexam creme)	30 g	1 stk.	83,68	Ikke relevant	Medicinpriser
Gabapentin	300 mg	100 stk.	14,16	Ikke relevant	Medicinpriser
Pregabalin	25 mg	60 stk.	11,50	Ikke relevant	Medicinpriser

Table 9. Andel patienter, der anvender andre kløestillende lægemidler på tværs af modellens sygdomsstadier

	Ingen	Mild	Moderat	Svær	Overvældende
Hydroxyzinhydrochlorid	0 %	30 %	32 %	41 %	51 %
Hydrocortizon	0 %	2 %	2 %	2 %	3 %
Isopropylmyristat (Dexam creme)	0 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Gabapentin	0 %	10 %	10 %	10 %	10 %
Pregabalin	0 %	10 %	10 %	10 %	10 %



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) for Difelikefalin, se Tabel 9.

En andel af patienter i hæmodialyse modtager behandling 4 gange ugentligt, og Medicinrådet vurderer, at disse vil modtage behandling med difelikefalin 4 gange ugentligt, jf. protokollen i KALM-1 og -2. Der foreligger ikke data på, hvor stor en andel af dialysepatienter der modtager 4 behandlinger om ugen, men Medicinrådet estimerer, at det gennemsnitligt er 10-15 % på tværs af regionerne. Det antages derfor i den sundhedsøkonomiske analyse, at 12,5 % af patienter vil modtage 4 behandlinger ugentligt.

Medicinrådet vurderer også, at det vil være nødvendigt at anvende 2 hætteglas for en lille andel af patienter, som vejer over 100 kg. Der er usikkerhed om, hvor stor en andel af patienter dette er tilfældet for i den relevante patientpopulation. Blandt den generelle danske befolkning fandt en undersøgelse i 2009, at 95 % percentilen blandt mænd var 104,8 kg (90,4 kg blandt kvinder) [30]. Medicinrådet er ikke bekendt med data for vægt blandt patienter, der modtager hæmodialyse. På baggrund af overvægtsassociation med udvikling af kronisk nyresygdom kunne det forventes, at der ville være en højere andel med vægt > 100 kg end hos den generelle befolkning, men samtidig er vægttab et symptom hos denne patientpopulation, når sygdom manifesterer sig. Som følge deraf antager Medicinrådet, at der anvendes to hætteglas pr. behandling hos 2,5 % af patienterne, omend dette estimat er meget usikkert.

3.4.2 Administrationsomkostninger

Difelikefalin administreres intravenøst, men da lægemidlet kun har indikation til patienter i hæmodialyse, har ansøger antaget, at behandlingen gives samtidig med patientens ambulante dialysebehandling. Som følge deraf er der ikke medregnet ekstra omkostninger i forbindelse med administration af difelikefalin.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at administration af difelikefalin vil kræve ekstra ressourcer i form af yderligere tid, sundhedspersonale skal allokere til en patient i forbindelse med deres dialysebesøg, relativt til en patient, der ikke har behov for difelikefalin. Dog anvender Medicinrådet den samme omkostning som ansøger, da ansøger har anvendt DRG-taksten for dialysebehandling (11PR10 Dialyse, øvrige, 3.078 DKK), som allerede medregner ekstra omkostninger som følge af eventuel øvrig medicin, der gives i forbindelse med dialysebehandlingen (fx jern og antibiotika, der gives intravenøst). Medicinrådet anvender derfor ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.4.3 Sygdomsrelaterede omkostninger

Ansøger har konsulteret egne kliniske eksperter for at determinere de relevante sundhedsydelse, der inkluderes i modellen, samt frekvens af disse på tværs af de forskellige stadier af uræmisk kløe. De relevante sundhedsydelse og årlige frekvenser fremgår af Tabel 11. Omkostninger for de relevante sundhedsydelse tager



udgangspunkt i DRG-takster, se Tabel 12. Ansøger forventer flere dialysebehandlinger ved svær/overvældende uræmisk kløe mhp. at optimere dialysebehandling.

Tabel 10. Årlige frekvenser af sygdomsrelaterede sundhedsydelse inkluderet i den sundhedsøkonomiske analyse

	Pruritus sværhedsgrad				
	Ingen	Mild	Moderat	Svær	Overvældende
Hæmodialyse på center	150,8	150,8	156	158,6	158,6
Indlæggelse	6	6	6	12	12
Ambulant besøg hos dermatolog	0,6	0,6	1,38	4,2	4,8
UV lysterapi	0	0	0	0,12	0,24
Besøg hos praktiserende læge	2,4	2,4	3	3	3

Tabel 11. Anvendte enhedsomkostninger for de inkluderede sundhedsydelse

Ydelse	Enhedsomkostning	Kilde
Hæmodialyse på center	DKK 3.078	DRG 2023: 11PR10 Dialyse, øvrige. (DN189) Kronisk nyreinsufficiens UNS. (BJFD20) Hæmodialyse ved kronisk nyresygdom
Indlæggelse	DKK 35.456	DRG 2023: 11MA02 Andre primære eller sekundære medicinske nyresygdomme uden dialyse (DN189) Kronisk nyreinsufficiens UNS
Ambulant besøg hos dermatolog	DKK 1.634	DRG 2023: 09MA98 MDC11 1-dagsgruppe, pat, mindst 7 år
UV lysterapi	DKK 1.634	DRG 2023: 09MA98 MDC11 1-dagsgruppe, pat, mindst 7 år
Besøg hos praktiserende læge	DKK 154	Værdisætning af enhedsomkostninger vers. 1.7 - 0101 Konsultation

Medicinrådets vurdering af sygdomsrelaterede omkostninger

Medicinrådet vurderer, at patienter med svær/overvældende grad af uræmisk kløe vil være hyppigere indlagt, men at dette skyldes, at sværhedsgraden af kløe er positivt korreleret med sværhedsgraden af patienternes kroniske nyresygdom, og at det er sidstnævnte, der forårsager den øgede indlæggelseshyppighed. Derudover vurderer Medicinrådet, at patienter ikke bliver indlagt på baggrund af uræmisk kløe alene uanset



sværhedsgrad. Anvendelse af difelikefalin forventes derfor ikke at resultere i en nedbringelse af indlæggelser, hvorfor denne omkostning fjernes fra modellen.

Medicinerådet fjerner forskelle i antal dialysebehandlinger på tværs af modellens stadier, da optimering af dialysebehandling mhp. at nedbringe den uræmiske kløe, som kan lede til en højere frekvens af behandlinger, forekommer væsentligt tidligere i behandlingsalgoritmen. Det forventes derfor ikke, at der vil være forskelle i frekvens af dialysebesøg for forskellige sværhedsgrader af uræmisk kløe på det tidspunkt i patienternes sygdomsforløb, hvor difelikefalin tages i brug.

3.4.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 209 DKK pr. time og transportomkostninger på 149,2 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 13.

Tabel 12. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Alder ved baseline	58,7 år baseret på gennemsnitsalder i KALM-1-2	63,86 baseret på gennemsnitsalder af danske patienter i centerdialyse (DNSL)	3.1
Dosering af Difelikefalin	1 hætteglas 3 gange ugentligt for alle patienter	12,5 % af patienter modtager 4 behandlinger ugentligt 2 hætteglas pr. behandling for 2,5 % af patienterne	3.4.1
Inkluderede sygdomsrelaterede omkostninger	Hæmodialyse Indlæggelse Besøg hos dermatolog Besøg hos praktiserende læge UVB-behandling	Hæmodialyse Besøg hos dermatolog Besøg hos praktiserende læge UVB-behandling	3.4.3



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse estimerer at anvendelse af difelikefalin vil lede til en stigning i omkostninger på ca. [REDACTED] DKK med en gevinst på 0,21 kvalitetsjusterede leveår (QALY) som følge af en reduktion i sværhedsgrad af uræmisk kløe over patientens levetid.

Forskellen i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) bliver dermed ca. [REDACTED] DKK ved anvendelse af difelikefalin. De øgede omkostninger er hovedsageligt drevet af stigningen i lægemiddelomkostninger.

Tablet 13. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Difelikefalin	Best supportive care	Forskel
Lægemiddelomkostninger til difelikefalin	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Andre sygdomsrelaterede omkostninger	1.761.925	1.776.111	-14.186
Patientomkostninger	484.655	469.031	15.624
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,90	3,90	0,0
Totale QALY	2,56	2,34	0,21

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: Ikke relevant Beregnet med SAIP: Ikke relevant
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 686.802 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af centrale parametre i modellen associeret med usikkerhed.

Som beskrevet i afsnit 3.2 vurderer Medicinrådet, at der er en potentiel risiko for, at effekten af difelikefalin bliver overestimeret, når modellen tager udgangspunkt i effektdata fra uge 0-64 for Difelikefalin, mens effektdata for BSC udelukkende er baseret på den dobbeltblindede periode, hvor placebo-data er tilgængelige (uge 0-12 af KALM-1



og -2). Medicinrådet har derfor udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor der udelukkende tages udgangspunkt i effektdata fra den dobbeltblindede periode, der medfører en betydelig stigning i ICER som følge af en reduktion i QALY-gevinst.

Derudover har Medicinrådet udarbejdet følsomhedsanalyser, hvor nytteværdier for patienter med 5-D itch score på 18-20 også anvendes for patienter med 5-D itch score på 21-25 (se afsnit 3.3). Resultatet af følsomhedsanalysen viser, at usikkerheden om livskvalitet for patienter med 5-D itch 21-25 har lille betydning for analysens resultat.

Tabel 14. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

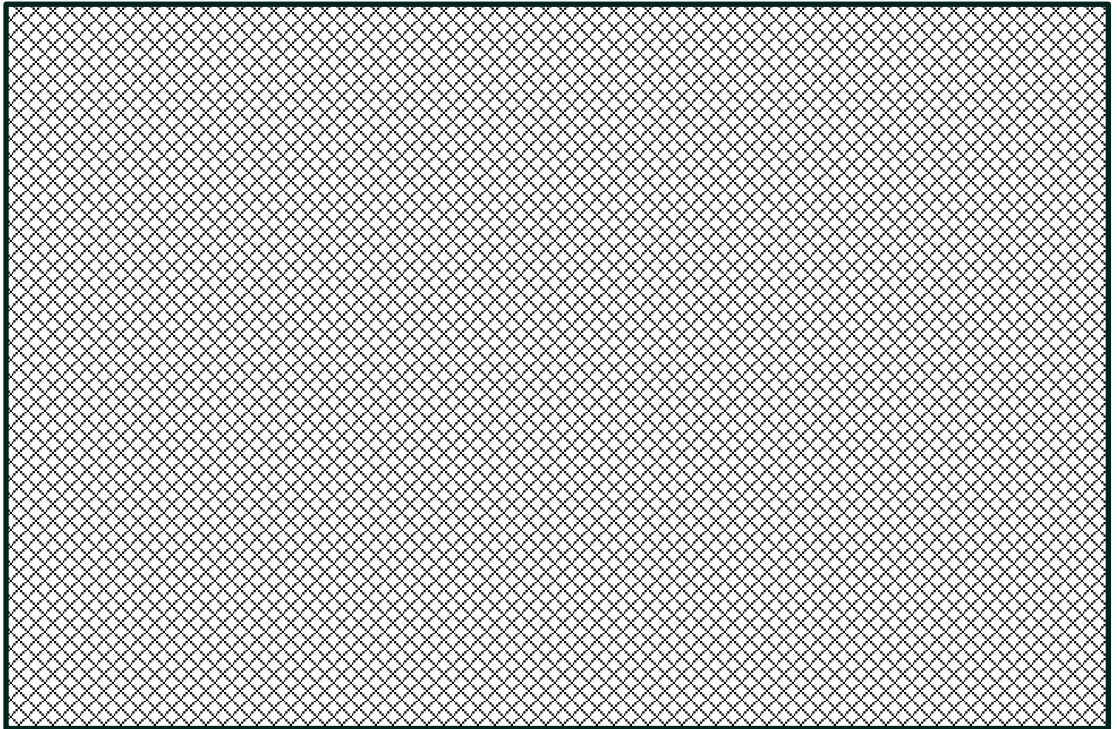
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
Resultatet af hovedanalysen			0,21	■	■
Reduktion i 5-D itch	Effektdata fra dobbeltblindet periode af KALM-1-2 anvendes udelukkende (uge 0-12)	Afsnit 3.2	0,09	■	■
Nytteværdi ved 5-D itch 21-25	Anvendelse af nytteværdi for 5-D itch score på 18-20 til patienter med 5-D itch i intervallet 21-25	Afsnit 3.3	0,21	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

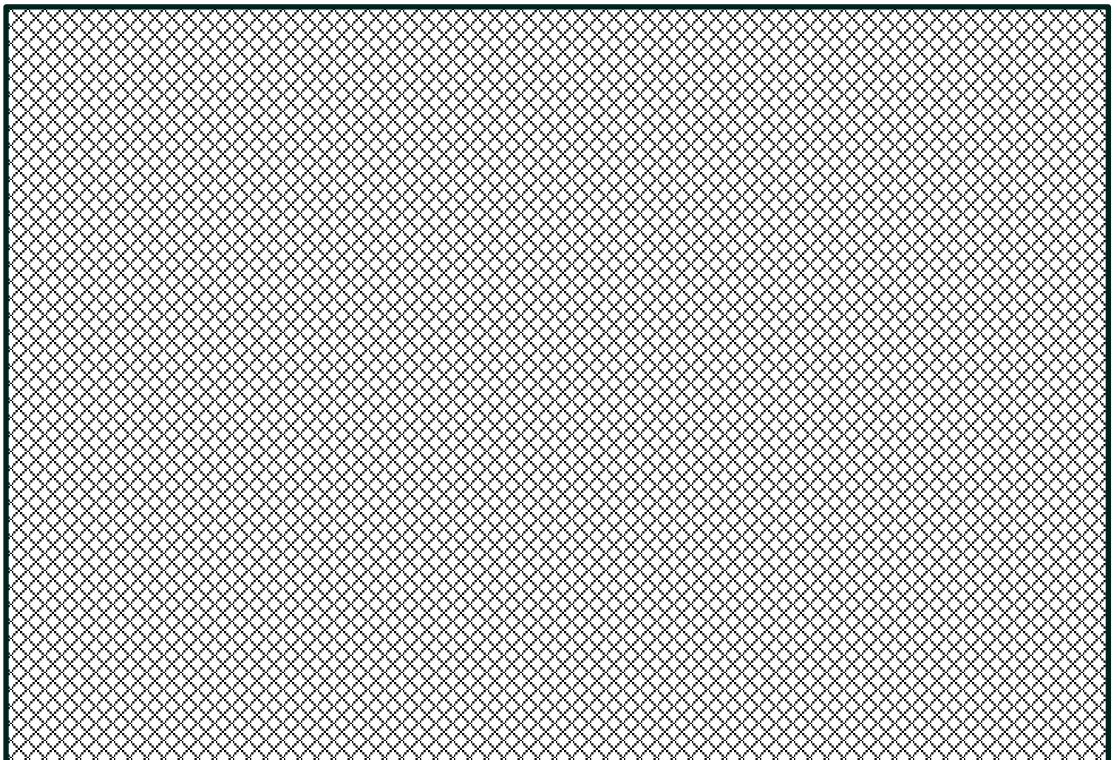
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre såsom nytteværdier anvendt på tværs af sværhedsgrader af uræmisk kløe og effekt af difelikefalin. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i ansøgers ansøgning

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 11. Figur 12 præsenterer sandsynligheden for at difelikefalin vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 11.



Figur 10. Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)



Figur 11. *Cost-effectiveness acceptability curve*, der viser sandsynlighed for, at difelikefalin er omkostningseffektivt ved forskellige niveauer af betalingsvillighed



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer patientantal på baggrund af data for incidens og prævalens af patienter i hæmodialyse opgjort i DNSL's landsregister. Ud af det samlede antal patienter antager ansøger, at 30 % lider af uræmisk kløe. Ansøger forventer, at 15 % af disse patienter vil blive behandlet med difelikefalin i år 1 i tilfælde af anbefaling, og at denne andel vil stige med 5 årligt. Det forventes således af ansøger, at 35 % af patienter med uræmisk kløe vil blive behandlet med difelikefalin i år 5 efter anbefaling.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Baseret på afsnit 1.2.2 ændrer Medicinrådet andelen af patienter, der lider af moderat til svær uræmisk kløe, til 20 %.

Medicinrådet forventer, at en højere andel af patienter vil blive behandlet med difelikefalin i tilfælde af anbefaling. Der er i Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse derfor antaget, at 20 % af patienterne med moderat til svær uræmisk kløe vil blive behandlet i år 1 med en 10 %'s stigning årligt (60 % i år 5). Patientantal anvendt i Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Difelikefalin	95	23	30	38	46
<i>Best supportive care</i>	378	53	46	38	30
Anbefales ikke					
Difelikefalin	0	0	0	0	0
<i>Best supportive care</i>	473	76	76	76	76

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af difelikefalin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 17.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5 mio. DKK i år 5.



Tabel 16. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Diskussion

Vurderingen af difelikefalins effekt og sikkerhed til behandling af moderat til svær uræmisk kløe hos voksne patienter med kronisk nyresygdom i hæmodialyse er baseret på en relativt stor studiepopulation, og designet i studierne er dobbeltblindet med direkte sammenligning af difelikefalin med placebo. Alle effektmål er patientrapporterede data, og ansøger har ikke leveret data vedr. manglende besvarelser. Det er derfor usikkert, om manglende besvarelser kan have introduceret en bias i effektestimaterne.

Der ses en signifikant forskel i andelen af patienter, der opnår en klinisk relevant reduktion i WI-NRS-score sammenlignet med baseline i den dobbeltblindede periode (≥ 3 points reduktion ved uge 12), som udgør det primære effektmål. Der ses også signifikante effekter på de sekundære effektmål efter 12 ugers behandling: ændring i 5-D itch score og Skindex-10-score sammenlignet med baseline.

Medicinrådet mener, at sikkerheden af difelikefalin er acceptabel, selvom andelen af patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger, er højere i difelikefalin-gruppen end i placebo-gruppen.

Efter tre måneders behandling evalueres, om difelikefalin har resulteret i en klinisk relevant reduktion af kløe (fx vha. WI-NRS). Hvis dette ikke er tilfældet, skal behandlingen som udgangspunkt seponeres. Ligeledes opfordres der til, at behandlingen forsøges pauseret med henblik på at vurdere, om der stadig er behov for kløestillende behandling.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse estimerer, at forskellen i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) er ca. ■ DKK ved anvendelse af difelikefalin fremfor nuværende standardbehandling. Gevinsten i kvalitetsjusterede leveår, der opnås ved anvendelse af difelikefalin, beror på, i hvor høj grad lægemidlet kan nedbringe den uræmiske kløe blandt patienterne. Omfanget af usikkerhed associeret med analysens resultat mindskes derfor som følge af, at difelikefalin er blevet sammenlignet direkte og dobbeltblindet med en komparator, der afspejler dansk klinisk praksis. Dog var opfølgningstiden for den direkte sammenligning relativt kort (12 uger), og det er uvist,



om det overestimerer effekten af difelikefalin, at analysen beror på 64 ugers effektdata, mens der kun anvendes 12 ugers effektdata for komparator. Risikoen for overestimering opstår på baggrund af en risiko for bias som følge af potentielle frafald i patientrapporterede besvarelser, særligt i opfølgingsperioden af KALM-1-2 (uge 12-64), samt hvordan reduktion i uræmisk kløe var forløbet i komparatorarmen af KALM-1-2, hvis opfølgningstiden havde været længere. Medicinrådet har derfor udarbejdet en følsomhedsanalyse, der kun tager udgangspunkt i effektdata fra den placebokontrollerede periode og dermed mindsker risikoen for, at effekten af difelikefalin overestimeres som følge af potentiel bias. Denne følsomhedsanalyse resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Yderligere er det uvist, i hvilken grad det påvirker resultatet af analysen, at de estimater for helbredsrelateret livskvalitet, der anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, ikke blev målt direkte i studiet, men i stedet er baseret på, at HrQoL målt ved hjælp af 5-D itch mappet til EQ5D-3L med britiske præferencevægte fremfor danske.



6. Referencer

1. Weiss M, Mettang T, Tschulena U, Passlick-Deetjen J, Weisshaar E. Prevalence of Chronic Itch and Associated Factors in Haemodialysis Patients: A Representative Cross-sectional Study. *Acta Dermato Venereologica*. 2014;0.
2. Poku E, Harnan S, Rooney G, James MM-S, Hernández-Alava M, Schaufler T, et al. The relationship between chronic kidney disease–associated pruritus and health-related quality of life: a systematic review. *Clin Kidney J*. 2022;15(3):484–99.
3. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, Schaufler T, Wen W, Menzaghi F, et al. Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney Med*. 2021;3(1):42-53.e1.
4. van der Willik EM, Lengton R, Hemmelder MH, Hoogeveen EK, Bart HAJ, van Ittersum FJ, et al. Itching in dialysis patients: impact on health-related quality of life and interactions with sleep problems and psychological symptoms—results from the RENINE/PROMs registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;37(9):1731–41.
5. Verduzco HA, Shirazian S. CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Kidney Int Rep*. 2020;5(9):1387–402.
6. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecker 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):2000–7.
7. Makar M, Smyth B, Brennan F. Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Review. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46(6):659–69.
8. Peters CD, Larsen GØ, Kjærgaard KD, Christiansen CF, Hornstrup B, Tietze IN, et al. #1151 The prevalence and disease burden of CKD associated pruritus in Danish dialysis patients and current treatment practices—preliminary results. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024;39(Supplement_1).
9. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):619-625.e6.
10. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivanis P. THE USE OF PREGABALIN IN THE TREATMENT OF URAEMIC PRURITUS IN HAEMODIALYSIS PATIENTS. *J Ren Care*. 2010;36(4):180–5.
11. Rayner H, Baharani J, Smith S, Suresh V, Dasgupta I. Uraemic Pruritus: Relief of Itching by Gabapentin and Pregabalin. *Nephron Clin Pract*. 2013;122(3–4):75–9.
12. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(3):222–32.



13. 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 Med.* 2022;4(8):100513.
14. Topf J, 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 Med.* 2022;4(8).
15. Weiner DE, Schaufler T, McCafferty K, Kalantar-Zadeh K, Germain M, Ruessmann D, et al. Difelikefalin improves itch-related sleep disruption in patients undergoing haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023;
16. Weiner DE, Vervloet 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 Med.* 2022;4(10).
17. Vifor Pharma. Worst Itch Intensity – Numerical Rating Scale [internet]. [citeret 23. april 2024]. Tilgjengelig fra: <https://ckd-ap.com/sites/g/files/brlbcj1581/files/2022-08/KOR-2022-037%20WI-NRS%20%26%20SADS%20Leavepiece.pdf>
18. 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):1132–4.
19. 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.
20. Fishbane S, Clegg DJ, Lerma E V., Rastogi A, Budden J, Morin I, et al. Difelikefalin in Black/African American Hemodialysis Patients with Moderate-to-Severe Pruritus: Post hoc Analysis of KALM-1 and KALM-2. *Am J Nephrol.* 2024;1–5.
21. van Laarhoven AIM, van der Sman-Mauriks IM, Donders ART, Pronk MC, van de Kerkhof PCM, Evers AWM. Placebo Effects on Itch: A Meta-Analysis of Clinical Trials of Patients with Dermatological Conditions. *Journal of Investigative Dermatology.* 2015;135(5):1234–43.
22. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *British Journal of Dermatology.* 2010;162(3):587–93.
23. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(3):222–32.



24. 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 Med.* 2022;4(8):100513.
25. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(3):222–32.
26. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister (DNSL). Aarsrapport [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.nephrology.dk
27. Boenink R, Stel VS, Waldum-Grevbo BE, Collart F, Kerschbaum J, Heaf JG, et al. Data from the ERA-EDTA Registry were examined for trends in excess mortality in European adults on kidney replacement therapy. *Kidney Int.* 2020;98(4):999–1008.
28. Hernandez Alava M, Sasso A, Hnyinn Si PE, Gittus M, Powell R, Dunn L, et al. Relationship Between Standardized Measures of Chronic Kidney Disease-associated Pruritus Intensity and Health-related Quality of Life Measured with the EQ-5D Questionnaire: A Mapping Study. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv11604.
29. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012;15(5):708–15.
30. Eriksen L, Grønbæk M, Helge JW, Tolstrup JS, Curtis T. The Danish Health Examination Survey 2007-2008 (DANHES 2007-2008). *Scand J Public Health.* 2011;39(2):203–11.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme

Forperson	Indstillet af
Niels Henrik Buus* <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Nefrologisk Selskab

Medlemmer	Udpeget af
Charlotte Strandhave <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Elvin Odgaard (næstforperson) <i>overlæge</i>	Region Midtjylland
Michael Dyrehauge Schultz <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Cecilie Lyngsø <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Marianne Camilla Bertelsen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Henrik Horwitz <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Louise Moreau Kaa <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lise Lotte Jensen <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurderingsrapport.



Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. juni 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Alvorlige bivirkninger* i den dobbeltblindede periode af KALM-1 og -2

Alvorlige bivirkninger*, n (%)	KALM-1		KALM-2	
	Difelikefalin (N=189)	Placebo (N=188)	Difelikefalin (N=235)	Placebo (N=236)
	Antal (%) patienter med utilsigtede hændelser	Antal (%) patienter med utilsigtede hændelser	Antal (%) patienter med utilsigtede hændelser	Antal (%) patienter med utilsigtede hændelser
Patienter med mindst 1 utilsigtet hændelse	49 (25,9)	41 (21,8)	58 (24,7)	51 (21,6)
Blod- og lymfesystemets lidelser	N/A	N/A	2 (0,9)	4 (1,7)
Anæmi	N/A	N/A	2 (0,9)	4 (1,7)
Hjerte-kar-sygdomme	9 (4,8)	4 (2,1)	12 (5,1)	5 (2,1)
Arterieflimmer	2 (1,1)	1 (0,5)	N/A	N/A
Angina pectoris	2 (1,1)	0	N/A	N/A
Bradykardi	0	2 (1,1)	2 (0,9)	1 (0,4)
Kongestiv hjertesvigt	N/A	N/A	1 (0,4)	2 (0,8)
Akut myokardieinfarkt	N/A	N/A	2 (0,9)	0
Hjertesvigt	N/A	N/A	2(0,9)	0
Gastrointestinale lidelser	8 (4,2)	8 (4,3)	7 (3,0)	6 (2,5)
Diarré	2 (1,1)	1 (0,5)	1 (0,4)	2 (0,8)
Gastrointestinal blødning	2 (1,1)	0	2 (0,9)	1 (0,4)
Mavesmerter	N/A	N/A	2 (0,9)	0



Alvorlige bivirkninger*, n (%)	KALM-1		KALM-2	
	Difelikefalin (N=189)	Placebo (N=188)	Difelikefalin (N=235)	Placebo (N=236)
Generelle lidelser og forhold ved administrationsstedet	5 (2,6)	3 (1,6)	10 (4,3)	1 (0,4)
Brystsmerter	1 (0,5)	3 (1,6)	8 (3,4)	1 (0,4)
Asteni	2 (1,1)	0	N/A	N/A
Feber	N/A	N/A	2 (0,9)	0
Hepatobiliære sygdomme	2 (1,1)	0	N/A	N/A
Galdesten	2 (1,1)	0	N/A	N/A
Infektioner og infestationer	15 (7,9)	15 (8,0)	21(8,9)	14 (5,9)
Lungebetændelse	3 (1,6)	5 (2,7)	2 (0,9)	0
Sepsis	3 (1,6)	4 (2,1)	3 (1,3)	3 (1,3)
Septisk shock	1 (0,5)	3 (1,6)	N/A	N/A
Cellulitis	N/A	N/A	2 (0,9)	1 (0,4)
Device-relateret infektion	N/A	N/A	2 (0,9)	1 (0,4)
Osteomyelitis	N/A	N/A	2 (0,9)	1 (0,4)
Urinvejsinfektion	N/A	N/A	2 (0,9)	1 (0,4)
Bronkitis	N/A	N/A	0	2 (0,8)
Influenza	N/A	N/A	2 (0,9)	0
Skader, forgiftning og komplikationer ved indgrebet	N/A	N/A	7 (3,0)	10 (4,2)
Arteriovenøs fistel	N/A	N/A	0	3 (1,3)
Fald	N/A	N/A	2 (0,9)	1 (0,4)



Alvorlige bivirkninger*, n (%)	KALM-1		KALM-2	
	Difelikefalin (N=189)	Placebo (N=188)	Difelikefalin (N=235)	Placebo (N=236)
<i>Defekt dialyseadgang</i>	N/A	N/A	1 (0,4)	2 (0,8)
Undersøgelser	1 (0,5)	4 (2,1)	N/A	N/A
Forøget troponin	0	2 (1,1)	N/A	N/A
Stofskifte- og ernæringsforstyrrelser	6 (3,2)	12 (6,4)	5 (2,1)	5 (2,1)
Hyperkaliæmi	4 (2,1)	4 (2,1)	4 (1,7)	3 (1,3)
Væskeoverbelastning	2 (1,1)	4 (2,1)	0	2 (0,8)
Hyperglykæmi	1 (0,5)	2 (1,1)	N/A	N/A
Hypoglykæmi	0	2 (1,1)	N/A	N/A
Lidelser i nervesystemet	4 (2,1)	4 (2,1)	N/A	N/A
Metabolisk encefalopati	1 (0,5)	2 (1,1)	N/A	N/A
Psykiske lidelser	3 (1,6)	2 (1,1)	4 (1,7)	0
Ændringer i mental status	2 (1,1)	2 (1,1)	3 (1,3)	0
Respiratoriske, thorax- og mediastinale lidelser	10 (5,3)	7 (3,7)	10 (4,3)	5 (2,1)
Kronisk obstruktiv lungesygdom	3 (1,6)	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,4)
Akut lungesvigt	1 (0,5)	2 (1,1)	N/A	N/A
Hypoxi	1 (0,5)	2 (1,1)	N/A	N/A
Respiratorisk svigt	2 (1,1)	0	2 (0,9)	0
Dyspnø	N/A	N/A	4 (1,7)	2 (0,8)
Vaskulære lidelser	5 (2,6)	3 (1,6)	6 (2,6)	13 (5,5)
Hypotension	3 (1,6)	2 (1,1)	0	5 (2,1)



Alvorlige bivirkninger*, n (%)	KALM-1		KALM-2	
	Difelikefalin (N=189)	Placebo (N=188)	Difelikefalin (N=235)	Placebo (N=236)
Perifer iskæmi	N/A	N/A	3 (1,3)	1 (0,4)
Dyb venetrombose	N/A	N/A	2 (0,9)	1 (0,4)
Hypertension	N/A	N/A	0	3 (1,3)
Hypertensiv krise	N/A	N/A	0	2 (0,8)

*En alvorlig bivirkning er en hændelse eller reaktion, der ved enhver dosis resulterer i døden, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af eksisterende hospitalsindlæggelse, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller inhabilitet eller resulterer i en medfødt anomali eller fødselsdefekt.

Note: Population i KALM-1 og KALM-2 bestod af randomiserede individer, som modtog mindst én dosis difelikefalin eller placebo under den dobbeltblindedede behandlingsperiode. Individerne blev analyseret i henhold til den faktiske behandling, som de modtog.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk