

Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

# Difelikefalin (Kapruvia)

ID2021\_148

Difelikefalin (Kapruvia) til behandling av moderat til alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse.

13.09.2023

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler gjennom metodevurderinger (*Single Technology Assessment, STA*). Dette er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med en STA er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad av det nye legemidlet sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i Norge. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-riisiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og kan innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Sammendrag

### Metode

Metodevurdering av legemiddelet Kapruvia (difelikefalin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Kapruvia i henhold til bestilling ID2021\_148 og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Vifor Pharma Nordiska AB.

Formalia	
Bestilling	ID2021_148 En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for difelikefalin (Kapruvia) til behandling av moderat til alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Vifor Pharma Nordiska AB (MT-innehaver er Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France)
Preparat	Kapruvia
Virkestoff	Difelikefalin
ATC-kode	V03AX04
Aktuell indikasjon	Kapruvia er indisert til behandling av moderat til alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse.
Virkningsmekanisme	Difelikefalin er en selektiv kappa-opioidreseptoragonist med begrenset tilgang til sentralnervesystemet. Opioidreseptorer er kjent for å modulere kløesignaler og inflammasjon, og aktivering av kappa-opioidreseptorer reduserer kløe og gir en immunmodulerende effekt. Aktiveringen av kappa-opioidreseptorer på perifere sensoriske nevroner og immunceller av difelikefalin anses som mekanistisk ansvarlig for de kløestillende og betennelsesdempende effektene.
Dosering	Difelikefalin administreres 3 ganger per uke via intravenøs bolusinjeksjon i venekateteret i dialysekreten ved slutten av hemodialysebehandlingen, under gjennomskylling eller etter gjennomskylling. Anbefalt difelikefalindose er 0,5 mikrogram/kg tørr kroppsvekt (dvs. målvekt etter dialyse).
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input type="checkbox"/> Type: Nei <input checked="" type="checkbox"/>

## Kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom

Om sykdommen	Kløe (pruritus) er et vanlig symptom blant pasienter med kronisk nyresykdom i endestadiet, det vil si alvorlig nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse eller transplantasjon. Patofysiologien bak uremisk kløe er kun delvis kjent, og det finnes hypoteser som knytter kløen både til uremiske toksiner i subkutant vev, perifer nevropati sekundært til dysautonomi, dysregulering av immunsystemet og ubalanse i det opioide systemet. Kløen kan være svært plagsom, og medføre redusert fysisk og mental helse. Mange pasienter med kronisk nyresvikt angir kløen som sitt mest invalidiserende symptom.
Behandling i norsk klinisk praksis	I klinisk praksis vil man innledningsvis forsøke å optimalisere dialysebehandlingen, normalisere kalsium-fosfatbalansen, kontrollere nivåer av parathyroideahormon, samt gi lokalbehandling med fuktighetskrem eller kremer med kløestillende effekt. Ved manglende effekt kan lysbehandling (UVB) forsøkes som tilleggsbehandling, men dette er kun tilgjengelig ved større sykehus. Pasienter med moderat til alvorlig kløe behandles vanligvis med enten antihistaminer eller gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner mot dette. Difelikefalin vil trolig tilbys pasienter som får hemodialyse på klinikk med moderat til alvorlig kløe, som ikke responderer på annen behandling.
Pasientgrunnlag i Norge	Ved utgangen av 2021 fikk totalt 1353 pasienter hemodialyse på klinikk i Norge. Det antas at ca. 20 % av pasientene som får hemodialyse opplever moderat til alvorlig kløe, og at ca. halvparten av disse ikke oppnår tilstrekkelig effekt av dagens behandlingsalternativer og er aktuelle for behandling med difelikefalin. Pasientgrunnlaget for difelikefalin vil trolig utgjøre rundt 150 pasienter per år.

## Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### Legemiddelverket har vurdert nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at difelikefalin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har gitt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Denne metodevurderingen baserer seg på to pivotale fase 3-studier, KALM-1 (CR845-CLIN3102) og KALM-2 (CR845-CLIN3103), som undersøkte effekt og sikkerhet av difelikefalin sammenlignet med placebo i et dobbeltblindet design over 12 uker, med en påfølgende enarmet åpen fase på inntil 52 uker. KALM-studiene viste at det var signifikant flere som oppnådde en klinisk relevant reduksjon i kløeintensitet ( $\geq 3$  poeng reduksjon i Worst Itch Intensity Numeric Rating Scale, WI-NRS) ved 12 uker blant de som fikk difelikefalin (KALM-1: 51,0% og KALM-2: 54,0 %) sammenlignet med de som fikk placebo (KALM-1: 27,6 % og KALM-2: 42,2 %). Det var også en signifikant forskjell i favør av difelikefalin i andelen som oppnådde  $\geq 4$  poeng reduksjon i WI-NRS i både KALM-1 og KALM-2. Resultater for kløeintensitet og kløerelatert livskvalitet (målt med 5-D Itch Scale og Skindex-10) var ikke konsistente, og en signifikant forskjell i favør av difelikefalin ble kun påvist i KALM-1. Effekten av difelikefalin på endring i WI-NRS er ifølge EMA moderat, men klinisk relevant. Effekten utover 12 uker er usikker.

De vanligste bivirkningene som kunne tilskrives behandling med difelikefalin var somnolens (1,1 %), svimmelhet (0,9 %), parestesi (inkludert hypoestesi, oral parestesi og oral hypoestesi) (1,1 %), hodepine (0,6 %), kvalme (0,7 %), oppkast (0,7 %), diaré (0,2 %) og endringer i mental status (inkludert forvirringstilstand) (0,3 %). De fleste av disse bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad, førte ikke til skadelige konsekvenser og ble borte under pågående behandling. Ingen av hendelsene var alvorlige, og forekomsten av hendelser som førte til seponering av behandlingen, var  $\leq 0,5$  % for alle bivirkningene oppført over.

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er et klinisk behov for difelikefalin da en del ikke oppnår tilstrekkelig effekt av dagens behandling og man mangler alternativer å tilby disse pasientene.

### Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for én måneds behandling med difelikefalin er om lag NOK 5 850, basert på maksimal AUP med mva. Dette gir en årskostnad på om lag NOK 70 000 per pasient, basert på maksimal AUP med mva. Difelikefalin gis i forbindelse med hemodialysebehandlingen, og vil medføre minimale utgifter utover legemiddelutgiftene. Behandlingen antas å fortsette så lenge pasienten får hemodialyse og har effekt av difelikefalin.

### Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Etersom dette er en forenklet metodevurdering uten beregning av kostnadseffektivitet, har ikke Legemiddelverket utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, er ikke kløe dødelig og trolig heller ikke direkte relatert til redusert overlevelse. Imidlertid opplever den kløende pasienten plagsomme

symptomer, frustrasjon og tidvis desperasjon. Dette kan også gå ut over tilliten til behandlingen og behandlingsalliansen, som kan medføre manglende dialyse med konsekvensene det medfører.

**Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk difelikefalin ved behandling av moderat til alvorlig kløe hos pasienter med kronisk nyresykdom som får hemodialyse på klinikk vil være om lag 11 millioner NOK per år i år fem, basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

**Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:**

Usikkerheten i metodevurderingen er primært knyttet til overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis, langtidseffekten av difelikefalin og antall aktuelle pasienter.

Studiepopulasjonen skiller seg noe fra aktuelle pasienter i Norge når det gjelder tidligere kløebehandling og samtidig bruk av andre kløestillende legemidler under behandling med difelikefalin.

Aktuelle norske pasienter vil trolig bestå av pasienter med moderat til alvorlig kløe som ikke har respondert på annen behandling, og det er rimelig å anta at man vil avslutte annen systemisk behandling (antihistaminer eller gabapentinoider) ved bruk av difelikefalin. Det er usikkert hvordan disse faktorene påvirker effekten av difelikefalin, da studiene ikke rapporterte resultater for en slik definert subpopulasjon.

Den placebokontrollerte fasen av KALM-studiene varte i 12 uker, og effekten utover dette er usikker. Pasienter som oppnår effekt av difelikefalin vil antageligvis fortsette behandlingen så lenge de får hemodialyse, dersom det ikke er noe som tilsier at underliggende årsak til kløen endres eller forsvinner.

Siden kløe ikke registreres systematisk hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hemodialyse, er det stor usikkerhet knyttet til antallet pasienter som vil være aktuelle for behandling med difelikefalin i norsk klinisk praksis. Eventuelle vilkår ved innføring av metoden vil også påvirke antallet aktuelle pasienter.

Usikkerheten kan reduseres ved at bruken av difelikefalin avgrenses til pasienter med moderat til alvorlig kløe som ikke har respondert tilstrekkelig på dagens behandling med antihistaminer og gabapentinoider, og med vilkår om at behandling med difelikefalin avsluttes dersom det ikke er bedring etter 12 uker. De medisinske fagekspertene støtter at dette i så fall kan være en rimelig avgrensning.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>3</b>
<b>Metode</b> .....	<b>3</b>
<b>Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden</b> .....	<b>5</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>7</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>9</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>10</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>11</b>
1.1 Oppdragsramme .....	11
1.2 Beskrivelse av kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom og pasientpopulasjon .....	11
1.3 Behandling av kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom i norsk klinisk praksis .....	12
1.4 Forventet plassering av difelikefalin i behandlingsalgoritmen.....	12
1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	13
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>14</b>
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier .....	14
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier .....	14
<b>3 PICO</b> .....	<b>16</b>
3.1 Problemstilling .....	16
3.2 Pasientpopulasjon.....	17
3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon.....	17
3.2.2 Norsk klinisk praksis .....	20
3.2.3 Legemiddelverkets vurdering.....	20
3.3 Intervensjon .....	21
Innsendt klinisk dokumentasjon .....	21
3.3.1 Norsk klinisk praksis .....	22
3.3.2 Legemiddelverkets vurdering.....	22

<b>3.4</b>	<b>Komparator</b> .....	<b>22</b>
3.4.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	22
3.4.2	Norsk klinisk praksis .....	22
3.4.3	Legemiddelverkets vurdering.....	22
<b>3.5</b>	<b>Kliniske utfallsmål</b> .....	<b>23</b>
3.5.1	Relativ effekt .....	23
3.5.2	Bivirkninger.....	26
<b>4</b>	<b>BUDSJETT</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Introduksjon</b> .....	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Aktuelle pasienter for behandling med difelikefalin ved moderat til alvorlig kløe og kronisk nyresvikt i Norge</b> <b>29</b>	
4.2.1	Antall pasienter på hemodialyse i Norge .....	29
4.2.2	Antall pasienter på hemodialyse med moderat til alvorlig kløe i Norge .....	30
<b>4.3</b>	<b>Legemiddelkostnader per pasient</b> .....	<b>31</b>
<b>4.4</b>	<b>Budsjettkonsekvenser</b> .....	<b>31</b>
	<b>REFERANSER</b> .....	<b>33</b>
	<b>VEDLEGG 1</b> .....	<b>35</b>
	<b>Studier oppgitt av firma</b> .....	<b>35</b>



## Logg

Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	25-04-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-12-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-12-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	07-03-2023
Medisinsk(e) fagekspert(er) kontaktet for første gang	18-04-2023
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	13-04-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	18 dager
Rapport ferdigstilt:	13-09-2023
Saksbehandlingstid:	267 dager. Dette innebærer 95 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Line Holtet Evensen
Medisinske fagekspert(er):	Espen Nordheim Per Olav Rui
<p>Medisinske fagekspert(er) har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert(er) har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
DB	Double-blind
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	United States Food and Drug Administration
ESRD	End-stage renal disease
HD	Hemodialysis
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenøs
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp, HF
LS	Least squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
QALY	Kvalitetsjustert leveår
WI-NRS	Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Oppdragsramme

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk i henhold til bestilling ID2021\_148 (1). Tabell 1 oppsummerer bestillingen og rammer for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 25.04.2022. Oppdatert bestilling er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 1 Oppsummering av oppdragstrammen

Oversikt over oppdragsrammen	
<b>Bestilling</b>	ID2021_148 En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for difelikefalin (Kapruvia) til behandling av kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
<b>Godkjente indikasjoner for difelikefalin</b>	Kapruvia er indisert til behandling av moderat til alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse.
<b>Tidligere vurderinger av difelikefalin</b>	Ingen
<b>Analysetype(r) levert</b>	Relativ effekt basert på direkte sammenligninger, budsjettkonsekvensanalyse

Innsendt dokumentasjon fra Vifor baserer seg på to pivotale fase 3-studier, KALM-1 (CR845-CLIN3102) (2) og KALM-2 (CR845-CLIN3103) (3).

## 1.2 Beskrivelse av kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom og pasientpopulasjon

Kløe er et vanlig symptom blant pasienter med kronisk nyresykdom, og betegnes da uremisk kløe eller kløe ved uremi (4). Kronisk nyresykdom er varig tap av nyrefunksjon og kan oppstå av ulike årsaker, men de vanligste er høyt blodtrykk og diabetes. Ved kronisk nyresykdom i endestadiet er nyrefunksjonen alvorlig nedsatt, og det er nødvendig med dialyse eller transplantasjon (5;6).

Patofysiologien bak uremisk kløe er kun delvis kjent, og det finnes hypoteser som knytter kløen til både uremiske toksiner i subkutant vev, perifer nevropati sekundært til dysautonomi, dysregulering av immunsystemet og ubalanse i det opioide systemet. Opioid-hypotesen foreslår at kløen forårsakes av en ubalanse i aktivitet mellom my( $\mu$ )- og kappa( $\kappa$ )-opioide reseptorer, som hhv. induserer og demper kløe. Denne hypotesen har vært fokus for flere senere terapeutiske tiltak mot tilstanden (4;7).

Symptombildet ved uremisk kløe varierer mye, både intra- og interindividuell. Kløen kan være generell eller lokalisert til ulike kroppsdeler som trunkus, ekstremitetene eller rundt dialysefistelen. Noen opplever konstant kløe, andre intermitterende gjennom døgnet, om natten eller rundt tidspunktet for dialyse.

Varme, svette og stress kan forsterke kløen (4;8). Kløen kan være svært plagsom for pasientene og medføre redusert fysisk og mental helse, inkludert søvnforstyrrelser, kronisk fatigue, skam, isolasjon og økt risiko for depresjon. Skraping og kløing på huden kan også føre til økt risiko for infeksjoner (7). Mange pasienter med kronisk nyresvikt angir kløen som sitt mest invalidiserende symptom (4). Objektive funn er begrenset med mindre det foreligger dermatologiske tilleggstilstander, eksempelvis ekskoriasjoner (kloremerker), nevrodermatitt (irritert, fortykket hud) eller pruritus nodularis (oppklorte knuter i huden). Serumnivåer av urinstoff, paratyreoideahormon, fosfat, kalsium og magnesium kan også være forhøyet hos dialysepasienter med kløe sammenlignet med de uten kløe (8).

Estimater på prevalens av uremisk kløe er usikre, blant annet på grunn av underrapportering fra pasienter og helsepersonell, men trolig vil de fleste pasienter med kronisk nyresvikt oppleve kløe av varierende grad i løpet av sykdomsforløpet (4;8). I en av de største studiene på feltet, the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) som inkluderte hemodialysepasienter fra 17 land, var prevalensen av moderat kløe 19 % (2012-2015) og alvorlig/ekstrem kløe 18 % (2012-2015). Basert på internasjonal litteratur og klinisk erfaring anslår imidlertid medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert at totalt rundt 20 % av pasienter som får hemodialyse i Norge opplever moderat til alvorlig kløe.

### **1.3 Behandling av kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom i norsk klinisk praksis**

Det finnes ingen nasjonale eller internasjonale faglige retningslinjer for behandling av kløe ved kronisk nyresykdom. Ifølge de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, vil man innledningsvis forsøke å optimalisere dialysebehandlingen, normalisere kalsium-fosfatbalansen, kontrollere nivåer av parathyroideahormon, samt gi lokalbehandling med fuktighetskrem eller kremer med kløestillende effekt. Ved manglende effekt kan lysbehandling (UVB) forsøkes som tilleggsbehandling. Lysbehandling er kun tilgjengelig ved større sykehus, og en god del pasienter har ikke tilgang til dette. Tilnærmet alle pasienter med moderat til alvorlig kløe behandles med enten antihistaminer eller gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), så lenge det ikke foreligger kontraindikasjoner mot dette. Svært få pasienter behandles med både antihistaminer og gabapentinoider samtidig. Det er mulig at behandlingspraksis varierer ulike steder i landet. Med unntak av Atarax (hydroksyzinhydroklorid), som har indikasjon for kløe (9), brukes de nevnte legemidlene utenfor godkjent indikasjon ved behandling av kløe hos pasienter med kronisk nyresykdom.

### **1.4 Forventet plassering av difelikefalin i behandlingsalgoritmen**

Difelikefalin er en selektiv kappa-opioidreseptoragonist med begrenset tilgang til sentralnervesystemet. Opioidreseptorer er kjent for å modulere kløesignaler og inflammasjon, og aktivering av kappa-opioidreseptorer reduserer kløe og gir en immunmodulerende effekt. Aktiveringen av kappa-opioidreseptorer på perifere sensoriske nevroner og immunceller av difelikefalin anses som mekanistisk ansvarlig for de kløestillende og betennelsesdempende effektene (7;10). Difelikefalin er et nytt virkestoff, med en annen virkningsmekanisme enn legemidlene som brukes i klinisk praksis i dag.

Godkjent indikasjon for difelikefalin er behandling av moderat til alvorlig kløe ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse (på klinikk). Det finnes skåringskjemaer for å måle grad av kløeplager hos pasienter med kronisk nyresykdom, men ifølge de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert brukes ikke disse i klinisk praksis. Klassifisering/gradering av kløeplager

er i klinikken en skjønnsmessig vurdering basert på pasientens rapporterte plager, for eksempel innvirkning på livskvalitet og søvn.

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener det er ønskelig å bruke et legemiddel som har indikasjon for uremisk kløe og at det er et klinisk behov for difelikefalin da en del pasienter ikke oppnår ønsket effekt med dagen behandlingsalternativer. De mener at difelikefalin vil bli dosert i henhold til preparatomtalen og at det i utgangspunktet virker rimelig å følge anbefalingene fra UpToDate<sup>1</sup>. UpToDate anbefaler at difelikefalin forsøkes hos pasienter med moderat til alvorlig kløe som ikke responderer på annen behandling, og at man avslutter difelikefalinbehandling dersom det ikke er bedring etter 12 uker. UpToDate anbefaler lysbehandling hos pasienter som ikke kan bruke andre behandlingsalternativer, inkludert difelikefalin, men i Norge bruker man nok dette som en tilleggsbehandling tidligere i behandlingsforløpet (8). Da de aktuelle pasientene er utsatt for polyfarmasi, er det ifølge de medisinske fagekspertene rimelig å anta at man vil seponere annen systemisk behandling mot kløe (antihistaminer eller gabapentinoider) hos pasienter som skal tilbys difelikefalin. Det er dermed mulig at difelikefalin vil erstatte antihistaminer og gabapentinoider, men det er uvisst i hvilken grad. Hos pasienter som oppnår effekt av difelikefalin, er det rimelig å anta at behandlingen vil fortsette så lenge de får hemodialyse, dersom det ikke er noe som tilsier at underliggende årsak til kløen endres eller forsvinner.

**Legemiddelverkets vurdering om plassering i behandlingsalgoritmen og relevant komparator i norsk klinisk praksis**

*Difelikefalin vil trolig være aktuelt for pasienter som får hemodialyse på klinikk med moderat til alvorlig kløe som ikke responderer på annen behandling (antihistaminer, gabapentinoider, lysbehandling). Man mangler alternativer å tilby disse pasientene, og placebo er derfor en relevant komparator for metodevurderingen.*

## 1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, er ikke moderat til alvorlig kløe dødelig og trolig heller ikke assosiert med redusert overlevelse. Imidlertid opplever den kløende pasient plagsomme symptomer, frustrasjon og tidvis desperasjon. Dette kan også gå ut over tilliten til behandlingen og behandlingsallianser, som kan medføre manglende dialyse, med alvorlige konsekvenser som sykehusinnleggelse og død (12).

<sup>1</sup> [UpToDate](#) er et omfattende, kunnskapsbasert oppslagsverk fra USA som gir rask informasjon om diagnoser, behandling og prognoser. Oppslagsverket dekker over 10.000 kliniske temaer innen mer enn 20 spesialiteter, også sjeldne tilstander (11).

## 2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

### 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Vifor Pharma Nordiska AB har ikke gjennomført systematiske litteratursøk.

### 2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Metodevurderingen baserer seg på to pivotale fase 3-studier, CR845-CLIN3102 (KALM-1) (2) og CR845-CLIN3103 (KALM-2) (3), som undersøkte effekt og sikkerhet av difelikefalin sammenlignet med placebo i et dobbeltblindet design over 12 uker, med en påfølgende åpen fase på inntil 52 uker hvor alle deltakere fikk difelikefalin (Tabell 2).

Tabell 2 Oversikt over innsendte studier som er relevante for metodevurderingen

CR845-CLIN3102 (KALM-1) (2)	
Studie ID	<a href="#">NCT03422653</a>
Design	Fase 3, randomisert (1:1), placebokontrollert, dobbeltblindet
Studielokasjon	56 studiesteder i USA
Populasjon	<p>Pasienter <math>\geq 18</math> år med kronisk nyresykdom som hadde fått hemodialyse 3 dager per uke i minst 3 måneder med moderat til alvorlig kløe (pruritus), definert som WI-NRS skår <math>&gt;4</math> (gjennomsnitt i syvdagers run-in periode) Kløen kunne være tidligere behandlet eller være nydiagnostisert. Pasienter med kløe på grunn av andre årsaker enn kronisk nyresykdom, hadde kløe kun lokalisert til hendene eller kun var plaget med kløe rundt tidspunktet for dialyse, ble ekskludert.</p> <p>n=378</p> <p>Stratifisert på bruk av andre legemidler tiltenkt å lindre kløe og tilstedeværelse av spesifiserte medisinske tilstander, bl.a. historikk med fall eller brudd relatert til fall, forvirringstilstand, endret mental status, desorientering og gang- eller bevegelsesforstyrrelser.</p>
Intervensjon	<p>Difelikefalin 0,5 mikrogram/kg intravenøst etter hemodialyse 3 dager/uke i 12 uker (dobbeltblindet fase), deretter 2 uker diskontineringsperiode og inntil 52 uker med difelikefalin (åpen fase) for de som mottok minst 30 doser av studiebehandlingen. Maksimalt 4 doser difelikefalin per uke var tillatt.</p> <p>n=189</p> <p>Samtidig behandling med stabile doser av kløestillende legemidler (antihistaminer, kortikosteroider, gabapentin, pregabalin) brukt i minst 14 dager ved tidspunktet for screening var tillatt. UVB-behandling ikke tillatt.</p>
Komparator	<p>Placebo intravenøst etter hemodialyse 3 dager/uke i 12 uker, deretter 2 uker diskontineringsperiode og inntil 52 uker med difelikefalin (åpen fase) for de som mottok minst 30 doser av studiebehandlingen.</p> <p>n=189</p> <p>Samtidig behandling med stabile doser av kløestillende legemidler (antihistaminer, kortikosteroider, gabapentin, pregabalin) brukt i minst 14 dager ved tidspunktet for screening var tillatt. UVB-behandling ikke tillatt.</p>
Primært endepunkt	$\geq 3$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 12 uker

<b>Viktige sekundære endepunkter</b>	Endring fra baseline i 5-D Itch Scale ved 12 uker, endring fra baseline i Skindex-10 ved 12 uker, $\geq 4$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 12 uker. Sikkerhet.
<b>Observasjonstid</b>	12 uker dobbeltblindet fase, 2 uker diskontinueringsperiode, deretter inntil 52 uker åpen fase.
<b>Datakutt</b>	Studien er avsluttet, 26.03.2020, ifølge informasjon på Clinicaltrials.gov.
<b>Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?</b>	Ja, pivotal studie.
<b>CR845-CLIN3103 (KALM-2) (3)</b>	
<b>Studie ID</b>	<u>NCT03636269</u>
<b>Design</b>	Fase 3, randomisert (1:1), placebokontrollert, dobbeltblindet
<b>Studielokasjon</b>	75 studiesteder i USA, Canada, Tyskland, Storbritannia, Ungarn, Polen, Tsjekkia, Australia, New Zealand, Taiwan og Sør-Korea.
<b>Populasjon</b>	<p>Pasienter 18-85 år med kronisk nyresykdom som hadde fått hemodialyse 3 dager per uke i minst 3 måneder med moderat til alvorlig kløe (pruritus), definert som WI-NRS skår <math>\geq 5</math> (gjennomsnitt i syvdagers run-in periode) Kløen kunne være tidligere behandlet eller være nydiagnostisert. Pasienter med kløe på grunn av andre årsaker enn kronisk nyresykdom, hadde kløe kun lokalisert til hendene eller kun var plaget med kløe rundt tidspunktet for dialyse, ble ekskludert.</p> <p>n=473</p> <p>Stratifisert på bruk av andre legemidler tiltenkt å lindre kløe og tilstedeværelse av spesifiserte medisinske tilstander, bl.a. historikk med fall eller brudd relatert til fall, forvirringstilstand, endret mental status, desorientering og gang- eller bevegelsesforstyrrelser.</p>
<b>Intervensjon</b>	<p>Difelikefalin 0,5 mikrogram/kg intravenøst etter hemodialyse 3 dager/uke i 12 uker (dobbeltblindet fase), deretter inntil 52 uker med difelikefalin (åpen fase) for de som mottok minst 30 doser av studiebehandlingen. Maksimalt 4 doser difelikefalin per uke var tillatt.</p> <p>n=237</p> <p>Samtidig behandling med stabile doser av kløestillende legemidler (antihistaminer, kortikosteroider, gabapentin, pregabalin) brukt i minst 14 dager ved tidspunktet for screening var tillatt. UVB-behandling ikke tillatt.</p>
<b>Komparator</b>	<p>Placebo intravenøst etter hemodialyse 3 dager/uke i 12 uker, deretter 2 uker diskontinueringsperiode og inntil 52 uker med difelikefalin (åpen fase) for de som mottok minst 30 doser av studiebehandlingen.</p> <p>n=236</p> <p>Samtidig behandling med stabile doser av kløestillende legemidler (antihistaminer, kortikosteroider, gabapentin, pregabalin) brukt i minst 14 dager ved tidspunktet for screening var tillatt. UVB-behandling ikke tillatt.</p>
<b>Primært endepunkt</b>	$\geq 3$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 12 uker
<b>Viktige sekundære endepunkter</b>	I hierarkisk rekkefølge: $\geq 4$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 12 uker, $\geq 3$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 8 uker, $\geq 3$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 4 uker, $\geq 4$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 8 uker, $\geq 4$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 4 uker, endring fra baseline i Skindex-10 ved 12 uker, endring fra baseline i 5-D Itch Scale ved 12 uker. Sikkerhet.
<b>Observasjonstid</b>	12 uker dobbeltblindet fase, deretter inntil 52 uker åpen fase
<b>Status</b>	Studien er avsluttet, 30.03.2020, ifølge informasjon på Clinicaltrials.gov.

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie
---	--------------------

WI-NRS, Worst Inching Intensity Numerical Rating Scale.

### Andre studier

Publikasjoner oppgitt av Vifor Pharma Nordiska AB er listet opp i Vedlegg 1, men ikke alle er relevante for denne metodevurderingen.

### Legemiddelverkets vurdering

KALM-1 og 2 er to multisenter, placebo-kontrollerte, dobbeltblindede fase 3-studier som er vurdert av EMA, og ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av difelikefalin.

KALM-1 og 2 har svært likt studiedesign. Forskjeller mellom studiene var at KALM-1 inkluderte pasienter med WI-NRS >4, mens KALM-2 inkluderte pasienter med WI-NRS  $\geq$ 5. Videre ble KALM-1 utført kun i USA, mens KALM-2 ble utført i USA og ti andre land. Videre inkluderte KALM-1 en to ukers diskontineringsperiode etter dobbeltblindet fase for å undersøke mulige tegn eller symptomer på avhengighet, noe som ikke var en del av KALM-2. Det primære endepunktet i både KALM-1 og KALM-2 var andelen pasienter med  $\geq$ 3 poeng reduksjon i WI-NRS ved 12 uker. Viktige sekundære endepunkter og testhierarkiet for disse var forskjellig i de to studiene (Tabell 2). I henhold til testhierarkiet i KALM-2 skulle det primære endepunktet testes først med  $\alpha = 0,05$  i ITT-populasjonen. Hvis det primære endepunktet var statistisk signifikant, ble de sekundære endepunktene testet i en hierarkisk rekkefølge.

### Legemiddelverkets konklusjon

Komparator i KALM-studiene, placebo, ansees som relevant i norsk klinisk praksis, ettersom difelikefalin trolig vil inngå som et sistelinjealternativ. KALM-studiene kan derfor benyttes som grunnlag for vurdering av relativ effekt og sikkerhet. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3.

## 3 PICO

### 3.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. For å belyse effekt og sikkerhet (nytten) av difelikefalin har Vifor Pharma Nordiska AB levert en dokumentasjonspakke hvor difelikefalin sammenlignes med placebo til behandling av moderat til alvorlig kløe ved kronisk nyresykdom hos voksne som får hemodialyse. Vifor har også levert en budsjettanalyse, inkludert et anslag på størrelsen på aktuell pasientpopulasjon. Legemiddelverket har vurdert den innsendte budsjettanalysen og belyser betydningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å innføre difelikefalin.



## 3.2 Pasientpopulasjon

### 3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika fra KALM-studiene er presentert i Tabell 3. På tvers av studiene var gjennomsnittlig alder ved baseline 59 år, de fleste deltakerne var menn (60 %) og yngre enn 75 år (88,9 %). Hoveddelen av deltakerne var kaukasiske (60,8 %) og afroamerikanske (29,3 %), og ble rekruttert i regionene USA (77,2 %) og Øst-Europa (13,4 %). Gjennomsnittlig kløeintensitet, målt med Worst Itching-Numerical Rating Scale (WI-NRS, skala: 0 til 10) ved baseline, var rundt 7 i begge behandlingsarmene i begge studiene. Studiepopulasjonen bestod av en blanding av pasienter med nydiagnostisert og tidligere behandlet kløe. Ved baseline brukte litt over en tredel av pasientene andre legemidler tiltenkt å lindre kløe (slik som antihistaminer, kortikosteroider, gabapentin eller pregabalin). Andelen var noe høyere i KALM-1 (difelikefalin: 38,1 % og placebo: 41,3 %) enn i KALM-2 (difelikefalin: 36,7 % og placebo: 36,0 %). De vanligste kløestillende legemidlene som ble benyttet var difenhydramin, hydroksyzin, hydrokortison (oralt, topikalt eller intravenøst), cetirizin og klemastin. Det var en høyere andel i KALM-1 som benyttet difenhydramin sammenlignet med KALM-2. I begge studiene var det få som benyttet gabapentinoider for indikasjonen kløe (difelikefalin: 1,2 % og placebo: 1,2 %), men en del som benyttet det for andre indikasjoner (difelikefalin: 20,4 % og placebo: 17,4 %).

Tabell 3 Baseline pasientkarakteristika i KALM-1 og KALM-2. Kilde: innsendt klinisk dokumentasjon

	KALM-1		KALM-2	
	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 236)	Difelikefalin (n = 237)
<b>Characteristics</b>				
Age, mean (SD), years	56.7 (13.9)	58.2 (11.2)	59.6 (13.1)	59.8 (13.2)
Male, n (%)	119 (63.0)	112 (59.3)	139 (58.9)	137 (57.8)
Race, n (%)				
White	93 (49.2)	91 (48.1)	169 (71.6)	164 (69.2)
Black or African American	76 (40.2)	82 (43.4)	38 (16.1)	53 (22.4)
Other*	18 (9.5)	15 (7.9)	29 (12.3)	20 (8.4)
Unknown	2 (1.1)	1 (0.5)	-	-
Region				
USA	189 (100)	189 (100)	133 (56.4)	146 (61.6)
Eastern Europe	-	-	60 (25.4)	54 (22.8)

Western Europe/ European origin	-	-	31 (13.1)	29 (12.2)
Asia	-	-	12 (5.1)	8 (3.4)
Prescription dry body weight, mean (SD), kg	85.3 (21.6)	85.9 (20.3)	80.0 (19.5)	81.4 (19.7)
Time since diagnosis of ESRD, mean (SD), years	5.7 (5.2)	4.7 (3.9)	5.5 (4.5)	5.2 (4.7)
Years on chronic HD, mean (SD)	4.7 (4.2)	4.4 (4.0)	5.1 (4.3)	4.8 (4.6)
Cause of CKD, n (%)				
Hypertension**	78 (41.3)	63 (33.3)	60 (25.4)	59 (24.9)
Diabetes††	94 (49.7)	107 (56.6)	112 (47.5)	118 (49.8)
Cystic disease	2 (1.1)	0 (0)	13 (5.5)	14 (5.9)
Glomerulonephritis‡ ‡	4 (2.1)	7 (3.7)	12 (5.1)	11 (4.6)
Other	11 (5.8)	12 (6.3)	39 (16.5)	35 (14.8)
Duration of pruritus, mean (SD), years	3.4 (3.4)	3.2 (3.2)	3.2 (3.2)	3.2 (4.5)
Blood chemical testing†				
Bilirubin, mean (SD), mg/dL	0.5 (0.3)	0.6 (0.9)	0.5 (0.3)	0.5 (0.2)
Calcium, mean (SD), mg/dL	8.4 (0.8)	8.4 (0.8)	8.8 (0.8)	8.8 (0.8)
Phosphate, mean (SD), mg/dL	5.6 (1.9)	5.6 (1.9)	5.6 (2.2)	5.6 (2.2)
Baseline use of anti- itch medications, n (%)	78 (41.3)	72 (38.1)	85 (36.0)	87 (36.7)
Most commonly used (>2%) anti-itch medications at baseline, n (%)				
Diphenhydramine	71 (37.8)	61 (32.3)	24 (10.2)	43 (18.3)

Hydroxyzine	21 (11.2)	20 (10.6)	21 (13.1)	20 (9.4)
Hydrocortisone	8 (4.3)	6 (3.2)	8 (3.4)	5 (2.1)
Triamcinolone	3 (1.6)	5 (2.6)	-	-
Clemastine	-	-	10 (4.2)	7 (3.0)
Loratadine	4 (2.1)	1 (0.5)	4 (1.7)	5 (2.1)
Ammonium lactate	4 (2.1)	2 (1.1)	-	-
Cetirizine	-	-	7 (3.0)	4 (1.7)
Chlorphenamine	-	-	5 (2.1)	2 (0.9)
History of specified medical condition, † n (%)	28 (14.8)	25 (13.2)	37 (15.7)	42 (17.7)
WI-NRS score, mean (SD)	7.2 (1.6)	7.1 (1.4)	7.1 (1.4)	7.3 (1.4)
5-D Itch scale total score, mean (SD)	17.9 (3.5)	16.9 (3.5)	16.2 (3.3)	16.7 (3.5)
Skindex-10 scale total score, mean (SD)	38.3 (15.4)	36.2 (14.4)	34.2 (14.7)	35.5 (15.0)

\*Includes American Indian or Alaska Native, Asian, Native Hawaiian or Pacific Islander, and other.

†Conversion factors for units: bilirubin mg/dL to  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\times 17.1$ ; calcium mg/dL to mmol/L,  $\times 0.2495$ ; phosphate mg/dL to mmol/L,  $\times 0.3229$ .

‡Conditions include fall, fall-related fracture, confused state, altered mental status, disorientation, gait disturbance, and movement disorder.

\*\*Hypertension included terms of "Hypertension only" and "Hypertension, Other".

††Diabetes included terms of "Diabetes only", "Diabetes, Hypertension", "Diabetes, Hypertension, Other", and "Diabetes, Other".

‡‡Glomerulonephritis included terms of "Glomerulonephritis only" and "Glomerulonephritis, Other".

ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; SD, standard deviation; WI-NRS, Worst Inching Intensity Numerical Rating Scale.

### 3.2.2 Norsk klinisk praksis

Ifølge medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konsultert, brukes ikke skåringsverktøy for å vurdere eller gradere kløe hos denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis, men det gjøres en skjønnsmessig klinisk vurdering av pasientens plager.

Ifølge Norsk Nyreregister var gjennomsnittlig alder for norske hemodialysepasienter 66,3 år i 2021, og dermed noe eldre enn studiepopulasjonen (13). Legemiddelverket er ikke kjent med øvrige publiserte demografiske eller kliniske data for denne pasientpopulasjonen i Norge, men medisinske fagekspertene antyder at aktuelle pasienter i Norge trolig skiller seg noe fra studiepopulasjonen når det gjelder etnisitet (høyere andel kaukasiere i Norge), kroppsvekt (pasienter i Norge har litt lavere kroppsvekt) og varighet av nyresvikten (kortere varighet, pasienter kommer raskere til transplantasjon i Norge). I Norge behandles pasienter med moderat til alvorlig kløe vanligvis med enten antihistaminer eller gabapentinoider, og andelen som står på slik behandling er trolig høyere enn i studiepopulasjonen.

Godkjent indikasjon for difelikefalin er beskrevet i kapittel 1.4. Selv om indikasjonen åpner for at difelikefalin brukes som førstevalg, antyder medisinske fagekspertene Legemiddelverket at man trolig vil plassere difelikefalin som siste alternativ i en eventuell behandlingsalgoritme. Aktuelle norske pasienter vil da være voksne pasienter med kronisk nyresykdom som får hemodialyse på klinikk, som har moderat til alvorlig kløe og som har prøvd, men ikke kommet i mål med andre kløestillende legemidler. De medisinske fagekspertene antar at man trolig vil seponere annen systemisk behandling mot kløe for pasienter som skal tilbys difelikefalin, dersom dette innføres.

Til tross for de nevnte forskjellene, anser medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert at studiepopulasjonen er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis.

### 3.2.3 Legemiddelverkets vurdering

Siden skåringsverktøy for kløe ikke brukes i norsk klinisk praksis for den aktuelle pasientgruppen, er det vanskelig å vurdere i hvilken grad studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter når det gjelder intensitet av kløeplagene. Dersom aktuelle norske pasienter for eksempel har mindre kløeplager enn studiepopulasjonen, kan effekten av difelikefalin være ulik den som ble vist i KALM-studiene.

Det er trolig noe forskjell mellom studiepopulasjonene og pasienter i norsk klinisk praksis når det gjelder alder, etnisitet, kroppsvekt, varighet av nyresvikten og bruk av andre kløestillende legemidler. Eksplorative subgruppeanalyser av primærendepunktet i KALM-studiene samlet antydde en effekt i favør av difelikefalin på tvers av subgruppene, men at effekten var noe mindre blant de som var 65 år eller eldre (sammenlignet med de under 65 år) og noe mindre blant kaukasiere (sammenlignet med afroamerikanere).

Studiepopulasjonen var en blanding av pasienter med ubehandlet og tidligere behandlet kløe, og en del av pasientene gikk på andre kløestillende legemidler under studien. Dette skiller seg fra aktuelle pasienter i Norge som trolig vil bestå av pasienter med kløeplager som ikke har respondert på annen behandling, og som trolig vil avslutte denne ved bruk av difelikefalin. Legemiddelverket er usikre på om og eventuelt hvordan «behandlingsresistent kløe» påvirker effekten av difelikefalin. Når det gjelder effekten av difelikefalin ved samtidig bruk av andre legemidler antydde eksplorative subgruppeanalyser av primærendepunktet i KALM-studiene samlet at effekten av difelikefalin var sammenlignbar, men muligens noe større blant pasienter som brukte andre kløestillende legemidler ved baseline og noe mindre hos

pasienter som brukte gabapentinoider (uavhengig av indikasjon) ved baseline. Punktestimaten var imidlertid i favør av difelikefalin i de nevnte subgruppeanalysene (resultater vises i kap. 3.5.1).

Studiepopulasjonen skiller seg trolig noe fra aktuelle pasienter i Norge, men Legemiddelverket har ikke grunnlag til å fastslå hvordan og i hvilken grad disse forskjellene eventuelt påvirker overførbareheten av resultatene. Dette introduserer dermed en usikkerhet, primært knyttet til effektstørrelsen av difelikefalin hos «behandlingsresistente» pasienter i norsk klinisk praksis (beskrevet i kap. 1.4).

### 3.3 Intervensjon

Tabell 4 Beskrivelse av intervensjon i innsendt dokumentasjon og norsk klinisk praksis. Kilde: innsendt dokumentasjon og preparatomtale (10).

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Som beskrevet i preparatomtalen: 0,5 mikrogram/kg tørr kroppsvekt (dvs. målvekt etter dialyse) 3 ganger per uke (inntil 4 ganger per uke dersom en fjerde dialysebehandling utføres)	Som beskrevet i preparatomtalen: 0,5 mikrogram/kg tørr kroppsvekt (dvs. målvekt etter dialyse) 3 ganger per uke (inntil 4 ganger per uke dersom en fjerde dialysebehandling utføres)
Administrasjonsform	Intravenøs	Intavenøs
Behandlingsvarighet	12 uker dobbeltblindet placebokontrollert fase, deretter inntil 52 uker åpen fase  Median total behandlingsvarighet i KALM-studiene (dobbeltblindet fase + åpen fase) var 6,9 måneder (inkluderer data fra placeboarmen etter behandlingsbytte i åpen fase)	Behandling med difelikefalin antas å fortsette så lenge pasienten får hemodialyse, dersom det oppnås en effekt i løpet av de 12 første ukene av behandlingen og det ikke er noe som tilsier at underliggende årsak til kløen endres eller forsvinner.
Ko- eller premedisinering	Samtidig bruk andre legemidler tiltenkt å lindre kløe hos ca. 1/3 av pasientene.	Man vil trolig seponere annen systemisk behandling mot kløe (antihistaminer eller gabapentinoider) hos pasienter som skal tilbys difelikefalin.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

I KALM-studiene ble difelikefalin dosert i tråd med anbefalingene i preparatomtalen (Tabell 4). Kombinert i KALM-1 og 2 var det totalt 368 (86,4 %) som fullførte 12 uker med behandling. Av de 56 pasientene som avsluttet behandling tidligere, var bivirkninger den hyppigst oppgitte årsaken (n=27, 48,2 %). Samtidig bruk av stabile doser av andre kløestillende legemidler som pasientene hadde brukt i minst 14 dager ved screening var tillatt. Hyppighet av bruk og fordeling av slike legemidler er angitt i Tabell 3. Om lag 1/3 av

pasientene fikk samtidig behandling med legemidler tiltenkt å lindre kløe (slik som antihistaminer, kortikosteroider, gabapentin eller pregabalin).

### **3.3.1 Norsk klinisk praksis**

Det antas at difelikefalin vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen i norsk klinisk praksis, dersom metoden innføres (Tabell 4).

Dersom metoden innføres, kan det være aktuelt med kriterier for bruk. De medisinske fagekspertene vurderer anbefalingene fra UpToDate som rimelige. UpToDate anbefaler at difelikefalin tilbys hemodialysepasienter med moderat til alvorlig kløe som ikke responderer på annen behandling, og at behandlingen avsluttes dersom ingen bedring er observert etter 12 ukers behandling (8). Behandling med difelikefalin antas å fortsette så lenge pasienter får hemodialyse, dersom det oppnås en effekt i løpet av de 12 første ukene av behandlingen. Evaluering av effekt vil være en klinisk vurdering og avgjørelsen tas sammen av lege og pasient, og vil være vanskelig å standardisere. Ifølge medisinske fagekspertene vil tilnærmet alle pasienter med moderat eller alvorlige kløe behandles med enten antihistamin eller gabapentinoider. Man vil trolig seponere annen systemisk behandling mot kløe (antihistaminer eller gabapentinoider) hos pasienter som skal tilbys difelikefalin.

### **3.3.2 Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener intervensjonen i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis, men pasientene vil trolig bruke difelikefalin alene, og ikke i kombinasjon med andre kløestillende legemidler, og stå i behandling lengre enn studiepopulasjonen.

## **3.4 Komparator**

### **3.4.1 Innsendt klinisk dokumentasjon**

Placebo ble brukt som komparator i KALM-studiene. Samtidig bruk av stabile doser av andre kløestillende legemidler som pasientene hadde brukt i minst 14 dager ved screeningen, var tillatt. Hyppighet av bruk og fordeling av slike legemidler i studiene er angitt i Tabell 3.

### **3.4.2 Norsk klinisk praksis**

Behandling av kløe ved alvorlig nyresykdom i norsk klinisk praksis i dag, er beskrevet i kapittel 1.3.

### **3.4.3 Legemiddelverkets vurdering**

Det er noen ulikheter mellom studien og norsk klinisk praksis. I norsk klinisk praksis vil trolig difelikefalin tilbys pasienter som ikke har respondert på annen behandling, og hvor man i dag ikke har andre alternativer å tilby. Studien inkluderte imidlertid pasienter med både nydiagnostisert og tidligere behandlet kløe. Selv om det er mulig at difelikefalin til en viss grad vil fortrengte bruken av antihistaminer og gabapentinoider, er omfanget av dette usikkert. Studiene gir ikke svar på relativ effekt av difelikefalin sammenlignet med antihistaminer eller gabapentinoider, men dette er i liten grad en aktuell sammenligning for norsk klinisk praksis siden difelikefalin vil bli brukt *etter* disse behandlingene (gitt at difelikefalin benyttes som beskrevet i kapittel 1.4).

## 3.5 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og helsereelatert livskvalitet for difelikefalin sammenlignet med placebo er basert på resultater for ITT-populasjonene fra KALM-1 og KALM-2. Studiene er presentert i kapittel 2.

Primærendepunkt i begge studiene var andel pasienter med  $\geq 3$  poeng reduksjon fra baseline i WI-NRS ved 12 uker. Viktige sekundære endepunkter var andel pasienter med  $\geq 4$  poeng reduksjon fra baseline i WI-NRS, endring i Skindex-10 og endring 5-D Itch scale ved 12 uker.

### 3.5.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 21. mai 2019 i KALM-1 og 31. mars 2020 i KALM-2. Median total behandlingsvarighet var da var 6,9 måneder (dobbelblindet fase + åpen fase, inkludert data fra placeboarmen etter behandlingsbytte). Studiene er avsluttet, og utover perioden for datakutt for effekt følges pasientene kun med tanke på sikkerhet.

#### 3.5.1.1 $\geq 3$ poeng reduksjon i WI-NRS ved 12 uker

WI-NRS er et pasientrapportert verktøy med ett domene som måler kløeintensitet siste 24 timer. Skalaen går fra 0 til 10, og høyere skår indikerer større plager. Pasientene fylte ut spørreskjemaet daglig, og gjennomsnitt per uke ble benyttet i analysene.

Det var en signifikant høyere andel pasienter i difelikefalin-gruppen som oppnådde  $\geq 3$  poeng reduksjon i WI-NRS uke 12 sammenlignet med placebo-gruppen i både KALM-1 og KALM-2 (Tabell 5). I KALM-1 var andelen (least-squares [LS] mean) 51,0 % blant de som fikk difelikefalin og 27,6 % blant de som fikk placebo (odds ratio 2,72; 95 % KI 1,72-4,30;  $p < 0,001$ ) og i KALM-2 var andelen 54,0 % blant de som fikk difelikefalin og 42,2 % blant de som fikk placebo (odds ratio 1,61; 95 % KI 1,44-2,57;  $p = 0,02$ ). Ifølge firma var det en signifikant forskjell i favør difelikefalin fra uke 3 i KALM-1 og fra uke 2 i KALM-2 basert på odds ratioer (data ikke vist).

Tabell 5 Primære og viktige sekundære utfallsmål i KALM-1 og KALM-2 ved uke 12. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Table 2: Summary of primary and key secondary outcomes in KALM-1 and KALM-2 at week 12

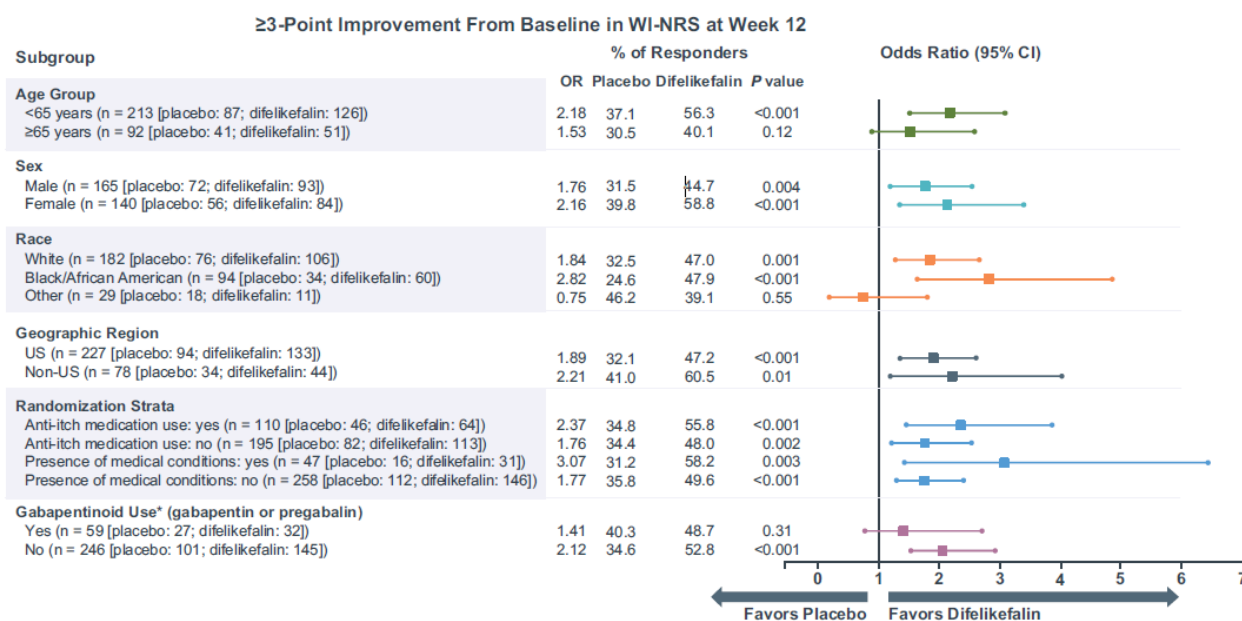
Endpoint by end of week 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
<b>Primary endpoint</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Patients with $\geq 3$ -point improvement (%)	51.0% ( $p < 0.001$ )	27.6%	54.0% ( $p = 0.02$ )	42.2%
<b>WI-NRS</b>				
Patients with $\geq 4$ -point improvement (%)	38.9% ( $p < 0.001$ )	18.0%	41.2% ( $p = 0.01$ )	28.4%
<b>Skindex-10</b>				
Change from baseline [total score]	-17.2 ( $p < 0.001$ )	-12.0	-16.6 ( $p = 0.171$ )	-14.8
<b>5-D Itch</b>				
Change from baseline [total score]	-5.0 ( $p < 0.001$ )	-3.7	-4.9 Not applicable <sup>1</sup>	-3.8

<sup>1</sup> Was not tested based on the hierarchical testing order.

WI-NRS, Worst Inching Intensity Numerical Rating Scale.

Figur 1 viser subgruppeanalyser av primærendepunkt samlet fra KALM-1 og KALM-2. Subgruppeanalysene var eksplorative, og ikke predefinert i studieprotokollen. De fleste punkttestimatene i subgruppeanalysene

var i favør av difelikefalin. Resultatene antydte imidlertid at effekten av difelikefalin ved samtidig bruk av andre kløestillende legemidler muligens kan være noe større blant pasienter som brukte andre kløestillende legemidler ved baseline, og muligens noe mindre blant pasienter som brukte gabapentinoider (uavhengig av indikasjon) ved baseline. Konfidensintervallene rundt punkttestimatene var imidlertid overlappende, og det tas forbehold om at dette var eksplorative analyser.



**Figure 6.** Subgroup analyses for ≥3-point Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) responses at week 12. \*Prior gabapentinoid use values include participants who used gabapentin or pregabalin for any condition, including itch. Differences between placebo and difelikefalin with respect to proportions were analyzed using a logistic regression model containing terms for the treatment group, baseline WI-NRS score, use of an anti-itch medication during the week before randomization, presence of specific medical conditions, and geographic region. Missing weekly WI-NRS scores were imputed by multiple imputation under a missing-at-random assumption. Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; WI-NRS, Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale.

*Figur 1 Subgruppeanalyser av primærendepunkt samlet fra KALM-1 og KALM-2. Kilde: innsendt dokumentasjon*

### 3.5.1.2 ≥4 poeng reduksjon i WI-NRS ved 12 uker

Det var en signifikant høyere andel pasienter i difelikefalin-gruppen som oppnådde ≥4 poeng reduksjon i WI-NRS uke 12 sammenlignet med placebo-gruppen i både KALM-1 og KALM-2 (Tabell 5). I KALM-1 var andelen (LS mean) 38,9 % blant de som fikk difelikefalin og 18,0 % blant de som fikk placebo (odds ratio 2,89; 95 % KI 1,75-4,76;  $p < 0,001$ ) og i KALM-2 var andelen 41,2 % blant de som fikk difelikefalin og 28,4 % blant de som fikk placebo (odds ratio 1,76; 95 % KI 1,04-2,98;  $p = 0,036$ ).

### 3.5.1.3 Endring fra baseline i Skindex-10 ved 12 uker

Skindex-10 er et pasientrapportert verktøy som måler kløeintensitet og kløerelatert livskvalitet den siste uken. Ifølge firmaet er verktøyet utviklet for pasienter med kronisk nyresvikt og kløe. Totalskår kan være mellom 0 og 60, og høyere skår indikerer større plager.

Gjennomsnittlig endring (reduksjon) i Skindex-10 skår ved 12 uker var signifikant større i difelikefalin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen i KALM-1, men det var ingen signifikant forskjell mellom



gruppene i KALM-2 (Tabell 5). I KALM-1 var gjennomsnittlig endring (LS mean) i Skindex-10 skår ved 12 uker -17,2 i difelikefalin-gruppen og -12,0 i placebo-gruppen ( $p < 0,001$ ). I KALM-2 var gjennomsnittlig endring (LS mean) -16,6 i difelikefalin-gruppen og -14,8 i placebo-gruppen ( $p = 0,171$ ).

#### **3.5.1.4 Endring fra baseline i 5-D Itch scale ved 12 uker**

5-D Itch scale er et pasientrapportert verktøy som måler kløeintensitet og kløerelatert livskvalitet de siste to ukene. Ifølge firmaet er verktøyet validert hos pasienter med kløe, inkludert pasienter på hemodialyse. Totalskår kan være mellom 5 og 25, og høyere skår indikerer større plager.

Gjennomsnittlig endring (reduksjon) i 5-D Itch scale ved 12 uker var signifikant større i difelikefalin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen i KALM-1 (Tabell 5). Forskjell mellom gruppene for dette utfallet i KALM-2 ble ikke evaluert statistisk grunnet testhierarkiet (ingen signifikant forskjell i Skindex-10). I KALM-1 var gjennomsnittlig endring (LS mean) i 5-D Itch scale ved 12 uker -5,0 i difelikefalin-gruppen og -3,7 i placebo-gruppen ( $p < 0,001$ ). I KALM-2 var gjennomsnittlig endring (LS mean) -4,9 i difelikefalin-gruppen og -3,8 i placebo-gruppen (nominal p-verdi hentet fra EPAR=0,002).

#### **3.5.1.5 Endring fra baseline i 5-D Itch Scale ved 52 uker (enarmet åpen fase)**

Langtidseffekten av difelikefalin ble evaluert i en enarmet åpen forlengelse av KALM-1 og 2 for pasienter som mottok minst 30 doser av studiebehandlingen ( $n = 712$ ). Her ble resultatene fra de to studiene analysert samlet. Etter fire uker var endring fra baseline i 5-D Itch Scale sammenlignbar hos pasienter som byttet fra placebo til difelikefalin og hos de som fikk difelikefalin fra start, og denne bedringen ble opprettholdt gjennom 52 uker. Det var imidlertid kun 189 pasienter som fullførte 52 uker med behandling i den åpne fasen. KALM-2 ble stoppet tidlig av sponsor (Breakthrough therapy Designation til FDA), og kun 5 pasienter fullførte 52 uker forlengelse. Data fra forlengelsen er derfor primært fra KALM-1.

#### **3.5.1.6 Legemiddelverkets vurdering**

Primært endepunkt,  $\geq 3$  poeng reduksjon i WI-NRS ved 12 uker, ble møtt i både KALM-1 og 2. Sekundære endepunkter ble møtt i KALM-1. I KALM-2 ble sekundære endepunkter relatert til WI-NRS møtt ( $\geq 4$  poeng reduksjon), men det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom difelikefalin og placebo i 5-D Itch Scale og Skindex-10. Basert på resultater for WI-NRS ved 12 uker, beskriver EMA effekten av difelikefalin, som moderat, men klinisk relevant. Effekten av difelikefalin utover 12 uker er usikker, men EMA beskriver den åpne forlengelse av KALM-1 og 2 som støttende.

EMA trekker frem noen usikkerhetsmomenter i sin vurderingsrapport (EPAR). De nevner at alle endepunktene var selvrapporterte, og inkluderte ingen objektive vurderinger. De trekker også frem at det var en høyere andel med manglende data for WI-NRS/tidlig diskontinuering i difelikefalin-armene i begge studiene. Manglende data ble håndtert med multippel imputering under antakelsen «missing-at-random» i analysene. Ulike sensitivitetsanalyser støttet resultatene fra primæranalysene i KALM-1, men dette var ikke gjennomgående for KALM-2. Siden årsakene for manglende data ikke var relatert til effekt og sikkerhet, konkluderte EMA med at dette ikke medfører bekymring rundt sikkerheten eller mangel på effekt.

Selv om skåringsverktøyene som ble brukt for å evaluere effekten av difelikefalin på kløe i KALM-studiene ikke brukes hos den relevante pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, er det ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert vanskelig å finne bedre måter å måle denne effekten på og utfallsmålene anses som klinisk relevante. De trekker imidlertid frem at det er en svakhet at alle

utfallsmålene i studiene er subjektive og at oppfølgingstiden på 12 uker er kort. Dersom difelikefalin innføres vil det være aktuelt å behandle pasientene så lenge de får dialyse.

Ifølge EMA er både pasienter med ubehandlet og tidligere behandlet kløe i målpopulasjonen for difelikefalin. Studiepopulasjonen i KALM-studiene var en blanding av pasienter med ubehandlet og tidligere behandlet kløe, og om lag en tredel av pasientene gikk på andre kløestillende legemidler ved baseline og under studien. Aktuelle pasienter i Norge vil, ifølge medisinske fagekspert, trolig bestå av pasienter med kløe som ikke responderer på annen behandling, og de vil trolig avslutte annen systemisk behandling ved behandling med difelikefalin.

Varigheten av dobbeltblindet fase i KALM-1 og 2 var relativt kort (12 uker). Dokumentasjon av effekten av difelikefalin utover denne fasen er basert på data fra åpne, ikke-kontrollerte forlengelser av KALM-studiene. I denne fasen ble ikke primærendepunktet målt, og fasen ble stoppet tidlig i KALM-2 (ikke relatert til effekt eller sikkerhet). Man vet derfor foreløpig lite om langtidseffekten av difelikefalin.

### 3.5.2 Bivirkninger

#### 3.5.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Den totale sikkerhetspopulasjonen bestod av 1879 pasienter som hadde fått minst én dose med difelikefalin, av disse var 1306 pasienter relevante for denne metodevurderingen. Dette var pasienter på hemodialyse med kronisk nyresykdom som fikk inntil 12 måneder behandling med 0,5 mikrogram/kg difelikefalin i placebokontrollerte og ukontrollerte kliniske fase 3-studier (difelikefalin exposure safety population). Den primære sikkerhetspopulasjonen (primary safety set, n=848) bestod av deltakerne i de to placebokontrollerte studiene, disse hadde kun 12 ukers varighet.

Kombinert i KALM-1 og KALM-2 var det totalt 56 (13,1 %) pasienter som avsluttet behandling med difelikefalin før det var gått 12 uker. De hyppigste årsakene til at behandlingen ble avsluttet var bivirkninger (48,2 %) og trukket samtykke (23,2 %).

Tabell 6 viser en oversikt over forekomsten av bivirkninger i den primære sikkerhetspopulasjonen.

Tabell 6 Oversikt over bivirkninger i den primære sikkerhetspopulasjonen. Kilde: innsendt dokumentasjon

	Difelikefalin (n=424)	Placebo (n=424)
Bivirkninger som krevde behandling	71,2 %	65,3 %
Ikke fatale, alvorlige bivirkninger som krevde behandling	25,2 %	22,6 %
Bivirkninger av spesiell interesse*	17,7 %	13,0 %
Bivirkninger som krevde behandling med antatt årsakssammenheng til studiemedisinene	6,4 %	8,0 %
Dødsfall	0,7 %	1,2 %

\*Gitt de farmakologiske egenskapene til difelikefalin (kappa opioid antagonist). Bivirkninger av spesiell interesse inkluderte fall, gangforstyrrelser, endringer i mental status, svimmelhet, somnolens, anfall, synkope, uvanlig følelse/fornemmelse, humørsvingninger, takykardi og hjertebank.

### Bivirkninger som krevde behandling

Rundt en tredel av pasientene i den primære sikkerhetspopulasjonen rapporterte minst én bivirkning (71,2 % for difelikefalin og 65,3 % for placebo). De vanligste bivirkningene ( $\geq 15$  %) var gastrointestinale sykdommer (25,9 % for difelikefalin og 19,1 % for placebo), infeksjoner (21,7 % og 21,5 %) og nevrologiske sykdommer (20,3 % og 14,2 %). Tabell 7 viser bivirkninger som oppsto hos minst 2 % av de som ble randomisert til difelikefalin og minst 1 % hyppigere enn hos de som fikk placebo i den primære sikkerhetspopulasjonen.

Tabell 7 Bivirkninger som krevde behandling som oppsto hos  $\geq 2$  % hos de som fikk difelikefalin med  $>1$  % høyere forekomst enn hos placebogruppen i den primære sikkerhetspopulasjonen. Kilde: innsendt dokumentasjon

#### Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Occurring in $\geq 2\%$ of Difelikefalin Subjects and With $\geq 1$ Percentage Point Higher Incidence Than Placebo by Preferred Term - Primary Safety Pool (Population: Safety)

Preferred Term	CLIN3102 DB		CLIN3103 DB		Pooled	
	Placebo (N = 188) n (%)	CR845 0.5 mcg/kg (N = 189) n (%)	Placebo (N = 236) n (%)	CR845 0.5 mcg/kg (N = 235) n (%)	Placebo (N = 424) n (%)	CR845 0.5 mcg/kg (N = 424) n (%)
Subjects with any event	130 (69.1%)	142 (75.1%)	147 (62.3%)	160 (68.1%)	277 (65.3%)	302 (71.2%)
Diarrhoea	11 (5.9%)	19 (10.1%)	13 (5.5%)	19 (8.1%)	24 (5.7%)	38 (9.0%)
Dizziness	3 (1.6%)	13 (6.9%)	13 (5.5%)	16 (6.8%)	16 (3.8%)	29 (6.8%)
Nausea	9 (4.8%)	8 (4.2%)	10 (4.2%)	20 (8.5%)	19 (4.5%)	28 (6.6%)
Hyperkalaemia	9 (4.8%)	11 (5.8%)	6 (2.5%)	9 (3.8%)	15 (3.5%)	20 (4.7%)
Headache	4 (2.1%)	9 (4.8%)	7 (3.0%)	10 (4.3%)	11 (2.6%)	19 (4.5%)
Somnolence	5 (2.7%)	6 (3.2%)	5 (2.1%)	12 (5.1%)	10 (2.4%)	18 (4.2%)
Back pain	1 (0.5%)	7 (3.7%)	3 (1.3%)	4 (1.7%)	4 (0.9%)	11 (2.6%)

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. The table is sorted by descending subject incidence in the Pooled CR845 0.5 mcg/kg column for preferred term. A subject is counted only once for each preferred term if he/she had multiple events of the same preferred term.

DB = Double-blind Phase; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

### Bivirkninger med antatt årsakssammenheng til studielegemidlet som krevde behandling

I de placebokontrollerte og ukontrollerte fase 3-studiene (n=1306) rapporterte 6,6 % av pasientene bivirkninger som krevde behandling og som ble vurdert å ha en årsakssammenheng til studiemedisinen. De vanligste var somnolens (1,1 %), svimmelhet (0,9 %), parestesi (inkludert hypoestesi, oral parestesi og oral hypoestesi) (1,1 %), hodepine (0,6 %), kvalme (0,7 %), oppkast (0,7 %), diaré (0,2 %) og endringer i mental status (inkludert forvirringstilstand) (0,3 %). De fleste av disse bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad, førte ikke til skadelige konsekvenser og ble borte under pågående

behandling. Ingen av hendelsene var alvorlige, og forekomsten av hendelser som førte til seponering av behandlingen, var  $\leq 0,5$  % for alle bivirkningene oppført over.

Bivirkningene som ble observert i de placebokontrollerte og ukontrollerte kliniske fase 3-studiene hos pasienter behandlet med difelikefalin (n=1306) er angitt i Tabell 8 etter MedDRAs organklassesystem, foretrukket term og frekvens. Frekvensen er klassifisert som vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

Tabell 8 Bivirkninger tilskrevet behandling med difelikefalin hos hemodialysepasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon.

MedDRA – organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser		Endringer i mental status <sup>1</sup>
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, parestesi <sup>2</sup>	Svimmelhet; hodepine
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast; kvalme; diaré

<sup>1</sup> Endringer i mental status inkluderte MedDRA-foretrukne termer for forvirringstilstand og endringer i mental status.

<sup>2</sup> Parestesi inkluderte foretrukne MedDRA-termer for parestesi, hypoestesi, oral parestesi og oral hypoestesi.

### Bivirkninger av spesiell interesse

På bakgrunn av de farmakologiske effektene av kappa-opioidreseptoragonister, ble utvalgte bivirkninger evaluert. Dette inkluderte fall, gangforstyrrelser, endringer i mental status, svimmelhet, somnolens, anfall, synkope, uvanlig følelse/fornemmelse, humørsvingninger, takykardi og hjertebank. Samlet sett ble disse rapportert hyppigere blant de som fikk difelikefalin (17,7 %) enn de som fikk placebo (13,0 %). Det henvises til pkt. 4.8 i preparatomtalen for nærmere beskrivelse av utvalgte bivirkninger (somnolens, svimmelhet og endringer i mental status) (10).

### Ikke-fatale alvorlige bivirkninger som krevde behandling

I den primære sikkerhetspopulasjonen ble minst én ikke-fatal alvorlig bivirkning rapportert hos 25,2 % av de som ble randomisert til difelikefalin og 22,6 % av de som ble randomisert til placebo. De vanligste ikke-fatale bivirkningene som forekom hos 4 % eller flere var infeksjoner (8,3 % for difelikefalin og 7,1 % for placebo), hjertelidelser (4,5 % og 3,8 %), respiratoriske-, thorax-, og mediastiumrelaterte lidelser (4,5 % og 3,8 %). De vanligste ikke-fatale alvorlige bivirkningene som forekom hos 1 % eller flere var brystmerter (1,9 % for difelikefalin og 0,9 % for placebo), hyperkalemi (1,9 % og 1,9 %), pneumoni (1,4 % og 1,7 %), sepsis (1,2 % og 1,7 %), endring i mental status (1,2 % og 0,5 %) og kronisk obstruktiv lungesykdom (1,2 % og 0,5 %).

### Hjertesvikt og atrieflimmer

Beskrivelse hentet fra preparatomtale pkt. 4.4: I de pivotale kliniske studiene ble det observert en liten numerisk ubalanse i hjertesvikt og atrieflimmer hos pasienter behandlet med difelikefalin sammenlignet med placebo, spesielt hos pasienter med en sykehistorie med atrieflimmer som avsluttet eller ikke fikk behandling mot atrieflimmer. Det ble ikke etablert noen årsakssammenheng (10).

### **Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Beskrivelse hentet fra preparatomtale pkt. 4.7: Difelikefalin har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Somnolens og/eller svimmelhet er rapportert hos pasienter som får difelikefalin (se preparatomtale pkt. 4.8). Pasienter bør advares mot å kjøre bil eller bruke farlige maskiner inntil effekten av difelikefalin på pasientens evne til å kjøre bil eller betjene maskiner er kjent. Somnolens oppsto i løpet av de første 3 ukene av behandlingen og hadde en tendens til å avta ved fortsatt dosering. Svimmelhet oppsto i løpet av de første 9 ukene av behandlingen og var generelt forbigående (10).

### **Legemiddelverkets vurdering**

Totalt sett var forekomsten av bivirkninger i studiene høy uavhengig av tildelt behandling, men dette er ifølge EMA forventet gitt en relativt komorbid pasientpopulasjon. De vanligste bivirkningene som kunne tilskrives behandling med difelikefalin var somnolens (1,1 %), svimmelhet (0,9 %), parestesi (inkludert hypoestesi, oral parestesi og oral hypoestesi) (1,1 %), hodepine (0,6 %), kvalme (0,7 %), oppkast (0,7 %), diaré (0,2 %) og endringer i mental status (inkludert forvirringstilstand) (0,3 %). De fleste av disse bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad, førte ikke til skadelige konsekvenser og ble borte under pågående behandling. Forekomsten av hendelser som førte til seponering av behandlingen, var  $\leq 0,5$  % for alle bivirkningene oppført over. På bakgrunn av tilgjengelige data anser EMA sikkerhetsprofilen til difelikefalin som gunstig, selv om man ser en ubalanse i bivirkninger relatert til hjertelidelser i disfavør av difelikefalin. Mangel på kontrollgruppe utover 12 uker medfører usikkerhet relatert til sikkerheten av difelikefalin i et langtidsperspektiv.

## **4 Budsjett**

### **4.1 Introduksjon**

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

### **4.2 Aktuelle pasienter for behandling med difelikefalin ved moderat til alvorlig kløe og kronisk nyresvikt i Norge**

#### **4.2.1 Antall pasienter på hemodialyse i Norge**

Vifor Pharma Nordiska AB har hentet antall pasienter som fikk hemodialyse på klinikk fra Norsk Nyreregisters rapport fra 2020. Dette var 1311 pasienter. Siden antall pasienter på hemodialyse har økt de siste årene, har de lagt til grunn en økning 28 pasienter per år basert på tall fra Norsk Nyreregister i

perioden 2015-2020. Vifor Pharma Nordiska AB anslår at 1507 pasienter vil være på hemodialyse i Norge i 2027.

Ifølge Norsk Nyreregisters rapport fra 2021 var det totalt 1353 pasienter som fikk hemodialyse på klinikk i Norge ved utgangen av 2021 (13). Legemiddelverket har ikke tall på hvor mange av disse pasientene som er voksne, og derfor kan omfattes av indikasjonordlyden til difelikefalin. De fleste barn med nyresvikt mottar transplantasjon, og i perioden 2012-2017 var det rundt ni nyretransplantasjoner hos barn (<18 år) per år i Norge (14;15). Det antas dermed at pasienter <18 år utgjør en svært liten andel av det totale antallet på hemodialyse. Fratrukk av disse er minimale og hensyntas derfor ikke i budsjettberegningene.

Legemiddelverket legger i sine beregninger til grunn samme årlige økning som Vifor Pharma Nordiska AB, men tar utgangspunkt 1353 pasienter i 2021. Dette vil tilsi om lag 1549 pasienter på hemodialyse i 2027.

#### **4.2.2 Antall pasienter på hemodialyse med moderat til alvorlig kløe i Norge**

Antall pasienter med moderat til alvorlig kløe og kronisk nyresykdom blant de som får hemodialyse i Norge er svært usikkert da dette ikke registreres systematisk hos pasientene. I DOPPS-studien, som ifølge UpToDate er den største undersøkelsen på feltet, var prevalensen av moderat og alvorlig/ekstrem kløe 37 % (i perioden 2012-2015) (8;16).

Vifor Pharma Nordiska AB anslår at 1 av 6 (17 %) av alle hemodialysepasientene i Norge har moderat til alvorlig kløe, og at 15 % av disse er aktuelle for behandling med difelikefalin. Estimater for andel aktuelle pasienter er ifølge firmaet basert på svenske salgstall, hvor legemiddelet har vært på markedet siden oktober 2022, og tall som den finske metodevurderingsmyndigheten (Fimea) har lagt til grunn i sin metodevurdering av difelikefalin (17).

Fimea anslår i sin metodevurdering at 20 % av hemodialysepasientene i Finland har moderat til alvorlig kløe og at alle disse er aktuelle for behandling med difelikefalin (17).

Basert på tall fra DOPPS-studien og klinisk erfaring anslår medisinske fageksperter at rundt 1 av 5 (20 %) av alle pasienter i Norge som får hemodialyse opplever moderat til alvorlig kløe. De anslår videre at om lag halvparten av disse ikke oppnår tilstrekkelig effekt av dagens behandlingsoalternativer og kan være aktuelle for behandling med difelikefalin (dersom plasseringen av legemiddelet blir som beskrevet i kapittel 1.4).

Legemiddelverket legger i sine beregninger til grunn anslagene fra medisinske fageksperter, som er en mellomting mellom anslagene til Vifor Pharma Nordiska AB og Fimea. Dette vil tilsi at antallet hemodialysepasienter med moderat til alvorlig kløe i Norge vil være rundt 310 i 2027, og at om lag 155 pasienter vil være aktuelle for behandling med difelikefalin.

Iht. godkjent indikasjon skal difelikefalin begrenses til bruk ved hemodialyse på klinikk. Pasienter med moderat til alvorlig kløe som får hjemmedialyse eller peritonealdialyse er dermed ikke en del av pasientgrunnet.

Pasientantallet er svært usikkert, og vil også avhenge av eventuelle kriterier for hvilke pasienter som får difelikefalin i klinisk praksis. Selv om pasienter som oppnår ønsket effekt antakeligvis vil stå i behandling så lenge de får hemodialyse, antas det at de som ikke har effekt avslutter behandlingen etter en tid. I

KALM-1 og 2 oppnådde om lag halvparten av pasientene (hhv. 51 % og 54 %) en klinisk viktig reduksjon i kløeintensitet (målt med WI-NRS) ved 12 uker. Det finnes per i dag ingen definisjon av moderat til alvorlig kløe, og klassifisering av kløeplagene (moderat til alvorlig) vil ifølge medisinske fagekspert Legemiddelverket har konsultert være en skjønsmessig vurdering basert på pasientens rapporterte plager. Fagekspertene antyder at en eventuell innføring av et legemiddel med indikasjon for kløe hos pasienter med kronisk nyresvikt, muligens kan medføre økt bevissthet rundt dette symptomet og dermed flere aktuelle pasienter.

### 4.3 Legemiddelkostnader per pasient

Vifor Pharma Nordiska AB har oppgitt en månedskostnad på 5 856 kr (maks AUP inkl. mva.). Denne kostnaden tilsvarer 12 doser (3 per uke i 4 uker) for en pasient som veier 95-104 kg, og et injeksjonsvolum på 1 ml per gang. Tabell 9 oppsummerer kostnadene basert på maksimal AUP med mva. Årlig kostnad per pasient blir da NOK 70 272.

Tabell 9 Legemiddelkostnader per pasient for Kapruvia. Maksimal AUP inkl. mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dosering	Pris per pakning	Kostnad per dose	Kostnad per måned	Kostnad per år
<b>Kapruvia (difelikefalin) 50 mikrog/ml</b>	Hetteglass 12x1 ml	0,5 µg/kg tørr kroppsvekt (dvs. målvekt etter dialyse)	5 856	488	5 856	70 272

### 4.4 Budsjettkonsekvenser

Vifor Pharma Nordiska AB antar at behandling med Kapruvia ikke vil medføre andre kostnader enn legemiddelkostnader, da dette gis i forbindelse med dialysebehandlingen. I budsjettberegningene har de benyttet årlig behandlingskostnad beregnet ut ifra median eksponeringsvarighet fra KALM-studiene, 6,9 måneder. De har ikke tatt høyde for at en eventuell innføring av Kapruvia vil endre bruken av legemidlene som brukes til behandling av kløe hos disse pasientene i dag.

Legemiddelverket er enig i antakelsen om at Kapruvia i liten grad vil medføre andre kostnader enn legemiddelkostnader, og har heller ikke i budsjettberegningene tatt høyde for at en eventuell innføring av Kapruvia vil endre bruken av legemidler som brukes i klinisk praksis i dag. Imidlertid antar Legemiddelverket at bruken av antihistaminer eller gabapentinoider trolig vil reduseres, men kostnadene forbundet med disse legemidlene er lave og antas ikke å påvirke budsjettet i nevneverdig grad.

Legemiddelverket vurderer at Vifor Pharma Nordiska ABs anslag for behandlingsvarighet kan være underestimert siden KALM-2 ble stoppet tidligere enn planlagt av sponsor (Breakthrough therapy Designation til FDA). Legemiddelverket har benyttet behandlingskostnader for 12 måneders behandling i beregningene. Dette tar høyde for at noen pasienter avslutter behandlingen og at nye pasienter kommer til, i løpet av et budsjettår.

Tabell 10 Antall aktuelle pasienter og budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Kapruvia til behandling av moderat til alvorlig kløe hos voksne med kronisk nyresykdom som får hemodialyse (NOK, maksimal AUP inkl. mva).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aktuelle pasienter	144	147	150	152	155
Kostnader hvis Kapruvia innføres	10 119 168	10 329 984	10 540 800	10 681 344	10 892 160
Kostnader hvis Kapruvia <i>ikke</i> innføres	0	0	0	0	0

Basert på data og antakelser anslår Legemiddelverket at en evt. innføring av Kapruvia vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 11 millioner NOK (maks. AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret (Tabell 10). Budsjettberegningene er forenklete og usikre, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingene.

Foruten at pasienter evt. avslutter behandling grunnet manglende effekt, er faktorer som ytterligere kan **redusere** budsjettkonsekvensene av en evt. innføring av Kapruvia:

- Færre pasienter:
  - Prevalensen av moderat til alvorlig kløe er svært usikker.
  - Eventuelle vilkår ved innføring av metoden vil påvirke antallet aktuelle pasienter.

Faktorer som kan **øke** budsjettkonsekvensene av en evt. innføring av Kapruvia:

- Flere pasienter:
  - Prevalensen av moderat til alvorlig kløe er svært usikker.
  - Innføring av legemiddel med indikasjon for kløe kan medføre økt bevissthet rundt dette symptomet og dermed flere aktuelle pasienter.

Statens legemiddelverk, 13-09-2023

Anette Grøvan  
Enhetsleder

Line Holtet Evensen  
Saksutreder



## Referanser

1. Bestillerforum for nye metoder. ID2021\_0148. Difelikefalin (Kapruvia). Behandling av kløe (pruritus) ved alvorlig nyresykdom[lest]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/difelikefalin-kapruvia>
2. NCT03422653. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (KALM-1)[oppdatert 26.04.2022; lest 16.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422653?term=difelikefalin&draw=3&rank=14>
3. NCT03636269. CR845-CLIN3103: A Global Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (KALM-2)[oppdatert 26.04.2022; lest 16.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03636269>
4. Nordal EJ, Os I. Uremisk kløe – patogenese og behandling. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke 2007;127(9):1201-3.
5. Waldum-Grevbo B. kronisk nyresykdom i Store medisinske leksikon på snl.no[oppdatert 06.05.2022; lest 12.06.2023]. Tilgjengelig fra: [https://sml.snl.no/kronisk\\_nyresykdom](https://sml.snl.no/kronisk_nyresykdom)
6. Løge I. Kronisk nyresykdom i Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) på legehandboka.no[oppdatert 11.05.2023; lest 15.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nyrer-og-urinveier/tilstander-og-sykdommer/nyresykdommer/nyresykdom-kronisk#terapi-dialyse>
7. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Kapruvia[lest 15.06.2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kapruvia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kapruvia-epar-public-assessment-report_en.pdf)
8. Kobrin SM. Uremic pruritus: UpToDate [oppdatert 03.01.2023; lest 22.05.2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.uptodate.com/contents/uremic-pruritus?search=uremic%20pruritus&source=search\\_result&selectedTitle=1~16&usage\\_type=defaul&display\\_rank=1#H176099932](https://www.uptodate.com/contents/uremic-pruritus?search=uremic%20pruritus&source=search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=defaul&display_rank=1#H176099932)
9. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). SPC (preparatomtale) Atarax[lest 15.06.2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-03491.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-03491.pdf)
10. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). SPC (preparatomtale) Kapruvia[lest 15.06.2023]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kapruvia-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kapruvia-epar-product-information_no.pdf)
11. Folkehelseinstituttet (FHI). Gratis tilgang til kliniske oppslagsverk[oppdatert 19.08.2021; lest 21.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/helsebiblioteket/gratis-tilgang-til-kliniske-oppslagsverk/>
12. Fotheringham J, Smith MT, Froissart M, Kronenberg F, Stenvinkel P, Floege J, et al. Hospitalization and mortality following non-attendance for hemodialysis according to dialysis day of the week: a European cohort study. BMC Nephrol 2020;21(1):218. DOI: 10.1186/s12882-020-01874-x

13. Norsk Nyremedisinsk Forening. The Norwegian Renal Registry (Norsk Nyreregister). Annual Report 2021[lest 02.06.2023]. Tilgjengelig fra:  
[https://www.nephro.no/nnr/AARSRAPPORT\\_NNR\\_2021.pdf](https://www.nephro.no/nnr/AARSRAPPORT_NNR_2021.pdf)
14. Landsforeningen for Nyrepasienter og Transplanterte (LNT). Å være foresatt[lest 12.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.lnt.no/jeg-er/foresatt>
15. Horneland R, Hagness M, Guvåg S, Bjerre A. Nyretransplantasjon hos barn[opdatert 13.07.2017; lest 12.06.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.kirurg.no/fagstoff/nyretransplantasjon-hos-barn/>
16. 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 : CJASN 2017;12(12):2000-7. DOI: 10.2215/cjn.03280317
17. Grönholm E, Ruotsalainen J, Lamminsalo M. Difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease associated pruritus in patients on haemodialysis. Finnish Medicines Agency Fimea; 2022. Tilgjengelig fra:  
<https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/145699/Difelikefaliini%20krooniseen%20munuais%20sairauteen%20liittyv%c3%a4n%20kutinan%20hoidossa%20hemodialyysiss%c3%a4%20olevilla%20potilailla.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

## Vedlegg 1

### Studier oppgitt av firma

Phase	Trial name	Patients (N)	Study objective	Source
2	CLIN2005 (NCT02229929)	89	Dose-finding, safety/efficacy over 2-week treatment period	(1)
2	CLIN2101 (NCT02858726)	174	Dose-finding, safety/efficacy over 8-week treatment period	(2;3)
3	CLIN3101 (NCT03281538)	288	Long-term safety over 52 weeks (US)	(4)
3	KALM-1 (CLIN-3102, NCT03422653)	378	Safety and efficacy over 12-week treatment period (US)	(5;6)
			Long-term safety and efficacy over 52 weeks	(5)
3	KALM-2 (CLIN-3103, NCT03636269)	474	Safety and efficacy over 12-week treatment period (global)	(7;8)
			Long-term safety and efficacy over 52 weeks	(7)
3	CLIN3105 (NCT03998163)	222	Safety and efficacy over 12-week treatment period (US and EU)	(9)

#### Referanser vedlegg 1:

1. ClinicalTrials.gov. Safety and Pharmacokinetics of IV CR845 in Hemodialysis Patients, and Its Efficacy in Patients With Uremic Pruritus[lest 2022-02-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02229929>
2. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus[lest 2022-02-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858726>
3. Fishbane S, Mathur V, Germain MJ, Shirazian S, Bhaduri S, Munera C, et al. Randomized controlled trial of difelikefalin for chronic pruritus in hemodialysis patients. *Kidney international reports* 2020;5(5):600-10.
4. ClinicalTrials.gov. Extension Study to Evaluate IV CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus[lest 2022-02-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03281538>
5. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (KALM-1)[lest 2022-02-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422653>

6. 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.
7. ClinicalTrials.gov. CR845-CLIN3103: A Global Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus (KALM-2)[lest 2022-02-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03636269>
8. Wooldridge TDea. Efficacy and Safety of Difelikefalin for Moderate-to-Severe CKD–Associated Pruritus: A Global Phase 3 Study in Hemodialysis Patients (KALM-2). FR-OR242020.
9. ClinicalTrials.gov. CR845-CLIN3105: A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus[lest 2022-02-18]. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03998163>