

Difelikefaliini krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan hoidossa hemodialyysissä olevilla potilailla

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
14/2022

Difelikefaliini krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan hoidossa hemodialyysissä olevilla potilailla

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 14/2022

Julkaisuajankohta joulukuu/2022
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2022

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-44-9
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Essi Grönholm

Proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jani Ruotsalainen

MSc, BSc
Tutkija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Marko Lamminsalo

FaT, FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Niina Koivuvuuta

Dosentti, sisätautien ja nefrologian
erikoislääkäri
Arviointiyllilääkäri
VSSH
Suomen nefrologiyhdistyksen
puheenjohtaja

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi klinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenteet	8
1 Arvioinnin tavoite.....	9
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	10
2.1 Krooniseen munuaissairauteen liittyvä kutina hemodialyysipotilailla.....	10
2.2 Hoitovaihtoehdot krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan hoidossa hemodialyysipotilailla	10
2.3 Difelikefaliini	11
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	11
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	12
3.1 Difelikefaliinin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	12
3.1.1 KALM-1- ja KALM-2-tutkimus.....	13
3.2 Difelikefaliinihoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	15
3.2.1 Kutinan itsearviointi WI-NRS-asteikolla	16
3.2.2 Kutinaan liittyvä elämänlaatu	18
3.2.3 KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten avoin jatkotutkimus	18
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	19
3.4 Turvallisuus.....	19
3.4.1 Yleisimmät haattatapahtumat	20
3.4.2 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haattatapahtumat	21
3.4.3 Vakavat haattatapahtumat	21
3.4.4 Hoitoon liittyvät haattatapahtumat	21
3.4.5 Hoidon lopettamiseen johtaneet haattatapahtumat	22
3.4.6 Kuolemaan johtaneet haattatapahtumat.....	22
3.5 Meneillään olevat tutkimukset	22
3.6 Pohdinta.....	22
4 Kustannusvaikuttavuus.....	24
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	24
4.1.1 Vertailuhoito.....	25
4.1.2 Mallin rakenne	25
4.1.3 Mallissa huomioitua haattatapahtumat	26
4.1.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	26
4.1.5 Hoidon kesto.....	27
4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	27
4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	28
4.2.1 Perusanalyysin tulokset	28
4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	30

4.3	Pohdinta.....	30
5	Kustannukset ja budjettivaikutus	32
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	32
5.2	Potilasmääräarvio	32
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset.....	33
5.4	Budjettivaikutukset	34
5.4.1	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	34
5.4.2	Fimean skenaarioanalyysi.....	35
5.5	Pohdinta.....	35
6	Johtopäätökset	36
	Lähteet	37
	Liitteet	39

Tiivistelmä

Grönholm E, Ruotsalainen J, Lamminsalo M. Difelikefaliini krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan hoidossa hemodialyysissä olevilla potilailla. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 14/2022. 53 s. ISBN 978-952-7299-44-9.

Avainsanat: Difelikefaliini, krooninen munuaissairaus, kutina, hemodialyysi

Tämä arviointi käsittelee difelikefaliinia krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan (chronic kidney disease associated pruritus, CKD-aP) hoidossa hemodialyysissä olevilla potilailla. Tällä hetkellä EU:n alueella ei ole käytössä erityisesti CKD-aP:n hoitoon hyväksyttyä lääkehoitoa. Difelikefaliinin vaikutuksia tässä käyttöaiheessa on tutkittu pääosin kahdessa faasin III satunnaistetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (KALM-1 ja KALM-2). Tutkimuksissa difelikefaliinin vaikuttavuutta mitattiin niiden potilaiden osuutena, joiden itse arvioima kutina parani vähintään kolmen pisteen verran WI-NRS-asteikolla (Worst Itching-Numerical Rating Scale). Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat muun muassa muutokset kutinaan liittyvissä elämänlaatua mittaavissa 5-D Itch ja Skindex-10-asteikoissa.

Kahden tutkimuksen tulokset yhdistävässä analyysissä 51,1 % difelikefaliinia saaneista potilaista ja 35,2 % lumehoitoa saaneista potilaista raportoi kutinansa vähentyneen lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan vähintään kolmen pisteen verran WI-NRS-asteikolla. Myös toissijaisten, kutinaan liittyvää elämänlaatua mittaavien tulosmuuttujien osalta havaittiin difelikefaliinin suotuisa vaikutus.

Suurella osalla KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksiin osallistuneista potilaista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Vakavista haittatapahtumista rintakipua esiintyi useammin difelikefaliinihaarassa. Muita vakavia haittatapahtumia (hyperkaleemiaa, keuhkokuumetta ja sepsistä) esiintyi yhtä usein tai useammin lumehoitohaarassa. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin difelikefaliinihaarassa hieman enemmän kuin lumehoitohaarassa.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella difelikefaliinin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vertailuhoitoon verrattuna on noin 43 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan tulos on oikeaa suuruusluokkaa. Epävarmuutta liittyy jonkin verran mallin oletuksiin kutinan vaikeusasteesta ja difelikefaliinihoidon kestosta sekä haittatapahtumien puuttumiseen mallista.

Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta perustuu kustannusvaikuttavuusmalliin, ja sen mukaan potilaskohtaiset kustannukset difelikefaliinihoidolle ovat noin 51 600 € ensimmäisenä vuonna ja 37 700–17 500 € seuraavina vuosina. Myyntiluvan haltijan esittämällä potilasmäärällä (382 potilasta ensimmäisenä vuonna ja 74 potilaalla seuraavina vuosina vuosittain) difelikefaliinin budjettivaikutus on vuosittain noin kaksi miljoonaa euroa, kun oletetaan, että difelikefaliini korvaa vertailuhoidon täysin. Fimean arviointiryhmän mukaan budjettivaikutusten arvioinnin epävarmuudet liittyvät potilasmääräarvioon sekä kustannusvaikuttavuusmallin oletuksiin.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Grönholm E, Ruotsalainen J, Lamminsalo M. Difelikefalin i behandlingen av klåda i anslutning till kronisk njursjukdom för patienter i hemodialys. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 14/2022. 53 s. ISBN 978-952-7299-44-9.

Nyckelord: difelikefalin, kronisk njursjukdom, klåda, hemodialys

Denna utvärdering gäller difelikefalin i behandlingen av klåda (CKD-aP) i anslutning till kronisk njursjukdom för patienter i hemodialys. För närvarande finns det ingen godkänd läkemedels-behandling särskilt för CKD-aP inom EU-området. Effekterna av difelikefalin i denna indikation har i huvudsak studerats i två randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier i fas III (KALM-1 och KALM-2). I studierna mättes effekten av difelikefalin i andelen patienter som själva bedömde att klådan minskade med minst tre poäng på WI-NRS-skalan. Sekundära resultatvariabler var bland annat förändringarna på 5-D Itch- och Skindex-10-skalorna som mäter hur minskad klåda förbättrar livskvaliteten.

I en analys som kombinerar resultatet av två studier rapporterade 51,1 procent av de patienter som fått difelikefalin och 35,2 procent av de patienter som fått placebobehandling att klådan under en uppföljning på tolv veckor hade minskat från utgångsläget med minst tre poäng på WI-NRS-skalan. Även i fråga om de sekundära resultatvariablerna som mäter livskvaliteten i anslutning till klådan observerades att difelikefalin haft en gynnsam inverkan.

Hos majoriteten av de patienter som deltog i KALM-1- och KALM-2-studierna observerades minst en incident. Av de allvarliga incidenterna förekom bröstsmärta oftare i difelikefalingrenen. Andra allvarliga incidenter (hyperkalemi, pneumoni och sepsis) förekom lika ofta eller oftare i placebo-behandlingsgrenen. I difelikefalingrenen observerades något fler incidenter förknippade med behandlingen än i placebobehandlingsgrenen.

I försäljningstillståndsinnehavarens kostnadseffektivitetsanalys var den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för difelikefalin ca 43 000 €/QALY jämfört med jämförelsebehandlingen. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är resultatet av rätt storleksklass. Det finns en del osäkerhet vad gäller modellens antaganden om klådans svårighetsgrad och difelikefalinbehandlingens längd och därtill innehåller modellen inga incidenter.

Försäljningstillståndsinnehavarens uppskattning av budgeteffekten bygger på kostnadseffektivitetsanalysen och enligt den uppgår kostnaderna för difelikefalinbehandling per patient till cirka 51 600 euro under det första året och till 37 700–17 500 euro under de följande åren. Med det patientantal som innehavaren av försäljningstillstånd presenterar (382 patienter under det första året och 74 patienter årligen under de följande åren) är budgeteffekten av difelikefalin varje år cirka två miljoner euro, då difelikefalin helt antas ersätta jämförelsebehandlingen. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp hänför sig osäkerheten vad gäller uppskattningen av budgeteffekten till det uppskattade antalet patienter och antagandena i kostnadseffektivitetsanalysen.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Grönholm E, Ruotsalainen J, Lamminsalo M. Difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease associated pruritus in patients on haemodialysis. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 14/2022. 53 p. ISBN 978-952-7299-44-9.

Keywords: difelikefalin, chronic kidney disease, pruritus, itching, haemodialysis

This assessment concerns difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease associated pruritus (CKD-aP) in patients on haemodialysis. Currently, there is no medical treatment approved specifically for the treatment of CKD-aP in the EU. The effects of difelikefalin in this indication have been studied mainly in two phase III randomised placebo-controlled multicentre studies (KALM-1 and KALM-2). In the studies, the effectiveness of difelikefalin was measured as the proportion of patients whose self-assessed itching improved by at least three points on the WI-NRS scale. The secondary outcome variables included changes in the 5-D Itch and Skindex-10 scales that measure the quality of life related to itching.

In the analysis combining the results of the two studies, 51.1% of the patients who received difelikefalin and 35.2% of the patients who received placebo reported their itching having decreased from baseline to 12-week follow-up by at least three points on the WI-NRS scale. A favourable effect of difelikefalin was also observed for the secondary outcome variables measuring itch-related quality of life.

At least one adverse event was observed in a large proportion of patients participating in the KALM-1 and KALM-2 studies. Regarding serious adverse events, chest pain occurred more often in the difelikefalin arm. Other serious adverse events (hyperkalemia, pneumonia, and sepsis) occurred as often or more frequently in the placebo arm. Treatment-related adverse events were observed slightly more in the difelikefalin arm than in the placebo arm.

Based on the marketing authorisation holder's cost-effectiveness analysis, the incremental cost-effectiveness ratio of difelikefalin compared to the current Finnish standard of care is approximately EUR 43,000/QALY. According to Fimea's assessment team, the result is of the right order of magnitude. There is some uncertainty related to the model's assumptions about the severity of itching and the duration of difelikefalin treatment, as well as adverse events not being included in the model.

The marketing authorisation holder's estimate of budget impact is based on a cost-effectiveness model. According to the model, the patient-specific costs for difelikefalin treatment are approximately EUR 51,600 in the first year and EUR 37,700–17,500 in the following years. With the number of patients presented by the marketing authorisation holder (382 patients in the first year and 74 new patients each following year), the budget impact of difelikefalin is approximately two million euros annually, assuming that difelikefalin completely replaces the current Finnish standard of care. According to Fimea's assessment team, the uncertainties of the budget impact assessment are related to the patient volume estimate and the assumptions of the cost-effectiveness model.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

5-D itch	Kutinaan liittyvän elämänlaadun mittari
CKD-aP	Krooniseen munuaissairauteen liittyvä kutina (chronic kidney disease associated pruritus)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
ESA	Erytropoieesia stimuloivat aineet
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
KOR	Kappa-opioidireseptori
LV	Luottamusväli
LYG	Saavutetut lisäelinvuodet (life years gained)
MOR	Myy-opioidireseptori
p.o.	Suun kautta (per os)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
Skindex-10	Kutinaan liittyvän elämänlaadun mittari
WI-NRS	Potilaan kokemaa pahinta päivittäistä kutinan intensiteettiä mittaava itseraportointiasteikko (Worst Itching Numerical Rating Scale)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää difelikefaliinin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia krooniseen munuaissairauteen liittyvän keskivaikean tai vaikean kutinan hoidossa hemodialyysissä olevilla potilailla. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

Väestö	Kroonista munuaissairautta sairastavat hemodialyysissä olevat potilaat, jotka kärsivät sairauteen liittyvästä keskivaikeasta tai vaikeasta kutinasta
Arvioitava lääkehoito	Difelikefaliini
Vertailuhoito	Oireenmukainen hoito
Lopputulokset	Potilaan itse raportoima kokemus kutinasta kutina-asteikoilla Kutinaan liittyvä elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Budjettivaikutukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY)

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Krooniseen munuaissairauteen liittyvä kutina hemodialyysipotilailla

Krooninen kutina määritellään kutinaksi, joka kestää kuusi viikkoa tai kauemmin. Krooniseen munuaissairauteen liittyvä kutina (chronic kidney disease associated pruritus, CKD-aP), joka tunnetaan myös nimellä ureeminen kutina, on usein alidiagnosoitu mutta merkittävässä määrin ahdistusta aiheuttava tila, jota esiintyy Yhdysvalloissa yli 60 prosentilla dialyysipotilaista. CKD-aP on yhdistetty masennukseen, huonompaan unen laatuun, lisääntyneeseen infektioriskiin, heikentyneeseen elämänlaatuun ja lisääntyneeseen kuoleman riskiin. (1)

Dialyysipotilaista 20–40 % kokee voimakasta, yleistynyttä systeemistä kutinaa, jonka voimakkuus vaihtelee kohtalaisesta vaikeaan (1). Suomen esiintyvyydestä ei ole yhtä tarkkaa kuvaa koska kliinisessä työssä ei käytetä mitään kutina-asteikkoa. Se kuitenkin tiedetään, että Suomessa on alle 3 000 dialyysipotilasta, joten kohdepopulaation suuruutta voidaan arvioida. Kansainvälisiä lukuja Suomeen sovellettaessa CKD-aP:n esiintyvyys Suomessa olisi noin 750 potilasta. Fimean klinisen asiantuntijan mukaan mahdollisesti noin puolella dialyysipotilaista esiintyisi kutinaa ja heistä noin puolella vaikeaa tai keskivaikeaa kutinaa.

2.2 Hoitovaihtoehdot krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan hoidossa hemodialyysipotilailla

Tällä hetkellä EU:n alueella ei ole käytössä erityisesti CKD-aP:n hoitoon hyväksyttyä lääkettä. Useita lääkkeitä on käytetty CKD-aP:n hoitoon virallisesta käyttöaiheesta poiketen (esim. antihistamiinit, kortikosteroidit, gabapentiini ja pregabaliini). Vuonna 2020 julkaistun Cochrane-katsauksen mukaan kaikista ureemisen kutinan hoidoista gabapentinoidit (gabapentiini ja pregabaliini) olivat eniten tutkittuja, ja ne vähensivät kutinaa eniten (2). Katsauksen kirjoittajat toteavat myös, että kappaopioidiagonistit (pääasiassa nalfurafiini) voivat myös vähentää kutinaa, mutta epäsuora vertailu viittaa paljon vaatimattomampaan vaikutukseen verrattuna GABA-analogeihin. Nalfurafiinilla ei ole Euroopassa myyntilupaa.

Vaikka CKD-aP:n patogeneesi ei ole vielä täysin ymmärretty, neljä päähypoteesia on noussut esiin: 1) ureemisen toksinin (kuten A-vitamiinin, alumiinin, kalsiumin, fosforin tai magnesiumin) depositio ihonalaiseen kudokseen, 2) dysautonomian aiheuttama perifeerinen neuropatia, 3) immuunijärjestelmän säätelyhäiriö ja 4) opioidien epätasapaino. Edellä mainituista neljästä hypoteesista viimeisin, eli endogeeninen opioidien epätasapaino, on ollut huomion kohteena difelikefaliinin kehitystyössä. Erityisesti on ehdotettu, että krooninen kutina voisi johtua epätasapainosta reseptoriaktiivisuudessa myy- ja kappa-opioidireseptorien välillä. Myy-opioidireseptorin (MOR) aktivoitumisen on osoitettu aiheuttavan kutinaa, kun taas kappa-opioidireseptorin (KOR) aktivaation on osoitettu vähentävän kutinaa. (1)

Suomen Nefrologiyhdistys ry on julkaissut Suomen strategian vaikean kroonisen munuaistaudin hoidon ohjauksessa (3). Strategiassa mainitaan krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvän kutinan hoitovaihtoehtoista hyperfosfatemian hoito, perusvoiteet, vahvojen pesuaineiden välttäminen, gabapentiini, pregabaliini, hydroksitsiniini ja muut antihistamiinit. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan näistä hoitovaihtoehtoista käytössä on yleisimmin hyperfosfatemian hoito, perusvoiteet ja vahvojen pesuaineiden välttäminen sekä hydroksitsiini ilta-annosteluna. Gabapentiinia ja pregabaliinia käytetään vain harvoin.

2.3 Difelikefaliini

Difelikefaliini on pieni synteettinen peptidi ja opioidi, joka sitoutuu hermojen ja immuunisolujen kappa-opioidireseptoreihin, jotka osallistuvat kutinan ja tulehduksen hallintaan. Sitoutumalla reseptoreihin difelikefaliini aktivoi ne vähentäen kutinaan johtavaa tulehdusta, ja vähentää signaaleja, jotka johtavat itse kutinan tunteeseen. (1)

Difelikefaliini on tarkoitettu krooniseen munuaistautiin liittyvän keskivaikean tai vaikean kutinan hoitoon aikuisille hemodialyysipotilaille. Se on saanut myyntiluvan Euroopassa huhtikuussa 2022. Toistaiseksi difelikefaliinilla ei ole muita käyttöaihteita. (4)

Difelikefaliinia annetaan kolme kertaa viikossa suonensisäisenä bolusinjektiona dialyysikierron laskimolinjaan hemodialyysihoidon lopussa takaisinhuuhtelun aikana tai takaisinhuuhtelun jälkeen. Valmisteyhteenvedon mukainen painoon perustuva suositeltu difelikefaliiniannos on 0,5 µg kuivapainokiloa kohti (dialyysin jälkeisestä tavoitepainosta laskettuna). Potilaille, joiden kuivapaino on 195 kg tai enemmän, suositeltu annos on 100 mikrogrammaa (2 ml). Difelikefaliinin kutinaa lievittävän vaikutuksen voidaan odottaa alkavan 2–3 viikon hoidon jälkeen. (4)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Aiheesta ei ole vielä valmistunut yhtään arviointia.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Difelikefaliinin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Difelikefaliinin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (1) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö difelikefaliinin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin KALM-1 ja KALM-2-tutkimuksiin. Näissä tutkimuksissa oli ensin 12 viikon mittainen satunnaistettu lumekontrolloitu vaihe ja sen jälkeen potilaat saattoivat siirtyä avoimeen 52 viikon mittainen jatkovaiheeseen. Yhteenveto difelikefaliinitutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	KALM-1	KALM-2
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu monikeskustutkimus	Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03422653 CR845-CLIN3102	ClinicalTrials.gov: NCT03636269 CR845-CLIN3103
Potilaat	Kroonista munuaissairautta sairastavat hemodialyysissä olevat potilaat, jotka kärsivät sairauteen liittyvästä keskivaikeasta tai vaikeasta kutinasta	Kroonista munuaissairautta sairastavat hemodialyysissä olevat potilaat, jotka kärsivät sairauteen liittyvästä keskivaikeasta tai vaikeasta kutinasta
Interventio	Difelikefaliini (n = 189)	Difelikefaliini (n = 237)
Vertailuhoidot	Lumehoito (n = 188)	Lumehoito (n = 236)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	≥ 3 pisteen parannus WI-NRS ^a -asteikolla	≥ 3 pisteen parannus WI-NRS ^a -asteikolla
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Kutinaan liittyvä elämänlaatu 5-D Itch Scale-asteikolla ja Skindex-10-asteikolla sekä ≥ 4 pisteen parannus WI-NRS ^a -asteikolla	Kutinaan liittyvä elämänlaatu 5-D Itch Scale-asteikolla ja Skindex-10-asteikolla sekä ≥ 3 pisteen ja ≥ 4 pisteen parannus WI-NRS ^a -asteikolla 12 viikon seurannan lisäksi 4 ja 8 viikon seurannassa
Tutkimuksen kesto	Lumekontrolloitu vaihe: 12 viikkoa Avoin jatkovaihe: 52 viikkoa	Lumekontrolloitu vaihe: 12 viikkoa Avoin jatkovaihe: 52 viikkoa
Lähteet	(1,5–7)	(1,6,7)

^a Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale.

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (1.11.2022) hakutermein difelikefalin OR CR845. Hakutuloksia löytyi 41 kpl, joista tunnistettiin 7 kpl artikkeleita (5–7,15–18), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia.

3.1.1 KALM-1- ja KALM-2-tutkimus

KALM-1- ja KALM-2-tutkimukseen otettiin mukaan erittäin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, jotka olivat käyneet hemodialyysissä kolmesti viikossa vähintään kolmen kuukauden ajan. KALM-1-tutkimus toteutettiin pelkästään Yhdysvalloissa ja KALM-2-tutkimus Yhdysvalloissa, Euroopassa ja Aasiassa. Potilaiden sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

KALM-1-tutkimukseen otettiin mukaan 378 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan difelikefaliinia (n = 189) tai lumehoitoa (n = 189). KALM-2-tutkimukseen otettiin mukaan 473 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan difelikefaliinia (n = 237) tai lumehoitoa (n = 236). Satunnaistaminen stratifioitiin kutinalääkkeiden käytön sekä aiempien ennalta määriteltyjen lääketieteellisten tapahtumien mukaan.

Liitteessä 3 on esitetty tutkimusten kulku ja vuokaaviot potilasmääristä. KALM-1- ja -2-tutkimuksissa yhteensä 393 potilasta difelikefaliinihaarassa sai 12 viikon hoitojakson päätökseen ja heistä 372 potilasta jatkoi tutkimusten avoimeen jatkovaiheeseen. Vastaavasti lumehoitoa saaneista 368 potilasta sai 12 viikon hoitojakson päätökseen ja heistä 340 potilasta jatkoi avoimeen jatkovaiheeseen. (6)

Potilaat

KALM-1-tutkimuksen potilaiden mediaani-ikä oli 58 vuotta ja 61 % heistä oli miehiä. Krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan mediaanikesto oli 2,5 vuotta. Mediaaniajat kroonisen munuaissairauden ja erittäin vaikean munuaisten vajaatoiminnan diagnosoinnista olivat 5,5 vuotta ja 3,9 vuotta. Yleisimmät etiologiat kroonisen munuaissairauden taustalla (vähintään 20 %:lla potilaista) olivat verenpainetauti (71 %) ja diabetes (53 %). (1)

KALM-2-tutkimuksen potilaiden mediaani-ikä oli 60 vuotta ja 58 % heistä oli miehiä. Krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan mediaanikesto oli 2,3 vuotta. Mediaaniajat kroonisen munuaissairauden ja erittäin vaikean munuaisten vajaatoiminnan diagnosoinnista olivat 7,5 vuotta ja neljä vuotta. Yleisimmät etiologiat kroonisen munuaissairauden taustalla (vähintään 20 %:lla potilaista) olivat verenpainetauti (50 %) ja diabetes (49 %). (1)

Osallistujia oli hoidettu hemodialyysillä keskimäärin yli neljä vuotta, ja he olivat kokeneet kutinaa yli kolmen vuoden ajan.

Yli kolmasosa osallistujista ilmoitti käyttävänsä kutinaa estävää lääkettä lähtötilanteessa. Useimmiten (> 2 % osallistujista) käytti yleisiä kutinalääkkeitä difenhydramiiniä, hydroksitsiiniä, hydrokortisonia, setiritsiiniä, ja klemastiinia. Osallistujista vain muutamat käyttivät gabapentinoideja kutinan hoitoon (n = 5; 1,2 % kummassakin hoitohaarassa). Suurempi osuus difelikefaliinihaaran (n = 87; 20,4 %) ja lumehaaran osallistujista (n = 74; 17,4 %) käytti gabapentiiniä tai pregabaliinia jonkun muun sairauden hoitoon. (6)

Potilaiden ominaispiirteitä on esitetty tarkemmin **liitteessä 4**.

Interventio

Potilaat saivat difelikefaliinia 0,5 µg painokiloa kohti tai lumehoitoa jokaisen hemodialyysin jälkeen, yleensä kolmesti viikossa, maksimissaan 64 viikon ajan (12 viikkoa kaksoissokkoutetun vaikuttavuustutkimuksen ajan ja 52 viikkoa avoimena seurantatutkimuksena). Sallittu viikon maksimiannostus oli neljä annosta. (5)

Samanaikainen hoito vakiintuneilla annoksilla kutinalääkkeitä (mukaan lukien antihistamiinit; p.o., i.v. tai paikalliset kortikosteroidit; gabapentiini; ja pregabaliini) sallittiin seulontakäynnin aikaan. Tutkimuksissa ei sallittu muutoksia näihin kutinaa ehkäiseviin hoitoihin tai uusien kutinaa ehkäisevien hoitojen käyttöä 14 päivän sisällä ennen seulontaa tai missään vaiheessa kaksoissokkoutetun tutkimusvaiheen aikana. Myös tutkimuksen ajalle suunniteltua tai meneillään olevaa UVB-hoitoa ei sallittu tutkimuksen aikana, kuten ei myöskään muiden tutkimuslääkkeiden käyttöä 30 päivän sisällä ennen seulontaa tai osallistumista toiseen kliiniseen tutkimukseen yhtä aikaa KALM-1 tai KALM-2-tutkimuksen aikana. (5)

Hoidon kesto

KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksissa potilaat saivat tutkimushoitoa 12 viikon ajan. KALM-1-tutkimuksessa tätä tutkimuksen päävaihetta seurasi kahden viikon mittainen lääkityksen lopettamisen seuranta-aika, jolla selvitettiin mahdollisia lääkkeen lopettamisesta aiheutuvia vierotusoireita. Tätä seurasi maksimissaan 52 viikon avoin hoitovaihe.

Potilailla, jotka saivat vähintään 30 annosta tutkimushoitoa (joko lumehoitoa tai difelikefaliinia) 12 viikon kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana ja jotka täyttivät edelleen muut kelpoisuuskriteerit, oli mahdollisuus saada difelikefaliinia enintään 52 viikon ajan tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa. Jokainen potilas sai difelikefaliinia annoksella 0,5 µg/kg jokaisen hemodialyysin jälkeen kolme kertaa viikossa, riippumatta siitä, oliko hänelle aiemmin annettu lumehoitoa vai difelikefaliinia. Mikäli potilaalle annettiin ylimääräinen dialyysi, tutkimuslääkettä annettiin jokaisen lisädialyysikerran jälkeen, mutta enintään neljä kertaa viikossa. (1)

Lopputulosmuuttujat

Päätulosmuuttuja kummassakin tutkimuksessa oli vähintään kolmen pisteen alenema (eli parannus) WI-NRS-asteikolla lähtötilanteeseen verrattuna. Tällaisen muutoksen on aiemmin todistettu olevan kliinisesti merkittävä (8). Lähtötilanteen mittaustulosta verrattiin 12 viikon päivittäisten arviointien keskiarvoon. Tutkimuksen seulontavaiheessa potilaille neuvottiin kuinka raportointi tuli tehdä: suurin piirtein samaan aikaan päivästä ja riippumatta siitä oliko potilas raportoidessaan kotona vai dialyysissä.

Toissijaiset lopputulosmuuttujat analysoitiin ennalta määritetyn hierarkian mukaan (**taulukko 3**). 5-D Itch Scale ja Skindex-10-asteikko ovat kumpikin kutinaa ja siihen liittyvää elämänlaatua mittaavia itseraportointimittareita. Kokonaispistemäärä vaihtelee 5-D Itch Scale -mittarissa välillä 1–25 ja Skindex-10-mittarissa välillä 0–60. Kummassakin mittarissa suuri pistemäärä tarkoittaa paljon kutinaa ja siitä aiheutuvaa vaivaa. KALM-1-tutkimuksessa ensimmäisenä analysoitiin tulokset 5-D Itch Scale -asteikolla, toisena Skindex-10-asteikolla ja viimeisenä analysoitiin niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden viikoittaisten WI-NRS-pisteiden keskiarvo laski vähintään neljä pistettä lähtötasosta 12 viikon seurantaan (5). KALM-2-tutkimuksessa vastaavasti tulokset Skindex-10- ja 5-D Itch Scale -asteikolla olivat hierarkiassa viimeisimpänä (1).

Taulukko 3. KALM-1 ja KALM-2-tutkimusten lopputulosmuuttujat (1).

KALM-1	KALM-2
Ensisijainen	
≥ 3 pisteen parannus lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan WI-NRS-asteikolla	≥ 3 pisteen parannus lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan WI-NRS-asteikolla
Toissijainen	
5-D Itch Scale, muutos lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan	≥ 4 pisteen parannus lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan WI-NRS-asteikolla
Skindex-10, muutos lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan	≥ 3 pisteen parannus lähtötilanteesta 8 viikon seurantaan WI-NRS-asteikolla
≥ 4 pisteen parannus lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan WI-NRS-asteikolla	≥ 3 pisteen parannus lähtötilanteesta 4 viikon seurantaan WI-NRS-asteikolla
	≥ 4 pisteen parannus lähtötilanteesta 8 viikon seurantaan WI-NRS-asteikolla
	≥ 4 pisteen parannus lähtötilanteesta 4 viikon seurantaan WI-NRS-asteikolla
	Skindex-10, muutos lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan
	5-D Itch Scale, muutos lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan

WI-NRS: Worst Itching-Numerical Rating Scale

3.2 Difelikefaliinihoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

KALM-1 ja KALM-2-tutkimuksista on saatavilla tuloksia 12 viikon seurannan jälkeen ja yhteenveto tuloksista on esitetty **taulukossa 4**.

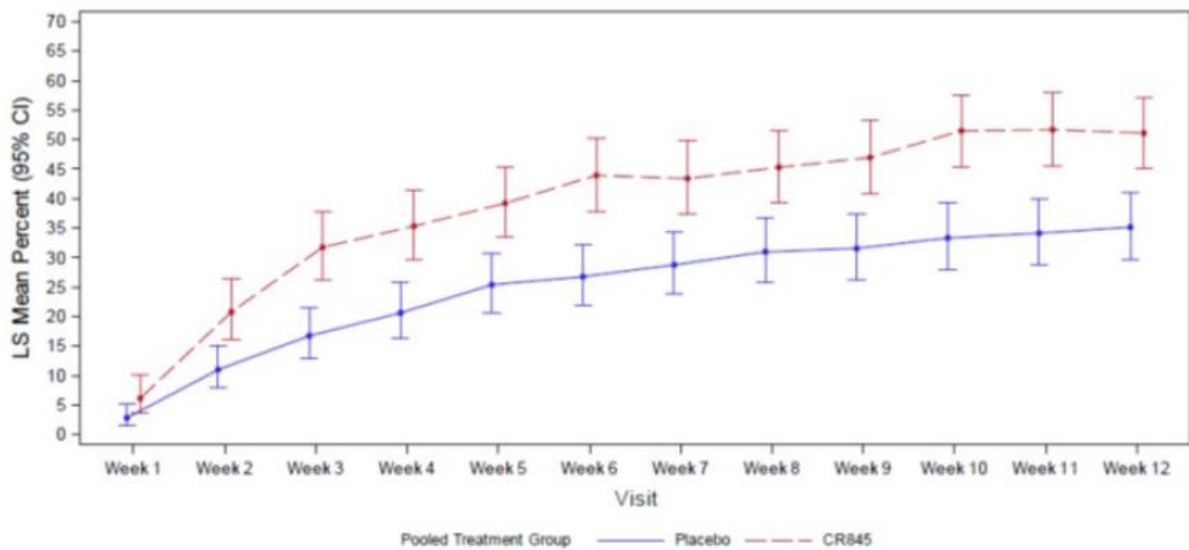
Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä KALM-1 ja KALM-2-tutkimusten yhdistetyistä tuloksista (6).

	Difelikefaliini (n = 426)	Lumehoito (n = 425)	OR (95 %:n LV)
Kutina, WI-NRS-asteikolla			
≥ 3 pisteen parannus lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan	51,1 %	35,2 %	1,93 (1,44–2,57)
≥ 4 pisteen parannus lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan	38,7 %	23,4 %	–
Täydellinen vaste ^a , viikko 12	12,0 %	6,7 %	–
Kutinaan liittyvä elämänlaatu Skindex-10-asteikolla			
≥ 15 pisteen parannus lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan	55,5 %	40,5 %	–
Kutinaan liittyvä elämänlaatu 5-D Itch Scale -asteikolla			
≥ 5 pisteen parannus lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan	52,1 %	42,3 %	–

^a Täydellinen vaste määriteltiin tarkoittavan sitä, että ≥ 80 % päivittäisistä kutina-arvioista WI-NRS-asteikolla oli edeltävän viikon aikana yhtä kuin 0 tai 1.

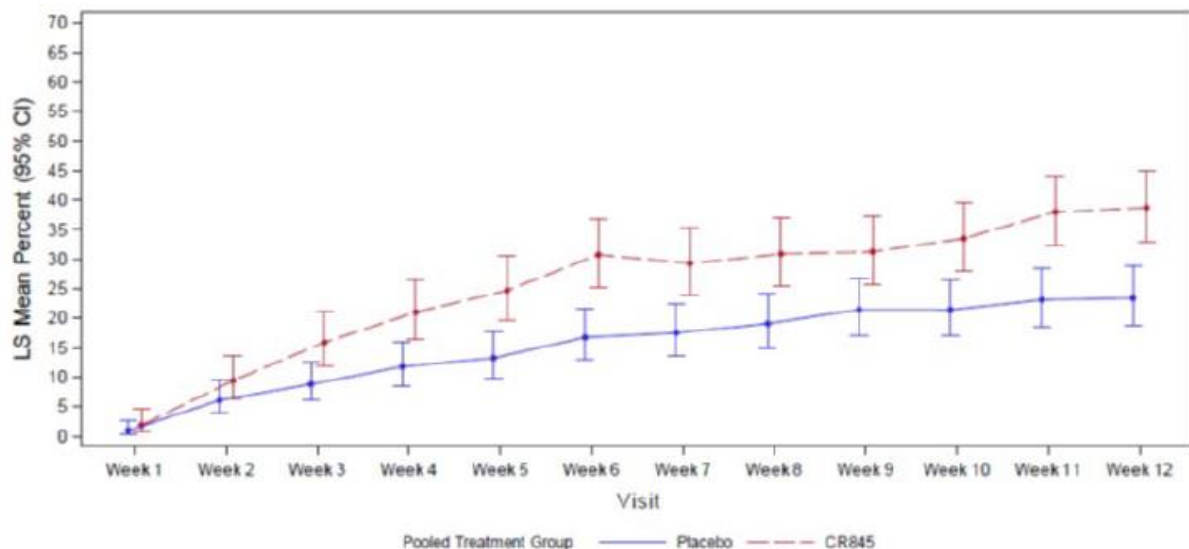
3.2.1 Kutinan itsearviointi WI-NRS-asteikolla

KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten ensisijainen lopputulosmuuttuja oli vähintään kolmen pisteen parannus WI-NRS-asteikolla lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan. Kahden tutkimuksen tulokset yhdistävässä analyysissä 51,1 % difelikefaliinia saaneista potilaista ja 35,2 % lumehoitoa saaneista potilaista raportoi kutinansa vähentyneen vähintään kolmen pisteen verran WI-NRS-asteikolla (**kuvio 1**) (6). Todennäköisyys saavuttaa vähintään kolmen pisteen vähennys viikon päivittäisten WI-NRS-arvioiden keskiarvossa viikolla 12 oli difelikefaliinia saaneilla melkein kaksinkertainen lumehoitoon verrattuna (vetosuhte 1,93; 95 % LV: 1,44–2,57).



Kuvio 1. Niiden potilaiden viikoittaiset prosenttiosuudet, joiden WI-NRS-pisteet paranivat ≥ 3 pisteellä KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksissa (1).

Vähintään neljän pisteen vähennyksen WI-NRS-asteikolla lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan saavutti difelikefaliinihaarassa 38,7 % ja lumehaarassa 23,4 % potilaista (**kuvio 2**).



Kuvio 2. Niiden potilaiden viikoittaiset prosenttiosuudet, joiden WI-NRS-pisteet paranivat ≥ 4 pisteellä KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksissa (1).

Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat täydellisen vasteen, oli merkitsevästi suurempi difelikefaliinihaarassa (12,0 %) kuin lumehoitohaarassa (6,7 %). Täydellinen vaste tarkoitti, että vähintään 80 % päivittäisistä kutina-arvioista WI-NRS-asteikolla oli edeltävän viikon aikana yhtä kuin 0 tai 1. Merkitsevä ero ryhmien välille tuli esiin viikolla kolme ja säilyi aina 12 viikon seurannan loppuun saakka. (6)

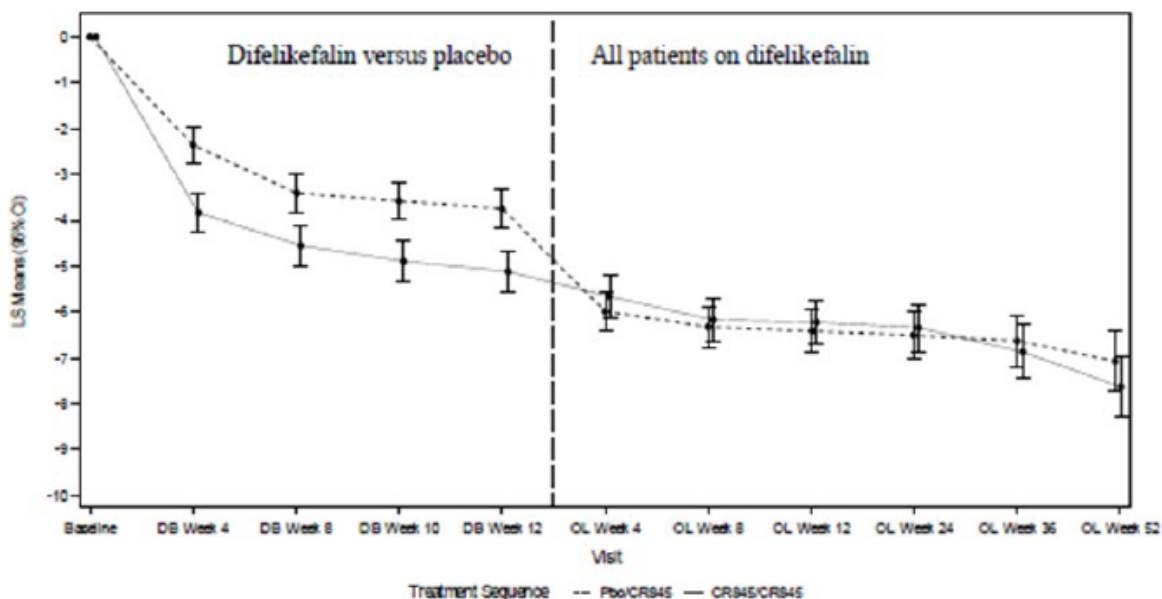
3.2.2 Kutinaan liittyvä elämänlaatu

KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä merkitsevästi suurempi osuus difelikefaliinihaaran osallistujista saavutti kliinisesti merkittävän parannuksen kutinaan liittyvässä elämänlaadussa lumehoitohaaraan verrattuna. Kutinaan liittyvää elämänlaatua mitattiin niiden potilaiden osuutena, joiden tulos Skindex-10-asteikolla parani lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan vähintään 15 pistettä (difelikefaliinihaarassa 55,5 % vs. lumehaarassa 40,5 %) ja niiden potilaiden osuutena, joiden tulos 5-D Itch -asteikolla parani lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan vähintään viiden pisteen verran (52,1 % vs. 42,3 %). (6)

KALM-2-tutkimuksessa Skindex-10-asteikon tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, joten tarkastelussa ei edetty 5-D Itch Scale -asteikon tuloksiin hierarkkisen testauksen mukaisesti (1).

3.2.3 KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten avoin jatkotutkimus

Pitkäaikaistuloksia difelikefaliinin tehosta saatiin KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten avoimessa jatkovaiheessa, joka kesti 52 viikkoa. KALM-2-tutkimuksen jatkovaihe lopetettiin aikaisin, sillä ainoastaan viisi potilasta jatkoi sen loppuun asti (1). KALM-1-tutkimuksessa viikon 52 jälkeen 5-D Itch Score -mittarilla mitattu tulos oli lähtötilanteesta -6,9 lumehoito/difelikefaliiniryhmässä ja -7,8 difelikefaliini/difelikefaliiniryhmässä. Tuloksia jatkovaiheen yhdistetystä analyysistä (n = 712) on esitetty **kuviossa 3** ja **taulukossa 5**.



Kuvio 3. KALM-1- ja -2-tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden tuloksia 5-D Itch Score -mittarilla seurantatutkimuksen ajalta. Katkoviiva kuvaa potilaita, jotka saivat ensimmäisen 12 viikon aikana lumehoitoa ja kiinteä viiva kuvaa potilaita, jotka saivat difelikefaliinia (1).

Taulukko 5. Tuloksia KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksen yhdistetystä analyysistä 5-D Itch Scale -asteikolla, kun 12 viikon jälkeen kaikki potilaat saivat difelikefaliinia (6).

	Difelikefaliini/difelikefaliini	Lumehoito/difelikefaliini
≥ 5 pisteen parannus lähtötilanteesta 24 viikon seurantaan	68,4 %	68,4 %
≥ 5 pisteen parannus lähtötilanteesta 36 viikon seurantaan	70,0 %	71,9 %
≥ 5 pisteen parannus lähtötilanteesta 52 viikon seurantaan	76,1 %	78,4 %

3.3 Alaryhmäanalyysit

KALM-1- ja KALM-2- tutkimuksissa tarkasteltuja alaryhmiä olivat ikä (≥ 65-vuotiaat vs. < 65-vuotiaat), sukupuoli (naiset vs. miehet), etnisyys (valkoihoinen vs. tummaihoisen tai afroamerikkalainen vs. joku muu), maantieteellinen alue (Yhdysvallat vs. muu maailma), käyttääkö kutinalääkettä (kyllä vs. ei), merkittäviä komorbiditeettejä (kyllä vs. ei), ja käyttääkö gabapentiiniä tai pregabaliinia (kyllä vs. ei). (6)

Kun edellä mainituissa alaryhmissä arvioitiin niiden potilaiden osuutta, joiden viikon WI-NRS-pisteiden keskiarvo laski vähintään kolme pistettä viikolla 12, kutina väheni enemmän difelikefaliinilla lumehoittoon verrattuna kaikissa alaryhmissä paitsi niillä, jotka ilmoittivat etnisyytensä olevan joku muu kuin valkoihoinen tai tummaihoisen tai afroamerikkalainen. Tähän kategoriaan kuuluivat potilaat, jotka ilmoittivat olevansa Amerikan alkuperäiskansojen jäseniä (n = 13), aasialaisia (n = 45), syntyperäisiä havaijilaisia tai kotoisin muilta Tyynenmeren saarilta (n = 10), tai heidän etnisyytensä oli jokin muu (n = 14) tai tuntematon (n = 3). Tutkijoiden tekemien alaryhmäanalyysien perusteella difelikefaliini ei ole yksiselitteisesti vaikuttava hoito kroonisen munuaissairauden aiheuttamaan kutinaan potilailla, jotka ovat aasialaisia tai kuuluvat tiettyihin etnisiin vähemmistöihin. (6)

3.4 Turvallisuus

Primääriturvallisuuspopulaatio koostui potilaista, jotka osallistuivat KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten lumekontrolloituun osaan (1,7). Molemmissa tutkimuksissa lumekontrolloitu osa kesti ainoastaan 12 viikkoa, mutta potilaat saivat tämän jälkeen jatkaa avoimeen jatkotutkimukseen (open-label extension), jossa difelikefaliinia annettiin enintään 52 viikkoa. Kaikkiaan difelikefaliinille altistuneiden turvallisuuskohortti koostui seuraavista potilaspopulaatioista (7):

- KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksissa olleet potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen difelikefaliinia annoksella 0,5 µ/kg enintään 64 viikkoa (12 viikkoa lumekontrolloitu osa + avoin jatkotutkimus 52 viikkoa)
- Supportiivisessa CLIN3101-tutkimuksessa mukana olleet potilaat, jotka saivat difelikefaliinia enintään 52 viikkoa
- Supportiivisessa CLIN3105-tutkimuksessa mukana olleet potilaat, jotka saivat difelikefaliinia enintään 12 viikkoa

Tässä raportoidaan turvallisuustuloksia primääriturvallisuuspopulaatiosta sekä difelikefaliinille altistuneiden turvallisuuskohortista. KALM-1-tutkimuksen turvallisuuspopulaatiossa oli yhteensä 377 potilasta, joista 189 potilasta sai difelikefaliinia ja 188 potilasta sai lumehoitoa. KALM-2-tutkimuksessa 235 potilasta sai difelikefaliinia ja 236 potilasta lumehoitoa. Difelikefaliinille altistuneiden kohorttiin kuului 1 306 potilasta. (1)

Lumekontrolloidussa primääriturvallisuuspopulaatiossa hoidon kesto oli yli kolme kuukautta 80 %:lla potilaista difelikefaliinihaarassa ja 85 %:lla lumehoitohaarassa. Difelikefaliinille altistuneiden kohortissa (n = 1 306) mediaani altistusaika oli 6,9 kuukautta. Tässä kohortissa 711 potilaalla altistusaika oli yli kuusi kuukautta ja 400 potilaalla yli 12 kuukautta. (7)

Yhteenveto primääriturvallisuuspopulaation ja difelikefaliinille altistuneiden populaatiossa ilmenneistä haattatapahtumista on esitetty **taulukossa 6**.

Taulukko 6. Yhteenveto haattatapahtumista primääriturvallisuuspopulaatiossa ja difelikefaliinille altistuneiden kohortissa (7).

	Difelikefaliini (n = 424), n (% potilaista)	Lumehoito (n = 424), n (% potilaista)	Difelikefaliinille altistuneiden kohortti (n = 1 306), n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haattatapahtumat			
Vähintään yksi haattatapahtuma	302 (71,2)	277 (65,3)	1 022 (78,3)
Vakava haattatapahtuma (SAE)	107 (25,2)	96 (22,6)	542 (41,5)
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	29 (6,8)	17 (4,0)	121 (9,3)
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma	3 (0,7)	5 (1,2)	56 (4,3)

SAE: Vakava haattatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

3.4.1 Yleisimmät haattatapahtumat

Primääriturvallisuuspopulaatiossa 71,2 %:lla difelikefaliinia saaneista ja 65,3 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista havaittiin vähintään yksi haattatapahtuma. Yleisimmät haattatapahtumat, joita havaittiin enemmän difelikefaliinia saaneilla potilailla olivat ripuli (difelikefaliinia saaneilla 9 % vs. lumehoitoa saaneilla 5,7 %), huimaus (6,8 % vs. 3,8 %), pahoinvointi (6,6 % vs. 4,5 %), hyperkalemia (4,7 % vs. 3,5 %), päänsärky (4,5 % vs. 2,6 %), uneliaisuus (4,2 % vs. 2,4 %) ja selkäkipu (2,6 % vs. 0,9 %) (**taulukko 7**). (1)

Taulukko 7. Yleisimmät haittatapahtumat KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten lumekontrolloidussa turvallisuuspopulaatiossa (1).

Yleisimmät haittatapahtumat	KALM-1-tutkimus		KALM-2-tutkimus		Yhdistetyt tulokset	
	Difeli-kefaliini (n = 189), n (%)	Lumehoito (n = 188), n (%)	Difeli-kefaliini (n = 235), n (%)	Lumehoito (n = 236), n (%)	Difeli-kefaliini (n = 424), n (%)	Lumehoito (n = 424), n (%)
Mikä tahansa haittatapahtuma	142 (75,1)	130 (69,1)	160 (68,1)	147 (62,3)	302 (71,2)	277 (65,3)
Ripuli	19 (10,1)	11 (5,9)	19 (8,1)	13 (5,5)	38 (9,0)	24 (5,7)
Huimaus	13 (6,9)	3 (1,6)	16 (6,8)	13 (5,5)	29 (6,8)	16 (3,8)
Pahoinvointi	8 (4,2)	9 (4,8)	20 (8,5)	10 (4,2)	28 (6,6)	19 (4,5)
Hyperkalemia	11 (5,8)	9 (4,8)	9 (3,8)	6 (2,5)	20 (4,7)	15 (3,5)
Päänsärky	9 (4,8)	4 (2,1)	10 (4,3)	7 (3,0)	19 (4,5)	11 (2,6)
Uneliaisuus	6 (3,2)	5 (2,7)	12 (5,1)	5 (2,1)	18 (4,2)	10 (2,4)
Selkikipu	7 (3,7)	1 (0,5)	4 (1,7)	3 (1,3)	11 (2,6)	4 (0,9)

3.4.2 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Erityisen mielenkiinnon kohteena oleviin haittatapahtumiin kuuluivat kaatuminen, kävelyhäiriöt, mielentilan muutokset, huimaus, uneliaisuus, kouristukset, pyörtyminen, epänormaalit tuntemukset (unusual feeling/sensation), mielialan vaihtelut, takykardia ja sydämentykytys. Näistä huimausta ja uneliaisuutta raportoitiin enemmän difelikefaliinia saaneille verrattuna lumehoitoa saaneisiin. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia havaittiin primääriturvallisuuspopulaatiossa difelikefaliinihaarassa 17,7 %:lla potilaista ja lumehoitohaarassa 13 %:lla potilaista. (1)

3.4.3 Vakavat haittatapahtumat

Primääriturvallisuuspopulaatiossa 25 %:lla difelikefaliinia saaneista ja 23 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista raportoitiin vähintään yksi vakava haittatapahtuma. Yleisimmät vakavat haittatapahtumat olivat rintakipu (difelikefaliinihaarassa 1,9 % ja lumehoitohaarassa 0,9 %), hyperkalemia (1,9 % ja 1,9 %), keuhkokuume (1,4 % ja 1,7 %) ja sepsis (1,2 % ja 1,7 %). Difelikefaliinille altistuneiden kohortissa 41,5 %:lla potilaista havaittiin vähintään yksi vakava haittatapahtuma. (7)

3.4.4 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat

Primääriturvallisuuspopulaatiossa hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin difelikefaliinihaarassa 8 %:lla potilaista ja lumehoitohaarassa 6,4 %:lla potilaista. Vastaavasti difelikefaliinille altistuneiden koko populaatiossa hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin 6,6 %:lla potilaista. Näistä yleisimmät difelikefaliinille altistuneiden populaatiossa olivat uneliaisuus (1,1 %), huimaus (0,9 %), pahoinvointi (0,7 %), päänsärky (0,6 %), oksentelu (0,5 %) ja parestesia (0,5 %). (1)

3.4.5 Hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat

Primääriturvallisuuspopulaatiossa yleisin syy hoidon lopettamiseen oli haattatapahtumat. Hoidon lopettamiseen johtaneita haattatapahtumia havaittiin difelikefaliinihaarassa 6,8 %:lla potilaista ja lumehoitohaarassa 4,0 %:lla potilaista. Yleisin hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma oli difelikefaliinihaarassa huimaus. Difelikefaliinille altistuneiden kohortissa hoidon lopettamiseen johtavia haattatapahtumia havaittiin 9,3 %:lla potilaista. (7)

3.4.6 Kuolemaan johtaneet haattatapahtumat

Primääriturvallisuuspopulaatiossa kolme potilasta (0,7 %) kuoli difelikefaliinihaarassa ja viisi (1,2 %) lumehoitohaarassa. Sydämen vajaatoiminta, sydämenpysähdys ja stafylokokkinen sepsis olivat kuoleman syinä difelikefaliinihaarassa. Vastaavasti septinen shokki, sepsis, sydämen vajaatoiminta, ja sydämenpysähdys olivat kuoleman syinä lumehaarassa. Tutkijan arvion mukaan mikään näistä ei ollut hoitoon liittyvä. (7)

Difelikefaliinille altistuneiden kohortissa yhteensä 56 potilaista kuoli. Tutkijan arvion mukaan yksikään kuolemaan johtanut haittatapahtuma ei ollut hoitoon liittyvä. (7)

3.5 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia difelikefaliinin tehosta krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan hoidossa hemodialyysipotilailla etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 5**. Tietokannasta tunnistettiin kaksi meneillään olevaa tutkimusta difelikefaliinin tehosta. Meneillään olevien tutkimusten osalta tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta on kuitenkin päättynyt jo vuosina 2015 ja 2019, mutta näistä ei ole julkaistu tuloksia.

Kaikista muista aiheita käsittelevistä tutkimuksista on jo julkaistu tuloksia. Ne tutkivat difelikefaliinin vaikuttavuutta johonkin toiseen kuin tämän arvioinnin kohteena olevaan indikaatioon, niissä potilaat eivät olleet dialyysissä tai kyseessä oli expanded access program (potilaat saivat tutkimuslääkettä kliinisen tutkimuksen ulkopuolella).

Näin ollen tähän arvioinnin kohteena olevaan käyttöaiheeseen ei ole odotettavissa lähiaikoina merkittävää uutta tietoa.

3.6 Pohdinta

Tulokset difelikefaliinin vaikutuksista krooniseen munuaissairauteen liittyvän keskivaikean tai vaikean kutinan hoidossa hemodialyysissä olevilla potilailla perustuvat pääosin kahteen faasiin III tutkimukseen (KALM-1 ja KALM-2). Tutkimusten päätulosmuuttujana oli potilaan itse raportoima vähintään kolmen pisteen parannus WI-NRS-asteikolla lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan. Kahden tutkimuksen tulokset yhdistävässä analyysissä yli puolet difelikefaliinia saaneista potilaista ja reilu kolmannes lumehoitoa saaneista potilaista raportoi kutinansa vähentyneen vähintään kolmen pisteen verran. Todennäköisyys saavuttaa vähintään kolmen pisteen vähennys viikon päivittäisten WI-NRS-arvioiden keskiarvossa viikolla 12 oli difelikefaliinia saaneilla melkein kaksinkertainen lumehoitoon verrattuna.

Tutkimusten toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat kutinaan liittyvä elämänlaatu 5-D Itch Scale -asteikolla, ja Skindex-10-asteikolla mitattuna sekä vähintään neljän pisteen parannus WI-

NRS-asteikolla. Kaikkien kolmen osalta 12 viikon seurannan tuloksia verrattiin lähtötilanteeseen. KALM-1- ja -2-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä niiden potilaiden osuus, joiden tulos Skindex-10-asteikolla parani vähintään 15 pistettä, oli difelikefaliiniryhmässä noin 15 prosenttiyksikköä suurempi kuin lumehoitohaarassa. Skindex-10-asteikon tulokset eivät olleet KALM-2-tutkimuksessa tilastollisesti merkitseviä. Niiden potilaiden osuus, joiden tulos 5-D Itch-asteikolla parani vähintään viiden pisteen verran, oli difelikefaliiniryhmässä noin 10 prosenttiyksikköä suurempi kuin lumehoitohaarassa. 5-D Itch-asteikolla mitattuja tuloksia ei saatu KALM-2-tutkimuksesta hierarkkisen testauksen takia.

EMAn arviointiraportin mukaan KALM-1- ja -2-tutkimusten yksittäisistä tuloksista sekä näiden tutkimusten yhdistetystä analyysistä nähdään vaatimaton, mutta kliinisesti merkittävä hoidon vaikutus.

KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksiin osallistuneilla potilailla 71 %:lla difelikefaliinia saaneista ja 65 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat, joita havaittiin enemmän difelikefaliinia saaneilla potilailla olivat ripuli, huimaus, pahoinvointi, hyperkalemia, päänsärky, uneliaisuus ja selkäkipu. Vakavia haittatapahtumia ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin hieman enemmän difelikefaliinia saaneilla potilailla verrattuna lumehoitoa saaneisiin. Sen sijaan kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin hieman enemmän lumehoitoa saaneilla, mutta tutkijan mukaan mikään näistä ei ollut hoitoon liittyvä.

Fimean klinisen asiantuntijan mukaan KALM-1- ja -2-tutkimuksissa havaitut haittatapahtumat ovat tyypillisiä dialyysipotilailla. Esimerkiksi hypokalemiaa todetaan dialyysipotilailla usein. Dialyysipotilaat myös kuolevat usein sydän- ja verisuonisairauksiin, kuten KALM-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä.

4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan Markov-malliin, jossa difelikefaliinihoitoa verrataan oireenmukaiseen hoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **kappaleissa 4.1 ja 4.2** Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **kappaleessa 4.3**.

4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 8**.

Taulukko 8. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin raja	
Väestö	Kroonista munuaissairautta sairastavat hemodialyysissä olevat potilaat, jotka kärsivät sairauteen liittyvästä keskivaikeasta tai vaikeasta kutinasta. Potilaiden ominaispiirteet (KALM-1, KALM-2 ja CLIN3105 -tutkimuksiin sekä Suomen munuaistautirekisterin tietoihin 2022 perustuen): - Keskimääräinen ikä: 64,1 vuotta - Miesten osuus: 62,2 % - Diabeetikkojen osuus: 32,8 % - Alle kaksi vuotta hemodialyysiä saaneiden potilaiden osuus: ■ % - Keskivaikean kutinan osuus: ■ % - Vaikean kutinan osuus: ■ % - Sietämättömän kutinan osuus: ■ %
Arvioitava lääkehoito	Difelikefaliini
Vertailuhoito	Oireenmukainen hoito
Lopputulokset	Kustannukset, elinvuodet, laatupainotetut elinvuodet, kustannusvaikuttavuus (€/QALY)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Kolmitilainen Markov-malli
Diskonttokorko	3 % vuosittainen korko
Aikahorisontti	Elinaika (40 vuotta)
Syklin pituus	1 viikko
Herkkyysanalyysit	Deterministinen

4.1.1 Vertailuhoito

Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin asiantuntijalausuntoihin perustuen vertailuhoitoina:

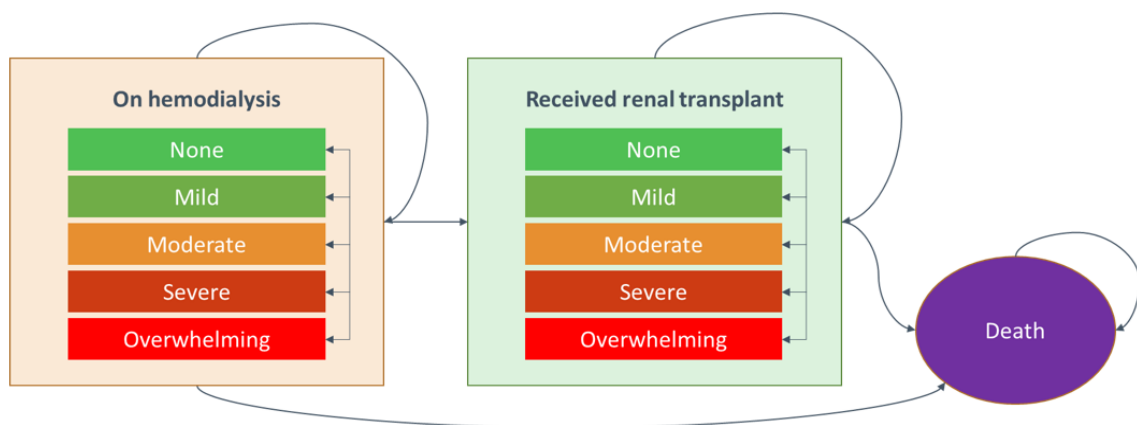
- voiteet
- antihistamiini
- topikaalinen kortikosteroidi
- pregabaliini/gabapentiini

Nämä vertailuhoidot olivat käytössä myös potilailla kliinisissä tutkimuksissa (6,7). Mallinnuksessa oletettiin, että kutinan vaikeusaste vertailuhoitoa saaneilla potilailla oli stabiloitunut ennen mallinnuksen alkua, jolloin kutinan vaikeusasteessa ei tapahtunut muutoksia mallinnuksen aikana. KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksiin perustuen potilaat eivät saaneet tehdä muutoksia kutinan hoidossa käytössä olevissa lääkkeissä, jolloin mallinnuksessakin vertailuhoidot annettiin lähtötilanteen kaltaisena ilman muutoksia koko mallinnuksen ajan. Vertailuhoitojen kustannukset määräytyivät mallin tilojen mukaan eikä niitä laskettu erikseen.

4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli kolmitilainen Markov-malli (hemodialyysi, munuaissiirre, kuolema), jonka tilat kuolemaa lukuun ottamatta oli jaettu viiteen alitilaan kutinan vaikeuden mukaan (**kuvio 4**). Alitiloina oli 5-D Itch scale -mittarin mukaiset kutinan vaikeusasteet: ei kutinaa, lievä, keskivaikea, vaikea, sietämätön kutina.

Potilaat aloittivat hemodialyysi-tilan (on hemodialysis) keskivaikeasta, vaikeasta tai sietämättömästä kutinan vaikeusasteesta. Tästä he siirtyivät johonkin muuhun kutinan vaikeusasteeseen, munuaissiirteen (received renal transplant) tai kuoleman (death) tilaan. Munuaissiirteen tilassa potilas joko pysyi samassa tilassa tai siirtyi kuolema-tilaan.



Kuvio 4. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin rakenne. **Lähde:** myyntiluvan haltijan toimittama materiaali.

Potilaiden osuus eri tiloissa ja tilasiirtymät

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu difelikefaliinihoidon osalta ensimmäisten 64 viikon ajalta KALM-1, KALM-2 ja CLIN3105-tutkimusten regressioanalyysiin ja 64 viikon jälkeen ekstrapoloituun aggregoituun dataan Suomen munuaistautirekisteristä.

Vertailuhoidon osalta potilaiden osuus eri tiloissa määräytyi aloitushetken kutinan vaikeuden mukaan ja muuttui vain potilaiden saadessa munuaissiirteen tai kuollessa. Difelikefaliinia ja vertailuhoitoa saavien potilaiden osuus eri tiloissa oli sama mallin aloitushetkellä.

Difelikefaliinin tilasiirtymien todennäköisyydet ensimmäisten 64 viikon aikana perustuvat potilaiden ominaispiirteisiin (ikä, sukupuoli, diabetes, hemodialyysin kesto, kutinalääkityksen käyttö, kutinan vaikeusaste) ja niiden avulla johdettuihin kliinisiin tutkimuksiin perustuviin todennäköisyyksiin. Viikon 64 jälkeen potilaiden oletettiin olevan samassa kutinan vaikeusasteessa munuaissiirteeseen tai kuolemaan asti. Vertailuhoitoa saaneilla tilasiirtymän todennäköisyys eri kutinan vaikeusasteeseen oli nolla, toisin sanoen kutinan asteen oletettiin olevan sama kuin mallinnuksen alussa munuaissiirteeseen tai kuolemaan asti.

Tilasiirtymän todennäköisyys hemodialyysistä munuaissiirteeseen tai kuolemaan perustui Suomen munuaistautirekisterin tietoihin, mitä on avattu tarkemmin alla.

Kuolleisuus

Potilaiden kuolleisuus mallinnettiin ajasta riippuvasti, ja se adjustoitiin potilaspopulaation sukupuolijakaumalla ja diabeetikkojen osuudella sekä suhteessa ikään ja kutinan vaikeusasteeseen. Hemodialyysissä olevien potilaiden kuolleisuus perustui Suomen munuaistautirekisterin tietoihin. Munuaissiirteen saaneilla kuolleisuus perustui suomalaiseen tosielämän dataan. Mallissa potilaiden korkein sallittu ikä oli 100 vuotta.

Munuaissiirre

Munuaissiirteen saaneiden potilaiden osuus saatiin Suomen munuaistautirekisteristä. Munuaissiirteen saaneiden osuus adjustoitiin samalla tavalla kuin kuolleisuus, mutta arvioissa käytettiin ainoastaan ikää, sillä muiden potilaiden ominaispiirteiden vaikutusta siirteen saannin todennäköisyyteen ei voitu puuttuvan tiedon takia arvioida. Perustuen kirjallisuuteen (9), munuaissiirteen saannin jälkeen osan potilaista oletettiin vielä kärsivän kutinasta, vaikka suurin osa (74 % potilaista) ei siitä kärsinyt. Potilaista 2,5 % oletettiin kärsivän lievästä kutinasta, 23 % keskivaikeasta kutinasta ja 1,3 % vaikeasta kutinasta (9).

4.1.3 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Mallissa ei huomioitu difelikefaliinista aiheutuvia haittatapahtumia terveyteen liittyvän elämänlaadun eikä kustannusten osalta.

4.1.4 Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Perusanalyysin utiliteettiarvot perustuivat julkaisemattomaan englantilaiseen tutkimukseen, jossa ■■■■■ potilaalta kerättyjen 5-D Itch Scale -arvojen tulokset muutettiin vastaamaan EQ-5D-3L-mittarin tuloksia kunkin kutinan vaikeusasteen mukaisesti. Saatujen tulosten avulla ekstrapoloitiin sietämättömän kutinan utiliteetti lineaarisesti muiden tilojen perusteella, sillä kerätty data oli siltä osin puutteellista. Munuaissiirteen saaneiden potilaiden utiliteetit saatiin kertomalla hemodialyysin utiliteetit luvulla 1,205 kirjallisuuteen perustuen (10–12). Näin saadut utiliteettiarvot on kerätty **taulukkoon 9**. Mallissa ei tarkasteltu kuolemaa huonompaa elämänlaatua (alle 0).

Taulukko 9. Mallissa käytetyt utiliteettiarvot eri kutinan vaikeusasteille.

Kutinan vaikeusaste	Tila	
	Hemodialyysi	Munuaissiirre
Ei kutinaa	■	■
Lievä	■	■
Keskivaikea	■	■
Vaikea	■	■
Sietämätön	■	■

4.1.5 Hoidon kesto

Mallissa difelikefaliinihoitoa annettiin niin kauan, kunnes

- potilaalla todettiin mikä tahansa syy lopettaa ennen viikkoa 64,
- hoidolla ei ollut terapeuttista vaikutusta viikolla 64,
- potilas sai munuaissiirteen,
- tai potilas kuoli.

Perusanalyysissä difelikefaliinihoito keskeytettiin 13 %:lla potilaista ennen viikkoa 12 ja 23 %:lla potilaista viikkojen 12 ja 64 välillä kirjallisuuteen perustuen (7). Viikolla 64 hoito keskeytettiin tehottomana 6,5 %:lla potilaista. Mallinnuksen perusteella munuaissiirteen sai noin neljäsosa potilaista molemmissa tutkimushaaroissa (26,5 % difelikefaliini vs. 24,8 % vertailuhoito).

Perusanalyysissä difelikefaliinihoidon mallinnettu hoidon keston keskiarvo oli 2,83 vuotta (147 viikkoa) ja mediaani 1,54 vuotta (81 viikkoa).

4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannukset on arvioitu terveydenhuollon maksajan näkökulmasta. Kustannuksissa huomioitiin difelikefaliinihoidon kustannukset, hemodialyysihoidon aikaiset kustannukset (krooniseen munuaissairauteen, kutinaan ja hemodialyysiin liittyvät hoidot) sekä munuaissiirteeseen liittyvät kustannukset ja siirteen jälkeiset kustannukset. Kustannukset laskettiin viimeisin saatavilla olevin virallisoin hinnoin (2021/2022) ja esitettiin 09/2022 hintatason mukaan. Sairaalassa annettavien lääkkeiden hintoina käytettiin verottomia tukkumyyntihintoja, ja avohoidon lääkkeiden hintoina arvonlisäverottomia vähittäismyyntihintoja.

Difelikefaliinihoidon kustannukset

Yhden difelikefaliini-infuusion verottomana tukkumyyntihintana käytettiin 41,00 € (1 ml pullo). Yhdestä pullosta (1 ml) saadaan valmisteyhteenvedon mukainen annos (0,5 µg per kuivapainokilo) korkeintaan 104 kg painavalle potilaalle. KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksiin (7) perustuvan yhdistetyn potilaspopulaation (n = 848) keskiarvoisen kuivapainon 82,9 kg oletettiin olevan lähellä suomalaista keskiarvoa, jolloin yhden kerran annosteluun laskettiin riittävän yksi pullo. Olettamalla, että annostelu tapahtuu kolme kertaa viikossa hemodialyysin yhteydessä ja että ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa,

difelikefaliinin lääkekustannukseksi saadaan 123 € viikossa. Difelikefaliinin annostelukustannukset on huomioitu hemodialyysin aikaisissa kustannuksissa.

Kutinaan liittyvät kustannukset

Kliinisissä tutkimuksissa (CLIN3105, KALM-1 ja KALM-2) kutinaan liittyvien hoitojen yleisyys kasvoi kutinan vaikeusasteen mukaan. Mallinnuksessa huomioitiin tyypillisimpinä hoitoina antihistamiini, topikaalisesti annettu kortikosteroidi, voide, gabapentiini/pregabaliini sekä laskimoinfuusiona annettava antibiootti. Kaikkien potilaiden oletettiin käyttävän voiteita. Kutinaan liittyvien hoitojen viikkokustannukset vaihtelivat välillä 33,51–46,22 € (vuosikustannukset 1 742,52–2 403,44 €). Kutinaan liittyviä hoitoja saavien potilaiden osuudet sekä hoitojen annostelu ja kustannukset on esitetty **liitteessä 6**.

Hemodialyysin aikaiset kustannukset

Hemodialyysin aikaisissa kustannuksissa huomioitiin varsinaisen hemodialyysiin liittyvien hoitojen lisäksi krooniseen munuaissairauteen liittyvät hoidot.

Varsinaisen hemodialyysin kustannuksissa huomioitiin dialyysin, päiväkäyntien, osastohoidon, operaatioiden ja muut erikoissairaanhoidon (other specialized care) kustannukset, joihin kuului muun muassa laboratoriotestit, diagnostiset testit ja verivalmisteet (13). Keskivaikean, vaikean ja sietämättömän kutinan kohdalla osasto- ja operaatiokustannukset kerrottiin vastaavilla hasardisuhteilla (1,06, 1,13 ja 1,21) kirjallisuuteen perustuen (14). Vuosittaiset hemodialyysikustannukset vaihtelivat siten välillä 41 930–43 207 €. Kustannukset on eritelty tarkemmin **liitteessä 7**.

Krooniseen munuaissairauteen ja hemodialyysiin liittyvissä hoidoissa huomioitiin erytropoieesia stimuloivat aineet (ESA), laskimoinfuusiona annettava rauta sekä fosfaatinisitojat. Hoitojen viikkokustannukset vaihtelivat välillä 47,21–55,49 € (vuosikustannukset 2 454,92–2 885,48 €). Hoitoja saavien potilaiden osuudet sekä hoitojen annostelu ja kustannukset on esitetty tarkemmin **liitteessä 7**.

Munuaissiirteeseen liittyvät kustannukset

Munuaissiirteen kustannukset arvioitiin kirjallisuuteen perustuen (13) ensimmäisen siirteen jälkeisen vuoden ja sen jälkeisten vuosien keskimääräisten erikoissairaanhoidon kustannusten erotuksena. Näin munuaissiirteen kustannusten arvioitiin olevan 54 199 €.

Munuaissiirteen jälkeiset kustannukset koostuivat hyljintälääkityksestä sekä muun erikoissairaanhoidon kustannuksista. Kirjallisuuden perusteella (13) muun erikoissairaanhoidon keskimääräisiksi vuosikustannuksiksi saatiin 12 272 €. Hyljintälääkityksessä huomioitiin takrolimuusi, mykofenolaatti ja metyyliprednisoloni, joiden vuosikustannukseksi arvioitiin 4 297 €. Hyljintälääkityksen kustannukset on eritelty tarkemmin **liitteessä 8**.

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 10**. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 9**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä difelikefaliinin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde

vertailuhoitoon verrattuna on noin 43 000 €/QALY. Mallinnuksen mukaan difelikefaliinia saavien potilaiden oletetaan elävän 0,363 vuotta ja 0,654 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin vertailuhoitoa saavat potilaat. Vastaavasti difelikefaliinin kustannukset ovat noin 28 000 € korkeammat kuin vertailuhoidossa.

Taulukko 10. Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Difelikefaliini	5,372	3,784	208 369	-	-	-	-
Vertailuhoito	5,010	3,130	180 398	0,363	0,654	27 971	42 788

Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin kustannuksista on esitetty **taulukossa 11**. Suurin ero difelikefaliinin ja vertailuhoidon kustannuksissa tulee difelikefaliinin lääkekustannuksista. Tarkempi erittely saavutettujen ja laatupainotettujen elinvuosien osalta on esitetty **taulukossa 12**.

Taulukko 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten osalta 3 %:n diskonttokorolla diskontattuna.

Kustannus	Difelikefaliini (€)	Vertailuhoito (€)	Erotus (€)
Hoitokustannukset, yhteensä	208 369	180 398	27 971
Difelikefaliini	16 595	0	16 595
Hemodialyysi, yhteensä	139 069	130 668	8 402
• Kutinaan liittyvät hoidot	5 453	5 623	-171
• Krooniseen munuaissairauteen tai hemodialyysiin liittyvät hoidot	7 564	7 384	180
• Hemodialyysi ja päiväkäynnit	73 411	67 754	5 657
• Muu erikoissairaanhoito	52 642	49 907	2 735
Munuaissiirre	13 354	12 561	793
Munuaissiirteen jälkeiset, yhteensä	39 351	37 169	2 181
• Lääkitys	10 205	9 639	566
• Erikoissairaanhoito	29 146	27 530	1 616

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia saavutettujen elinvuosien (LYG) ja laatupainotettujen elinvuosien (QALY) osalta 3 %:n diskonttokorolla diskontattuna.

	Difelikefaliini	Vertailuhoito	Erotus
LYG, yhteensä	5,372	5,010	0,363
• Hemodialyysi, yhteensä	2,997	2,766	0,231
• Munuaissiirteen jälkeen, yhteensä	2,375	2,243	0,132
QALY, yhteensä	3,784	3,130	0,654
• Hemodialyysi, yhteensä	1,904	1,355	0,550
• Munuaissiirteen jälkeen, yhteensä	1,880	1,776	0,104

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla. Skenaarioanalyysissä tutkittiin potilaiden ominaisuuksien, aikahorisontin ja mallin parametrien vaikutusta tuloksiin.

Deterministisen herkkyysanalyysin tulosten perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos on varsin robusti ± 10 %:n muutoksille kustannuksissa, utiliteeteissa, kuolleisuudessa ja munuaissiirteen yleisyydessä. Näillä muutoksilla saatu suurin muutos ICER:ssä oli ± 15 %:n luokkaa. ICER oli herkkä erityisesti hemodialyysin ja päiväkäyntien kustannuksen (ICER 38 206–47 369 €/QALY) ja kutinan vaikeusasteen utiliteettiarvon (ICER 37 898–49 127 €/QALY) muutoksille sellaisilla hemodialyysipotilailla, joilla ei ollut kutinaa. Deterministisen herkkyysanalyysin tulokset, jotka poikkesivat perusanalyysistä ± 10 %, on esitetty tarkemmin **liitteessä 10**.

Skenaarioanalyysien tulosten perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli suurempi, kun tarkasteltiin ainoastaan yli 75-vuotiaita ja pienempi 22–44-vuotiailla. Myös kutinan vaikeusasteen mukaan tehdyt skenaariot poikkesivat perusanalyysistä. Jos mallin alussa kaikilla potilailla olisi keskivaikea kutina, kasvaisi ICER noin 58 000 euroon per QALY. Vastaavasti jos kaikilla potilailla olisi vaikea kutina, ICER laskisi noin 31 000 euroon per QALY. Myyntiluvan haltija tarkasteli myös skenaariota, jossa vertailuhoidoksi valittiin laskimoinfuusiona annettava lumehoito, vaikka tämä ei ole relevantti vertailuhoito oikeassa elämässä. Tällaisen skenaarion tulos oli 71 000 €/QALY. Skenaarioanalyysien tulokset, jotka poikkesivat perusanalyysistä ± 10 %, on esitetty tarkemmin **liitteessä 10**.

4.3 Pohdinta

Tutkimusnäyttö difelikefaliinin tehosta ja turvallisuudesta perustuu kahteen faasin III tutkimukseen (KALM-1 ja KALM-2), joissa difelikefaliinia verrattiin laskimoinfuusiona annettavaan lumehoittoon. Myyntiluvan haltijan toimittamassa kustannusvaikuttavuusmallissa difelikefaliinia verrataan oireenmukaiseen hoitoon. Oireenmukainen hoito koostuu erilaisista voiteista ja kutinalääkkeistä, joilla ei kuitenkaan ole varsinaista käyttöaihetta kutinan hoidossa. Oireenmukaiseen hoitoon valitut vertailuhoidot varmistettiin suomalaisilta asiantuntijoilta ja samoja hoitoja käytettiin myös KALM-1- ja -2-tutkimuksissa. Lumehoittoa ei

voida antaa oikeassa elämässä potilaille, joten oireenmukaisen hoidon valinta vertailuhoidoksi oli perusteltua.

Mallin potilaspopulaation ominaispiirteet oli saatu pääosin Suomen munuaistautirekisteristä, mutta esimerkiksi kutinan vaikeusaste saatiin difelikefaliinin tehotutkimusten yhdistetystä aineistosta. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa ei kliinisessä työssä mitata krooniseen munuaistautiin liittyvää kutinaa tai sen vaikeusastetta millään mittarilla, joten tietoa siitä, kuinka moni potilas Suomessa sairastaa kutinaa tai mikä on kutinan vaikeusaste, ei ole. Mallin potilaspopulaation voidaan siis olettaa vastaavan hyvin suomalaisia potilaita, vaikka hieman epävarmuutta liittyy kutinan vaikeusasteeseen.

Myös mallin sisällä kutinan vaikeusasteiden siirtymiin liittyy hieman epävarmuutta. Difelikefaliinin osalta kutinan vaikeusasteen osuudet ensimmäisten 64 viikon aikana perustuivat kliinisiin tutkimuksiin, minkä jälkeen kutinan vaikeusasteen oletettiin pysyvän samana, kunnes potilas sai munuaissirteen tai kuoli. Difelikefaliinin pitkäaikaisvaikutuksista ei ole vielä tietoa, joten lähestymistapaa voidaan pitää konservatiivisena. Difelikefaliinihoito kuitenkin jatkuu mallissa 64 viikon jälkeen niin pitkään, kunnes potilas saa munuaissirteen tai kuolee. Vertailuhoidon osalta kutinan asteen oletettiin olevan koko aikahorisontin ajan samalla tasolla kuin lähtötilanteessa, kunnes potilas saa munuaissirteen tai kuolee.

Myös difelikefaliinin hoidon kestoon liittyy epävarmuutta. Mallinnuksessa hoidon keston keskiarvo oli 2,83 vuotta ja mediaani 1,54 vuotta. Hoidon kesto perustui mallin tiloihin eli difelikefaliinia tai vertailuhoitoa saivat kaikki potilaat hemodialyysi- tai munuaissirre-tilassa olevat potilaat, eikä hoidon kestoja mallinnettu erikseen. Difelikefaliinihaarassa difelikefaliinia saivat myös sellaiset potilaat, joilla ei ollut kutinaa tai kutinan aste oli lievä. Tämä ei vastaa difelikefaliinin myyntiluvan käyttöaihetta, sillä se on tarkoitettu keskivaikeasta tai vaikeasta kutinasta kärsiville potilaille. Malli oli kuitenkin rakennettu niin, että 64 viikon jälkeen difelikefaliini lopetetaan ainoastaan, jos potilas saa munuaissirteen tai kuolee. Tällainen lähestymistapa nostaa difelikefaliinin hoidon kustannuksia ja noin 10 % potilaista sai mallissa difelikefaliinia vielä seitsemän vuoden jälkeen.

Mallissa ei huomioitu difelikefaliinin haittatapahtumia ollenkaan. Terveysteen liittyvän elämänlaadun utiliteettiarvot saatiin kirjallisuudesta, joten niiden ei voida olettaa sisältävän difelikefaliinin haittatapahtumista mahdollisesti aiheutuvaa disutiliteettia. Myöskään haittatapahtumien hoidon kustannuksia ei huomioitu mallissa. KALM-1- ja -2-tutkimuksissa 25 %:lla difelikefaliinia saaneista potilaista raportoitiin vähintään yksi vakava haittatapahtuma, joista yleisimmät olivat rintakipu, hyperkalemia, keuhkokuume ja sepsis. Tällaisten haittatapahtumien hoidon voidaan olettaa aiheuttavan kustannuksia, joita ei kuitenkaan olla huomioitu mallissa. Näiden lisääminen malliin olisi todennäköisesti hieman nostanut difelikefaliinihaaran kustannuksia ja siten kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulosta.

5 Kustannukset ja budjettivaikutus

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle arvion difelikefaliinin budjettivaikutuksesta kroonista munuaissairautta sairastavilla hemodialyysissä olevilla potilailla, jotka kärsivät sairauteen liittyvästä keskivaikeasta tai vaikeasta kutinasta. Budjettivaikutuslaskelma perustuu kustannusvaikuttavuusanalyysiin.

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Kustannusten arvioinnissa on käytetty pohjana myyntiluvan haltijan toimittamaa kustannusvaikutusanalyysiä, jota on kuvattu tarkemmin **luvussa 4**. Esimerkkipotilaan piirteet on esitetty **taulukossa 8**. Lääkekustannuksina käytettiin sairaalassa annettaville lääkkeille verotonta tukkumyyntihintaa ja avohoidossa annettaville lääkkeille verotonta vähittäismyyntihintaa. Mallissa käytettiin myyntiluvan haltijan esittämiä pakkauskokoja tai pakkausten yhdistelmiä. Ylijäävää lääkemäärää ei sairaalavalmisteissa hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa. Arvioitu hoidon kesto perustuu kustannusvaikuttavuusmallin perusteella saatuun difelikefaliinihoidon keston (keskiarvo oli 2,83 vuotta ja mediaani 1,54 vuotta). Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuksessa on tarkasteltu viiden vuoden aikahorisonttia. Arvioinnissa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu- ja lääkekustannukset on esitetty tarkemmin **kappaleessa 4.1.6** sekä **liitteissä 6, 7 ja 8**.

5.2 Potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltija arvioi difelikefaliinilla potentiaalisesti hoidettavien potilaiden määrää rekisteritiedon ja asiantuntijakeskusteluiden perusteella. Suomen munuaistautirekisterin mukaan vuonna 2020 hemodialyysi aloitettiin 369 uudelle potilaalle, ja koko vuoden aikana hemodialyysia tai hemodiafiltraatiota annettiin 1 538 potilaalle. Myyntiluvan haltijan asiantuntijoiden mukaan arviolta 20 %:lla kaikista hemodialyysipotilaista on keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa. Näin ollen difelikefaliinihoidolle soveltuva vuosittainen potilasmäärä on korkeintaan 308 potilasta ($20\% \cdot 1\,538$) ja uusien potilaiden määrä korkeintaan 74 potilasta ($20\% \cdot 369$).

Budjettivaikutuksen arvioinnissa oletettiin konservatiivisesti, että kaikki (100 %) hoitoon soveltuvista potilaista saavat difelikefaliinihoitoa. Vuonna 2023 hoitoa saa siis 382 (308+74) potilasta, ja potilasmäärä kasvaa vuosittain 74 potilaalla (**taulukko 13**).

Fimean klininen asiantuntija pitää myyntiluvan haltijan esittämää potilasmäärää oikeansuuntaisena, mutta arvio on todennäköisesti maksimimäärä.

Taulukko 13. Vuosittainen potilasmäärä myyntiluvan haltijan käyttämässä budjettivaikutusmallissa.

Kohortin aloitusvuosi	2023	2024	2025	2026	2027
vuosi 1	382	74	74	74	74
vuosi 2	-	382	74	74	74
vuosi 3	-	-	382	74	74
vuosi 4	-	-	-	382	74
vuosi 5	-	-	-	-	382
Potilaita yhteensä	382	456	530	604	678

5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Potilaskohtaiset kustannukset arvioitiin myyntiluvan haltijan toimittaman kustannusvaikutusanalyysin laskelmien perusteella erikseen arvioitavalle hoidolle sekä vertailuhoidolle ensimmäisen viiden vuoden ajalle hoidon aloituksesta (**taulukko 14**). Koko populaatiolle esitetyt vuosittaiset kustannukset on esitetty **liitteessä 11**.

Taulukko 14. Potilaskohtaiset vuosittaiset kustannukset euroina myyntiluvan haltijan laskelmiin perustuen.

	1. vuosi (€)	2. vuosi (€)	3. vuosi (€)	4. vuosi (€)	5. vuosi (€)
Difelikefaliini, yhteensä	51 612	37 705	28 956	22 474	17 536
Difelikefaliinin lääkekustannus	5 393	3 446	2 433	1 817	1 351
Hemodialyysi					
• Kutinan hoito	1 637	1 142	850	631	466
• Munuaissairauteen tai hemodialyysin liittyvät	2 246	1 590	1 184	879	650
• Hemodialyysi	21 508	15 502	11 552	8 578	6 344
• Muu erikoissairaanhoido	15 509	11 095	8 266	6 138	4 538
Munuaissiirre	4 588	3 075	2 141	1 494	1 032
Munuaissiirteen jälkeen					
• Hyljintälääkitys	190	481	656	762	818
• Erikoissairaanhoido	541	1 374	1 874	2 176	2 337
Vertailuhoito, yhteensä	46 499	33 729	25 350	19 196	14 654
Difelikefaliinin lääkekustannukset	0	0	0	0	0
Hemodialyysi					
• Kutinan hoito	1 776	1 246	898	645	460
• Munuaissairauteen tai hemodialyysin liittyvät	2 329	1 635	1 179	847	605
• Hemodialyysi	21 353	14 987	10 819	7 775	5 560
• Muu erikoissairaanhoido	15 736	11 044	7 970	5 726	4 093
Munuaissiirre	4 575	2 980	2 006	1 355	905
Munuaissiirteen jälkeen					
• Hyljintälääkitys	189	477	643	738	786
• Erikoissairaanhoido	540	1 361	1 835	2 109	2 244

5.4 Budjettivaikutukset

5.4.1 Myyntiluvan haltijan perusanalyysi

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysi on tehty viidelle vuodelle (2023–2027) kustannusvaikuttavuusmallin rakenteeseen ja kustannuksiin pohjautuen.

Myyntiluvan haltijan esittämällä potilasmäärällä (382 potilasta ensimmäisenä vuonna 2023 ja 74 potilaalla vuodessa vuosittain) difelikefaliinin budjettivaikutus on vuosittain noin kaksi miljoonaa euroa, kun sitä verrataan myyntiluvan haltijan esittämiin vertailuhoitoon ja oletetaan, että difelikefaliini korvaa vertailuhoidon täysin vuodesta 2023 alkaen (**taulukko 15**).

Taulukko 15. Myyntiluvan haltijan euromääräinen budjettivaikutusarvio vuosille 2023–2027.

	2023	2024	2025	2026	2027
Perusanalyysi: 20 % potilaista hoitoon soveltuvia (382 potilasta alussa, 74 lisää vuosittain)					
Difelikefaliini	21 468 297	19 736 931	19 055 412	18 633 238	18 344 433
Vertailuhoito	19 510 545	17 802 325	16 946 257	16 370 723	15 984 819
Erotus	1 957 752	1 934 606	2 109 154	2 262 515	2 359 613

5.4.2 Fimean skenaarioanalyysi

Potilasmäärän epävarmuuden takia Fimea teki myyntiluvan haltijan malliin perustuvan skenaarioanalyysin, jossa difelikefaliinihoidolle soveltuvien hemodialyysipotilaiden osuus kaikista hemodialyysipotilaista oli puolet (10 %).

Puolittamalla oletettu potilasmäärä saatiin difelikefaliinin budjettivaikutukseksi vuosittain noin miljoona euroa (**taulukko 16**).

Taulukko 16. Fimean skenaarioanalyysien mukaisten potilasmäärien hoitojen diskonttaamattomat kustannukset ja budjettivaikutukset euroina vuosille 2023–2027.

	2023	2024	2025	2026	2027
Fimean skenaario: 10 % potilaista hoitoon soveltuvia (191 potilasta alussa, 37 lisää vuosittain)					
Difelikefaliini	10 734 149	9 868 465	9 527 706	9 316 619	9 172 216
Vertailuhoito	9 755 273	8 901 162	8 473 129	8 185 362	7 992 410
Erotus	978 876	967 303	1 054 577	1 131 258	1 179 807

5.5 Pohdinta

Budjettivaikutusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan tekemään laskelmaan, jossa on arvioitu difelikefaliinin käyttöaiheen mukainen potilasmäärä rekisteritiedon ja asiantuntijakeskusteluihin perustuen ja hoitojen kustannukset yrityksen toimittaman kustannusvaikuttavuusmallin perusteella. Difelikefaliinihoidon budjettivaikutus on myyntiluvan haltijan arvion mukaan listahinnoin noin 2,0–2,4 miljoonaa euroa vuosittain vuosille 2023–2027. Arvioon liittyy jonkin verran epävarmuutta johtuen potilasmäärästä sekä kustannusvaikuttavuusmallin oletuksista, joita on avattu enemmän **kappaleessa 4.3**.

Budjettivaikutuksen keskeinen epävarmuustekijä on potilasmäärä. Hemodialyysiin liittyvää keskivaikeaa ja vaikeaa kutinaa ei ole systemaattisesti selvitetty, jolloin potilasmääräarvio nojautuu vahvasti myyntiluvan haltijan asiantuntijoiden lausuntoihin. Tästä johtuen Fimean arviointiryhmä teki skenaarioanalyysin liittyen difelikefaliinihoitoon soveltuvien keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa kärsivien hemodialyysipotilaiden osuudesta. Vuosille 2023–2027 budjettivaikutus 10 %:lla hoitoon soveltuvista potilaista olisi tällöin 1,0–1,2 miljoona euroa listahinnoilla vuosittain olettaen, että arvioitava hoito korvaa täysin vertailuhoidot. Laskelmat perustuvat oletukseen, että difelikefaliinihoito aloitetaan kaikille nykyisille ja uusille soveltuville hemodialyysipotilaille.

6 Johtopäätökset

- Krooniseen munuaissairauteen liittyvä kutina (chronic kidney disease associated pruritus, CKD-aP) huonontaa siitä kärsivien elämänlaatua merkittävästi. Tällä hetkellä EU:n alueella ei ole käytössä CKD-aP:n hoitoon hyväksyttyä lääkehoitoa. Tämä arviointi perustuu KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksiin, joissa difelikefaliinihoitoa verrattiin lumehoitoon.
- KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten tulokset yhdistävässä analyysissä 51,1 % difelikefaliinia saaneista potilaista ja 35,2 % lumehoittoa saaneista potilaista raportoi kutinansa vähentyneen kliinisesti merkittävässä määrin, eli vähintään kolmen pisteen verran WI-NRS-asteikolla. Tulosten mukaan myös potilaiden kutinaan liittyvä elämänlaatu parani kliinisesti merkittävästi difelikefaliinia saaneilla enemmän kuin lumehoittoa saaneilla, kahdella eri kutinaan liittyvällä elämänlaatumittarilla mitattuna.
- Alaryhmäanalyysien perusteella ei ole mahdollista erottaa rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät difelikefaliinihoidosta toisia enemmän.
- Difelikefaliinia saaneilla havaittiin hieman useammin ripulia, huimausta, pahoinvointia, hyperkalemiaa, päänsärkyä, uneliaisuutta ja selkäkipua. Vakavien haittatapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen kummassakin hoitohaarassa.
- Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 43 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan analyysin tulos on todennäköisesti oikeaa suuruusluokkaa.
- Fimean arviointiryhmän mukaan myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokseen liittyy hieman epävarmuutta johtuen mallin oletuksista kutinan vaikeusasteesta ja difelikefaliinihoidon kestosta sekä haittatapahtumien puuttumisesta mallista.
- Budjettivaikutusten arviointi perustuu myyntiluvan haltijan laskelmiin. Potilaskohtaiset kustannukset difelikefaliinihoidolle ovat noin 51 600 € ensimmäisenä käyttöönoton vuonna ja 37 700–17 500 € seuraavina vuosina. Myyntiluvan haltijan mallinnuksen perusteella keskimääräinen difelikefaliinihoidon kesto on noin 2,8 vuotta.
- Myyntiluvan haltijan esittämällä potilasmäärällä (382 potilasta ensimmäisenä vuonna 2023 ja 74 potilaalla seuraavina vuosina) difelikefaliinin budjettivaikutus on vuosittain noin kaksi miljoonaa euroa, kun sitä verrataan myyntiluvan haltijan esittämiin vertailuhoitoihin ja oletetaan, että difelikefaliini korvaa vertailuhoidon täysin vuodesta 2023 alkaen.
- Budjettivaikutukseen liittyy jonkin verran epävarmuutta potilasmäärän ja hoitoon soveltuvien potilaiden osalta. Fimean skenaarioanalyysin mukaan puolittamalla myyntiluvan haltijan arvioima hoitoon soveltuvien potilaiden osuus saataisiin vuosittaiseksi budjettivaikutukseksi noin miljoona euroa.

Lähteet

1. Kapruvia (difelikefaliini). EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 22.4.2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kapruvia-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 [Viitattu 22.9.2022];2020(12).
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011393.pub2/full>
3. Suomen nefrologiyhdistys ry:n työryhmä: CKD-strategia. [Viitattu 28.9.2022].
<https://www.e-julkaisu.fi/sny/ckd-strategia/mobile.html#pid=1>
4. Kapruvia (difelikefaliini). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005612/0000. European Medicines Agency EMA. 2022.
5. Fishbane S, Jamal A, Munera C, ym. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. New England Journal of Medicine. 2020 [Viitattu 17.8.2022];382(3):222–32. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912770>
6. Topf J, Wooldridge T, McCafferty K, ym. 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 [Viitattu 17.8.2022];4(8):100512. DOI:10.1016/J.XKME.2022.100512
7. Fishbane S, Wen W, Munera C, ym. 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. DOI:10.1016/J.XKME.2022.100513
8. Vernon M, Ständer S, Munera C, ym. Clinically meaningful change in itch intensity scores: An evaluation in patients with chronic kidney disease-associated pruritus. J Am Acad Dermatol. huhtikuuta 2021;84(4):1132–4. DOI:10.1016/j.jaad.2020.06.991
9. Krajewski PK, Olczyk P, Krajewska M, ym. Clinical Characteristics of Itch in Renal Transplant Recipients. Front Med (Lausanne). 20. tammikuuta 2021;7:1055. DOI:10.3389/FMED.2020.615334/BIBTEX
10. Hallinen T, Soini EJO, Martikainen JA, ym. Costs and quality of life effects of the first year of renal replacement therapy in one Finnish treatment centre. <https://doi.org/10.3111/13696990903119530>. 2009 [Viitattu 18.11.2022];12(2):136–40. DOI:10.3111/13696990903119530
11. de Vries EF, Rabelink TJ, van den Hout WB. Modelling the Cost-Effectiveness of Delaying End-Stage Renal Disease. Nephron. 1. kesäkuuta 2016 [Viitattu 18.11.2022];133(2):89–97. DOI:10.1159/000446548
12. Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, ym. Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 1. joulukuuta 2017 [Viitattu 18.11.2022];32(12):2106–11. DOI:10.1093/NDT/GFW335

13. Helanterä I, Isola T, Lehtonen TK, ym. Association of Clinical Factors with the Costs of Kidney Transplantation in the Current Era. *Ann Transplant*. 2. heinäkuuta 2019;24:393–400. DOI:10.12659/AOT.915352
14. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, ym. Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney Med*. 1. tammikuuta 2021 [Viitattu 18.11.2022];3(1):42-53.e1. DOI:10.1016/j.xkme.2020.08.011
15. Weiner DE, Vervloet MG, Walpen S, ym. Safety and Effectiveness of Difelikefalin in Patients With Moderate-to-Severe Pruritus Undergoing Hemodialysis: An Open-Label, Multicenter Study. *Kidney Med*. lokakuuta 2022;4(10):100542. DOI:10.1016/j.xkme.2022.100542
16. Wala K, Szepietowski JC. Difelikefalin in the Treatment of Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 28. heinäkuuta 2022;15(8). DOI:10.3390/ph15080934
17. Narita I, Tsubakihara Y, Uchiyama T, ym. Efficacy and Safety of Difelikefalin in Japanese Patients With Moderate to Severe Pruritus Receiving Hemodialysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2210339. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.10339
18. Fishbane S, Mathur V, Germain MJ, ym. Randomized Controlled Trial of Difelikefalin for Chronic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):600–10. DOI:10.1016/j.ekir.2020.01.006

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät difelikefaliinihoitoon kroonista munuaissairautta sairastavilla hemodialyysissä olevilla potilailla, jotka kärsivät sairauteen liittyvästä keskivaikeasta tai vaikeasta kutinasta hoidossa.

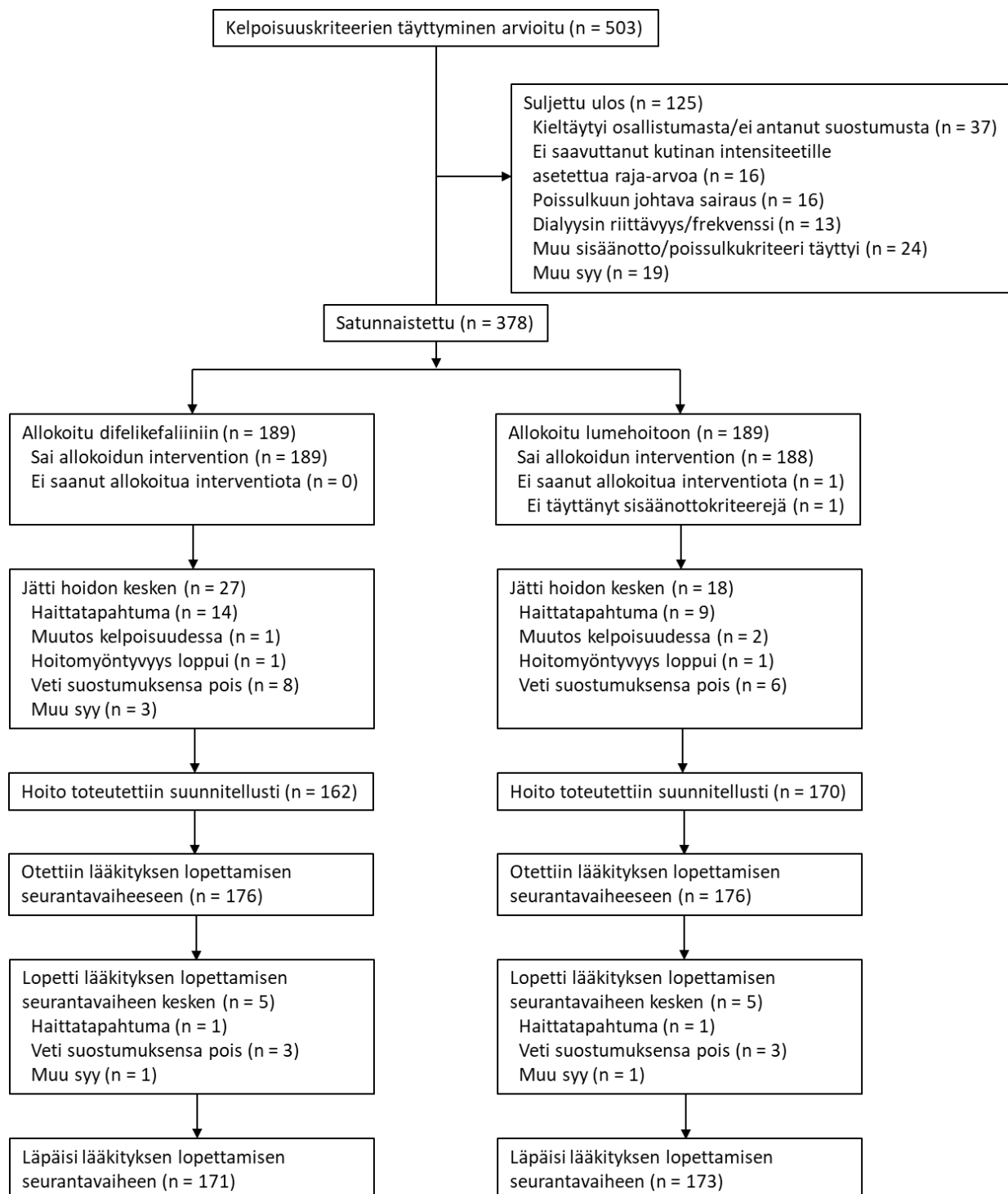
Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 21.11.2022.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi kesken. Arvioitu valmistumisaika on 4/2023.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Arviointi kesken. Arvioitu valmistumisaika on 3/2023.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi kesken.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Ei tietoa.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinrådet)	Ei tietoa.

Liite 2. KALM-1 ja KALM-2-tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit (1).

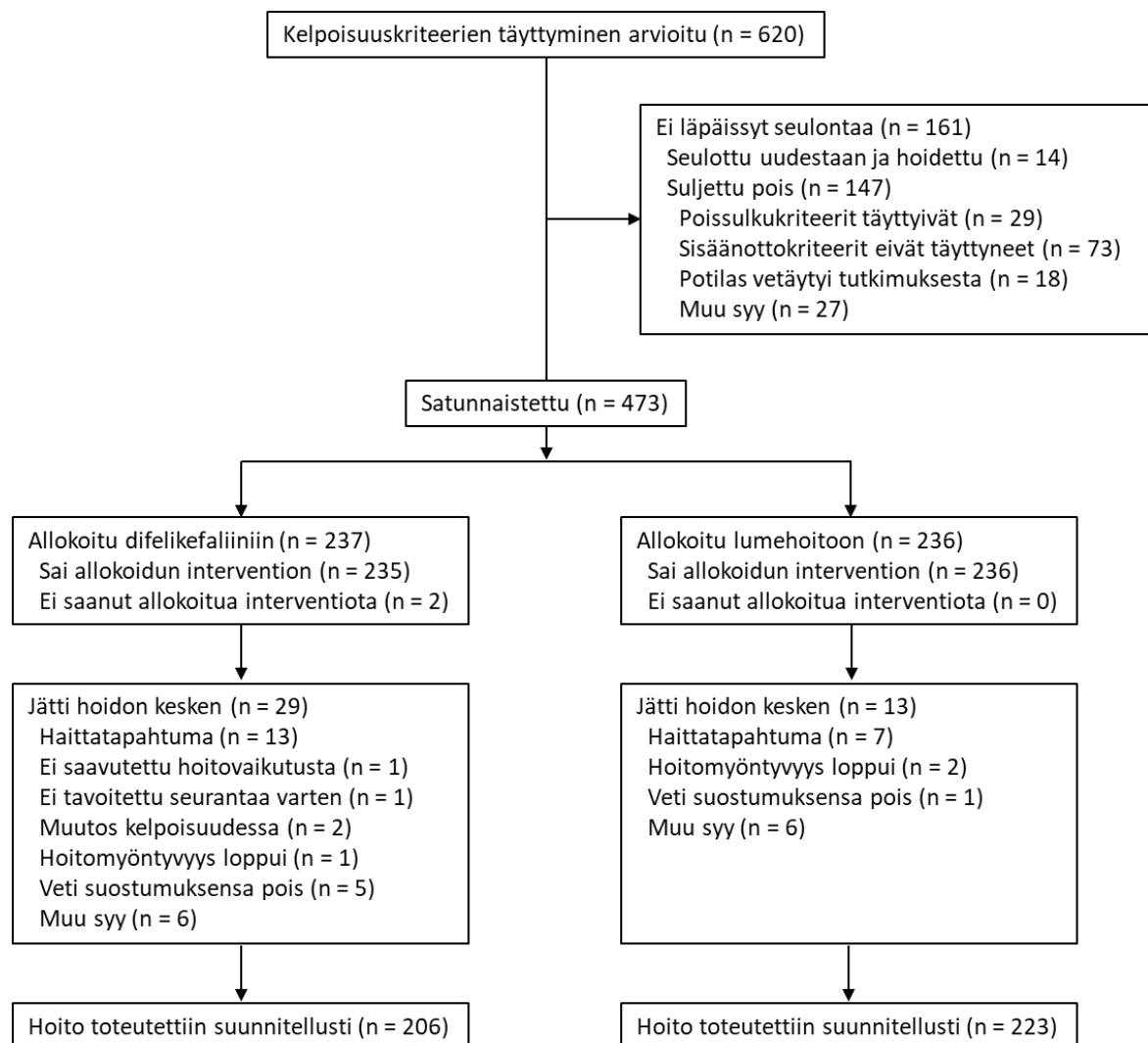
Inclusion criteria: The eligible subjects were male or female, 18 years of age or older, with end-stage renal disease (ESRD) and had been undergoing HD 3 times per week for at least 3 months prior to the start of screening, had a prescription dry body weight between 40.0 and 135.0 kg inclusive, had at least 2 single-pool measurements ≥ 1.2 for [dialyzer clearance of urea $\times$ dialysis time] / volume of distribution of urea (or Kt/V), or at least 2 urea reduction ratio measurements $\geq 65\%$, or 1 single-pool Kt/V measurement ≥ 1.2 and 1 urea reduction ratio measurement $\geq 65\%$ on different dialysis days during the 3-month period prior to screening, had completed at least 4 WI-NRS worksheets prior to randomization, had a mean baseline WI-NRS score >4 (CLIBN3102) or ≥ 5 (CLIN3103), defined as the average of all non-missing pre-randomization scores for the seven daily assessments before randomisation.

Exclusion Criteria: A subject was excluded from the Double-blind Phase of the study if he/she was scheduled to receive a kidney transplant during the study; had known history of allergic reaction to opiates, such as hives; had a concomitant disease or a history of any medical condition such as known or suspected history of alcohol, narcotic, or other drug abuse, or substance dependence within 12 months prior to screening, significant systolic or diastolic heart failure, severe mental illness or cognitive impairment, any other relevant acute or chronic medical or neuropsychiatric condition within 3 months prior to screening; had received new or changed treatment for itch, including antihistamines, corticosteroids, opioids, gabapentin, or pregabalin within 14 days prior to screening; had received another investigational drug within 30 days prior to the start of screening or was planning to participate in another clinical study while enrolled in this study; in the opinion of the investigator, had pruritus attributed to a cause other than ESRD or its complications; had localized itch restricted to the palms of the hands; had pruritus only during the haemodialysis session; was receiving ongoing ultraviolet B treatment and anticipated receiving such treatment during the study; had participated in a previous clinical study with difelikefalin.

Liite 3. Vuokaavio KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten potilasvirroista.



Liitekuvio 3a. KALM-1-tutkimuksen potilasvirta.



Liitekuvio 3b. KALM-2-tutkimuksen potilasvirta.

Liite 4. KALM-1 ja KALM-2-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (6).

	KALM-1		KALM-2		
	Difelikefaliini (n = 189)	Lumehoito (n = 189)	Difelikefaliini (n = 237)	Lumehoito (n = 236)	Yhteensä (n = 851)
Ikä, keskiarvo (SD)	58,2 (11,2)	56,7 (13,9)	59,8 (13,2)	59,6 (13,1)	-
Miehiä, n (%)	112 (59,3)	119 (63,0)	137 (57,8)	139 (58,9)	507 (59,6)
Maantieteellinen alue					
• Yhdysvallat	189 (100)	189 (100)	146 (61,6)	133 (56,4)	657 (77,2)
• Itä-Eurooppa	-	-	54 (22,8)	60 (25,4)	-
• Länsi-Eurooppa	-	-	29 (12,2)	31 (13,1)	-
• Aasia	-	-	8 (3,4)	12 (5,1)	-
Kuivapaino, keskiarvo (SD)	85,9 (20,3)	85,3 (21,6)	81,4 (19,7)	80,0 (19,5)	-
Aika vuosissa erittäin vaikean munuaisten vajaatoiminnan diagnoosista, keskiarvo (SD)	4,7 (3,9)	5,7 (5,2)	5,2 (4,7)	5,5 (4,5)	-
Vuosia hemodialyysissä, keskiarvo (SD)	4,4 (4,0)	4,7 (4,2)	4,8 (4,6)	5,1 (4,3)	-
Kroonisen munuaissairauden aiheuttaja/syy(?)					
• Verenpainetauti	63 (33,3)	78 (41,3)	59 (24,9)	60 (25,4)	260 (30,6)
• Diabetes	107 (56,6)	94 (49,7)	112 (47,5)	118 (49,8)	431 (50,6)
• Maksan monirakkulatauti	0 (0)	2 (1,1)	14 (5,9)	13 (5,5)	29 (3,4)
• Munuaiskerästulehdus	7 (3,7)	4 (2,1)	11 (4,6)	12 (5,1)	34 (4,0)
• Joku muu syy	12 (6,3)	11 (5,8)	35 (14,8)	39 (16,5)	97 (11,4)
Kutinan kesto vuosissa, keskiarvo (SD)	3,2 (3,2)	3,4 (3,4)	3,2 (4,5)	3,2 (3,2)	-
Verikoearvot ^a					
• Bilirubiini, keskiarvo (SD), md/dL	0,6 (0,9)	0,5 (0,3)	0,5 (0,2)	0,5 (0,3)	-
• Kalsium, keskiarvo (SD), md/dL	8,4 (0,8)	8,4 (0,8)	8,8 (0,8)	8,8 (0,8)	-
• Fosfaatti, keskiarvo (SD), md/dL	5,6 (1,9)	5,6 (1,9)	5,6 (2,2)	5,6 (2,2)	-
Käytti kutinalääkkeitä, n (%)	72 (38,1)	78 (41,3)	87 (36,7)	85 (36,0)	322 (37,8)
Yleisimmin käytetyt (> 2 %) kutinalääkkeet, n (%)					
• Difenhydramiini	61 (32,3)	71 (37,8)	43 (18,3)	24 (10,2)	199 (23,4)

	KALM-1		KALM-2		
	Difelikefaliini (n = 189)	Lumehoito (n = 189)	Difelikefaliini (n = 237)	Lumehoito (n = 236)	Yhteensä (n = 851)
• Hydroksitsiini	20 (10,6)	21 (11,2)	20 (9,4)	21 (13,1)	82 (9,6)
• Triamsinoloni	5 (2,6)	3 (1,6)	-	-	8 (0,9)
• Klemastiini	-	-	7 (3,0)	10 (4,2)	17 (2,0)
• Loratadiini	1 (0,5)	4 (2,1)	5 (2,1)	4 (1,7)	14 (1,6)
• Ammoniumlaktaatti	2 (1,1)	4 (2,1)	-	-	6 (0,7)
• Setiritsiini	-	-	4 (1,7)	7 (3,0)	11 (1,3)
• Kloorifeniramiini	-	-	2 (0,9)	5 (2,1)	7 (0,8)
Potilaalla on aiemmin ollut jokin tietty lääketieteellinen tapahtuma ^b , n (%)	25 (13,2)	28 (14,8)	42 (17,7)	37 (15,7)	132 (15,5)
WI-NRS-tulos, keskiarvo (SD)	7,1 (1,4)	7,2 (1,6)	7,3 (1,4)	7,1 (1,4)	-
5D Itch Scale-kokonaistulos, keskiarvo (SD)	16,9 (3,5)	17,9 (3,5)	16,7 (3,5)	16,2 (3,3)	-
Skindex-10-kokonaistulos, keskiarvo (SD)	36,2 (14,4)	38,3 (15,4)	35,5 (15,0)	34,2 (14,7)	-

^a Yksikköjen muuntokertoimet: bilirubiini mg/dL → μmol/L: ×17,1; kalsium mg/dL → mmol/L: × 0,2495; fosfaatti mg/dL → mmol/L: × 0,3229. ^b Huomioituja tapahtumia ovat kaatuminen, kaatumiseen liittyvä murtuma, sekavuus, muuttunut mielentila, sekavuus, kävelyhäiriöt ja liikehäiriöt.

Liite 5. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät krooniseen munuaissairauteen liittyvän kutinan hoitoa hemodialyysipotilailla. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 17.8.2022. Hakutermit: difelikefalin OR CR845 OR Kapruvia. Hakutuloksia löytyi 22 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin kaksi tutkimusta, ja 20 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 5): NCT03998163, NCT03636269, NCT03422653, NCT03281538, NCT02858726,
- Ei koskenut kyseistä sairautta (n = 12)
- Potilaat eivät olleet dialyysissä (n = 2)
- Expanded access program (n = 1)

Tutkimuksen tunnistus	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT02229929	Hemodialysis patients with uremic pruritus	• Intravenous CR845, 0.5 mcg/kg • Intravenous CR845, 1.0 mcg/kg • Intravenous CR845, 2.5 mcg/kg • Intravenous matched placebo	89	Change in Worst Itching Intensity using a 100-mm Visual Analog Scale [Time Frame: 2 weeks]	7/2015
NCT03617536	Chronic kidney disease patients with moderate-to-severe pruritus	• CR845 0.25 mg Oral Tablet • CR845 0.5 mg Oral Tablet • CR845 1 mg Oral Tablet • Placebo Oral Tablet	271	Reduction of itch-intensity as assessed by the change from baseline in weekly mean of the daily 24-hour Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (NRS) score during Week 12	10/2019

Liite 6. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia kutinan hoitoon.

Liitetaulukko 6a. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa käyttämä arvio kutinaan liittyvien eri hoitojen käytöstä eri kutinan vaikeusasteisilla potilailla.

Treatment	None	Mild	Moderate	Severe	Overwhelming
Antihistamine ¹	████	████	████	████	████
Topical corticosteroid ²	████	████	████	████	████
Emollient ³	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Gabapentin / pregabalin ⁴	20,2 %	20,2 %	20,2 %	20,2 %	20,2 %
IV antibiotic ⁵	4,05 %	4,19 %	4,56 %	5,35 %	6,28 %

1) All patients using anti-itch medication in difelikefalin trials are modeled to use an antihistamine, in line with the difelikefalin trials (Fishbane et al. 2022). 2) In the KALM-1 and -2 trials, 5.8 % (n=30/517) of patients with difelikefalin exposure and with anti-itch medication used hydrocortisone (Fishbane et al. 2022, Table 1). This proportion was modeled to be equal for all severities. 3) All CKD patients are modeled to use emollients (standard practice). 4) In total 20.2 % of all trial patients in KALM-1 and KALM-2 used gabapentin or pregabalin for any condition (Topf et al. 2022). Data for differentiating use across different pruritus severities were not available. 5) IV antibiotic use is based on Ramakrishnan et al. 2013, Table 7.

Liitetaulukko 6b. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa käyttämien kutinan hoitoon liittyvien lääkkeiden annostus.

Treatment	None	Mild	Moderate	Severe	Overwhelming
Antihistamine ¹	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Topical corticosteroid ²	3,00 g	3,00 g	3,00 g	3,00 g	3,00 g
Emollient ³	50,00 g	50,00 g	50,00 g	50,00 g	50,00 g
Gabapentin / pregabalin ⁴	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
IV antibiotic	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

1) Minimum dose of 25 mg once a day (Atarax SPC). 2) 0.5 g of topical corticosteroid is enough for an area of approximately 2 hands. Administered 1-3 times a day (Airola 2020). 3) Maximum reimbursable amount per month (4500 g). 4) Maximum dose for patients with creatinine clearance below 15 ml / min (Neurontin SPC).

Liitetaulukko 6c. Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa käyttämien kutinan hoitoon liittyvien lääkkeiden hinnat.

Treatment	Product	Strength	Cost per package	Package size	Cost per unit
Antihistamine	Hyrdoxizine Orifarm	25 mg	10,32 €	100 tabl	0,0041 €
Topical corticosteroid	Hydrocortison-ratiopharm 1%	1	10,58 €	100 g	0,1058 €
Emollient	Aqualan Duo	1	15,65 €	500 g	0,0313 €
Gabapentin / pregabalin	Neurontin Orifarm	300 mg	16,05 €	100 tabl	0,0005 €
IV antibiotic					2 384,73 €

Finnish Medicines tariff (FMT) 9/2022, prices without VAT. IV-antibiotic: Mäklin & Kokko 2020; Liitetaulukko 4: 278 Ihon/ihonal elinten inf.sair,aik,ei K

Liite 7. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia kroonisen munuaissairauden ja hemodialyysin hoitoon.

Liitetaulukko 7a. Hemodialyysi tai krooniseen munuaissairauteen liittyvien hoitojen saannin osuus.

Treatment	None	Mild	Moderate	Severe	Overwhelming
ESA	89,16 %	89,16 %	89,21 %	89,49 %	89,81 %
IV Iron	72,80 %	72,69 %	72,69 %	73,71 %	73,22 %
Primary phosphate binder (calcium carbonate + vitamin D)	76,33 %	78,64 %	80,51 %	80,94 %	81,74 %
Second phosphate binder (sevelamer)	8,11 %	8,58 %	9,93 %	10,46 %	10,28 %

Source: Ramakrishnan et al. 2013, Table 7 (patient-months with use)

Liitetaulukko 7b. Hemodialyysi tai krooniseen munuaissairauteen liittyvien hoitojen saannin annostelu.

Treatment	None	Mild	Moderate	Severe	Overwhelming
ESA ¹	53397,13 IU	55061,39 IU	56200,29 IU	59394,10 IU	63405,41 IU
IV Iron ¹	237,19 mg	236,42 mg	238,10 mg	241,30 mg	247,62 mg
Primary phosphate binder (calcium carbonate + vitamin D) ²	1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Second phosphate binder (sevelamer) ³	6000 mg	6000 mg	6000 mg	6000 mg	6000 mg

1) Ramakrishnan et al. 2013, Table 7. 2) Kaartinen 2020. 3) Expected average daily dose as per Renvela SPC.

Liitetaulukko 7c. Hemodialyysi tai krooniseen munuaissairauteen liittyvien hoitojen saannin kustannukset.

Treatment	Product	Strength	Cost per package	Package size	Cost per unit
ESA	Retacrit Orifarm	40000 IU/ml	124,48 €	1	0,0031 €
IV Iron	Venofer	20 mg/ml	88,12 €	25	0,1762 €
Primary phosphate binder (calcium carbonate + vitamin D)	Calcichew D3 Extra	500 mg	18,16 €	100	0,0004 €
Second phosphate binder (sevelamer)	Renvela Orifarm	800 mg	129,55 €	180	0,0009 €

Wholesale prices for ESA and iron; retail prices without VAT for calcium carbonate and sevelamer (FMT 9/2022).

Liite 8. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia liittyen päiväkäynteihin, operaatioihin ja terveydenhuollon käyttöön.

Liitetaulukko 8a. Hemodialyysiin liittyvät vuosittaiset kustannukset poislukien lääkitys.

	None	Mild	Moderate	Severe	Overwhelming
Dialysis and outpatient clinic visits	24 493 €	24 493 €	24 493 €	24 493 €	24 493 €
Ward	3 849 €	3 849 €	4 080 €	4 357 €	4 665 €
Operations	2 195 €	2 195 €	2 327 €	2 481 €	2 656 €
Other specialized care	11 393 €	11 393 €	11 393 €	11 393 €	11 393 €

Sources: Helanterä et al. 2019 Values digitized from Figure 2 (Digitized average for 4 to 1 year prior transplantation); Rate ratios for Ward care and operations from Sukul et al. 2021, Figure 3B. Costs inflated to 2021 level. Data from Helanterä et al. 2019 taken to represent the none-mild pruritus population, as they are estimated to represent 80 % of the CKD hemodialysis patients.

Liitetaulukko 8b. Munuaissiirteen jälkeiset lääkityskustannukset.

Treatment	Product	Strength	Cost per package	Package size	Daily dose	Daily units	Cost per year
Tacrolimus	Dailiport	5 mg	247,01 €	50	8 mg	1	1 804,41 €
		3 mg	156,57 €	50		1	1 143,74 €
Mycophenolate	Cellcept Orifarm	500 mg	41,83 €	50	2000 mg	4	1 222,27 €
Methylprednisolone	Medrol	4 mg	17,27 €	50	4 mg	1	126,16 €
Total							4 296,58 €

Sources: Drug dosing from SPCs. Average patient weight based on KALM-1 and 2 studies (Topf et al. 2022, Table 1)

Liite 9. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Difelikefaliini	6,535	4,665	238 495	-	-	-	-
Vertailuhoito	6,067	3,898	206 007	0,468	0,767	32 488	42 332

Liitetaulukko 9a. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia diskonttaamattomien (diskonttokorko 0 %) kustannusten osalta.

Kustannus	Difelikefaliini (€)	Vertailuhoito (€)	Erotus (€)
Hoitokustannukset, yhteensä	238 495	206 007	32 488
Difelikefaliini	18 092	0	18 092
Hemodialyysi, yhteensä	152 086	141 776	10 310
• Kutinaan liittyvät hoidot	5 959	6 100	-142
• Krooniseen munuaissairauteen tai hemodialyysiin liittyvät hoidot	8 269	8 011	258
• Hemodialyysi ja päiväkäynnit	80 293	73 516	6 777
• Muu erikoissairaanhoito	57 566	54 149	3 417
Munuaissiirre	14 364	13 443	920
Munuaissiirteen jälkeiset, yhteensä	53 953	50 788	3 165
• Lääkitys	13 991	13 171	821
• Erikoissairaanhoito	39 962	37 617	2 345

Liite 10. Myyntiluvan haltijan herkkyys- ja skenaarioanalyysien tuloksia.

Liitekuvio 10a. Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyysanalyysin tulokset, jotka poikkeavat $\pm 10\%$ perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Scenario	Incremental cost (€)	Incremental QALY	ICER (€/QALY)
Base case	27 971	0,654	42 788
Cost inputs -10 %			
Dialysis and outpatient clinic			
Pruritus severity: None	24 976	0,654	38 206
Cost inputs +10 %			
Dialysis and outpatient clinic			
Pruritus severity: None	30 966	0,654	47 369
Health utility inputs -10 %			
Hemodialysis			
Pruritus severity: None	27 971	0,569	49 127
Pruritus severity: Mild	27 971	0,588	47 597
Health utility inputs +10 %			
Hemodialysis			
Pruritus severity: None	27 971	0,738	37 898

Liitetaulukko 10b. Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka poikkeavat $\pm 10\%$ perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Scenario	Incremental cost (€)	Incremental QALY	ICER (€/QALY)
Base case	27 971	0,654	42 788
Baseline age			
20 to 44 years	25 851	0,772	33 493
75 years or older	21 458	0,436	49 206
Baseline pruritus severity			
Moderate	26 214	0,449	58 425
Severe	23 286	0,749	31 097
Time horizon			
1 year	5 737	0,100	57 473
Effects			
Comparator efficacy: IV placebo	22 110	0,311	71 043
Comparator efficacy: Average between base case and IV placebo	24 863	0,464	53 546
Mortality not considered (rate set to 0)	39 503	1,822	21 682
Only general population mortality	27 841	1,225	22 735
Mortality rates doubled from base case	18 252	0,386	47 282
Pruritus severity not associated with mortality (rate ratios all set to 1)	13 994	0,448	31 208

Liite 11. Myyntiluvan haltijan arvioimat vuosikustannukset koko potilaspopulaatiolle vuosina 2023–2027.

	2023	2024	2025	2026	2027	Yhteensä
Difelikefaliini						
Kustannukset yhteensä	21 468 297	19 736 931	19 055 412	18 633 238	18 344 433	97 238 311
Difelikefalin	2 060 209	1 715 596	1 583 496	1 528 093	1 484 626	8 372 020
On hemodialysis	17 376 449	15 744 595	14 929 433	14 308 496	13 828 468	76 187 439
Treatments related to pruritus	625 344	557 282	530 293	509 486	493 301	2 715 706
Treatments related to CKD or HD	858 093	773 549	736 163	707 262	684 772	3 759 838
Hemodialysis and outpatient visits	8 216 053	7 513 441	7 151 652	6 870 568	6 651 762	36 403 477
Other specialized care	5 924 498	5 386 099	5 126 489	4 925 052	4 768 273	26 130 410
Renal transplant	1 752 462	1 514 224	1 384 835	1 296 128	1 230 360	7 178 009
After renal transplant	279 178	762 517	1 157 647	1 500 522	1 800 979	5 500 843
Medications	72 398	197 739	300 206	389 121	467 037	1 426 500
Specialized care	206 781	564 778	857 442	1 111 401	1 333 942	4 074 343
Vertailuhoito						
Kustannukset yhteensä	19 510 545	17 802 325	16 946 257	16 370 723	15 984 819	86 614 670
Difelikefalin	0	0	0	0	0	0
On hemodialysis	17 484 013	15 569 353	14 484 116	13 684 619	13 089 805	74 311 905
Treatments related to pruritus	678 610	607 555	566 871	536 459	513 739	2 903 235
Treatments related to CKD or HD	889 790	796 774	743 792	704 146	674 489	3 808 991
Hemodialysis and outpatient visits	8 156 688	7 305 033	6 821 805	6 459 923	6 188 966	34 932 415
Other specialized care	6 011 151	5 383 153	5 026 158	4 758 912	4 558 906	25 738 281
Renal transplant	1 747 773	1 476 837	1 325 489	1 225 178	1 153 705	6 928 982
After renal transplant	278 760	756 134	1 136 653	1 460 926	1 741 310	5 373 783
Medications	72 289	196 084	294 761	378 853	451 563	1 393 550
Specialized care	206 471	560 051	841 892	1 082 073	1 289 747	3 980 233



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-44-9