

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT 145/V1/18082023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de difelicefalina (Kapruvia®) en el tratamiento del prurito moderado a grave asociado con enfermedad renal crónica en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis

Fecha de publicación: 18 de agosto de 2023

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la anormalidad de la estructura o de la función renal durante más de tres meses y que tiene implicaciones para la salud. Se establece por la presencia de un valor de filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o de lesión renal.

La clasificación pronóstica de la ERC se basa en estadios de FGe y albuminuria (medida mediante el Ratio Albumina Creatinina, RAC). Esta clasificación establece seis categorías de riesgo en función del FGe (G1-G5), que se complementan con tres categorías de riesgo según la albuminuria (A1-A3). Tanto la reducción del FGe como el grado de albuminuria condicionan el pronóstico, ejerciendo, además, un efecto sinérgico. Ver tabla 1 (1,2).

La ERC es un importante problema de salud pública, con una elevada morbilidad y mortalidad tanto a nivel nacional como mundial (1). De hecho, se ha calculado que podría ser la quinta causa global de muerte en la población hacia el año 2040 y la segunda causa de muerte en España antes de fin de siglo (3). En España, el estudio EPIRCE halló en 2010 que la ERC afecta aproximadamente al 10% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 64 años, y además, seguramente está infradiagnosticada. Más recientemente, el análisis de la información recogida en el estudio ENRICA-Renal ha situado la prevalencia de la ERC en el 15,1%, por encima de la estimada por *The Global Kidney Health Atlas* para España. Por género, la prevalencia de la ERC en varones en el estudio ENRICA era del 23,1% frente al 7,3% en mujeres. También varía significativamente por la edad, pues la prevalencia crece hasta más de 30 puntos porcentuales entre sujetos menores de 44 y sujetos de más de 65 (4,8% de prevalencia en el primer grupo y 37% en el segundo).

La prevalencia de la ERC en sus fases más avanzadas y concretamente aquellas que requieren el tratamiento renal sustitutivo (TRS) ha crecido en España en la última década

casi un 30%. Según los datos del Registro O.N.T./S.E.N., el número de personas en TRS - hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante- ya alcanza los 1.363 por millón de población, situándose en 64.600 personas (55% trasplante, 40% hemodiálisis, 5% diálisis peritoneal) (datos 2020) (4).

Es más frecuente en varones y aumenta con la edad y la enfermedad cardiovascular (ECV), la hipertensión arterial (HTA) o la obesidad. La enfermedad renal diabética (ERD) es la causa más común de ERC (4,5,6).

Tabla 1. Estadiaje y pronóstico de la ERC.

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria				Categorías por albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal Aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30mg/g	30-300mg/g	> 300mg/g
Categorías por eFG ml/min/1,73 ²	G1	Normal o alto	≥ 90	No ERC o R. bajo	Moderado	Alto
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59	Moderado	Alto	
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44	Alto	Muy alto	
	G4	Descenso grave	< 15 ó 29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Estimación del riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal).

El prurito es uno de los síntomas asociados a la ERC que producen más incomodidad y que más impacta en la calidad de vida (CdV), siendo especialmente frecuente en

pacientes en diálisis, tanto en hemodiálisis (HD) como en diálisis peritoneal (DP) (7, 8, 9). No exhibe un patrón dérmico y no está asociado a una lesión primaria en la piel (10).

Se estima que el prurito asociado a ERC (Pa-ERC) afecta entre un 40% y 66% de los pacientes en HD (11, 12, 13). En los últimos años la prevalencia ha ido disminuyendo. No obstante, a pesar de la elevada prevalencia, suele ser un síntoma que pasa desapercibido en los centros de HD. Se estima que el 70% de los responsables de los centros de HD subestiman este síntoma tan frecuente entre sus pacientes, y por otro lado hasta un 17% de los pacientes con prurito no lo notifica al personal sanitario (14). El prurito generalizado, sistémico, de intensidad moderado a grave está asociado a depresión, empeoramiento de la calidad del sueño, aumento del riesgo de infección, reducción de la CdV y aumento del riesgo de muerte (15,16).

La fisiopatología del Pa-ERC no es del todo conocida. Se han desarrollado numerosas teorías y se cree que existen numerosos factores que contribuyen a su aparición:

- Alteraciones que provocan depósitos en los tejidos subcutáneos de fósforo, calcio, magnesio y vitamina A (17,18).
- Neuropatía periférica secundaria y disautonomía (19).
- Hiperparatoidismo (20).
- La xerosis se cree que es un contribuidor a la Pa-ERC, pero no es la única causa (21).
- Desregulación del sistema opioide. Puede participar en la aparición y transmisión del PA-ERC, bien por la sobreestimulación de los receptores μ , o por el antagonismo de los receptores κ periféricos o porque se cree que en los pacientes con ERC existe un desequilibrio entre la estimulación y la inhibición de los receptores opioides μ y κ . Aunque se desconoce el mecanismo exacto, el prurito es un efecto adverso común tras la administración de agonistas μ , y podría estar mediado por la modulación de la transmisión serotoninérgica, la activación del asta dorsal y del centro del picor en el sistema nervioso central. (22, 23, 24).
- Aumento de las citocinas inflamatorias y pruritógenas producidas por los linfocitos Th1, como el interferón- γ , la IL-6 y el TNF- α , y por los linfocitos Th2, como la IL-31 (25).

A pesar de la mejora en la eficiencia de las técnicas de diálisis, la mejora en la hidratación de la piel con emolientes y el uso de quelantes de fosfatos y calcimiméticos, el Pa-ERC sigue siendo un problema en estos pacientes. En la Unión Europea no existen otros medicamentos aprobados con la indicación específica para el tratamiento de Pa-ERC. Algunos medicamentos han sido utilizados fuera de indicación para su tratamiento:

gabapentina, pregabalina, antihistamínicos, corticosteroides, ondansetron, montelukast, sertralina, etc. Sin embargo, estos tratamientos fuera de indicación no siempre son bien tolerados por los pacientes, y la evidencia de su eficacia antiprurito es limitada, careciendo del apoyo de estudios aleatorizados y controlados (26). La tabla 2 del anexo muestra las características diferenciales comparadas de las principales alternativas.

Difelicefalina (Kapruvia®) (27)

Difelicefalina está indicado en el tratamiento del prurito moderado a grave asociado con enfermedad renal crónica en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis.

Se administra, en los centros de HD, 3 veces por semana, mediante inyección en bolo intravenoso en la línea venosa del circuito de diálisis al final del tratamiento de hemodiálisis durante el enjuague o después del enjuague. La dosis recomendada es 0,5 mcg/kg de peso corporal seco (peso objetivo post-diálisis). Para pacientes con un peso corporal seco igual o superior a 195 kg la dosis recomendada es de 100 mcg. En el caso de realizarse una cuarta sesión de hemodiálisis, se debe administrar la dosis recomendada de difelicefalina al final de la sesión, y en el caso de que se omita una sesión de HD planificada, también se administrará en la siguiente sesión. No deben administrarse más de 4 dosis semanales. Los efectos de difelicefalina en la reducción del prurito comienzan después de 2-3 semanas de tratamiento.

Farmacología (27)

Difelicefalina es un agonista selectivo del receptor opioide kappa, con una penetración limitada en el sistema nervioso central (SNC). La fisiopatología del prurito asociado a ERC es multifactorial, incluyendo inflamación sistémica y desequilibrio en el sistema opioide endógeno (sobreexpresión de los receptores opioides mu y regulación negativa simultánea de los receptores opioides kappa). Los receptores opioides modulan las señales de picor y la inflamación, de manera que la activación de los receptores kappa reduce el picor y producen un efecto inmunomodulador.

Los efectos antipruriginosos y antiinflamatorios de la difelicefalina se deben a la activación de los receptores opioides kappa en las neuronas sensoriales periféricas y en las células inmunitarias.

La unión de difelicefalina a las proteínas plasmáticas es de baja a moderada (24-32 %) y no se ve afectada por la insuficiencia renal. El volumen medio de la distribución en un nivel estable osciló entre 145 y 189 ml/kg en personas sanas y entre 214 y 301 ml/kg en pacientes en hemodiálisis con prurito de moderado a grave. La penetración de difelicefalina hacia el sistema nervioso central es limitada.

En personas sanas, la vía primaria de eliminación de difelicefalina es la renal, lo que representa aproximadamente el 81 % de la dosis que se excreta en la orina en comparación con el 11 % de excreción por vía fecal. En cambio, en pacientes en hemodiálisis, la eliminación fue predominantemente por vía fecal, lo que representa un promedio de aproximadamente el 59 % de la dosis; se recuperó aproximadamente un 19 % en el dializado y se encontró aproximadamente un 11 % en la orina. En comparación con pacientes con función renal normal, la depuración total media disminuyó y las semividas aumentaron aproximadamente 10 veces con intervalos entre 5,3 y 7,5 ml/h/kg, y entre 23 y 31 horas, respectivamente.

Respecto a la interacción con otros medicamentos, la difelicefalina tiene un bajo impacto al no ser inhibidor o inductor enzimático para la mayoría de los citocromos P450, a su vez tampoco es inhibidor de enzimas glucuronidoras, ni sustrato de proteínas transportadoras ni Pglucoproteínas.

Eficacia (26, 27, 30, 31, 32)

El desarrollo clínico de difelicefalina incluyó 2 ensayos clínicos pivotaes de fase 3 (KALM-1 y KALM-2). Ambos estudios comparten la mayoría de sus características.

Se tratan de ensayos clínicos de fase 3, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, con un periodo abierto extendido (OLE) de hasta 52 semanas.

Tras los 7 días del periodo de inclusión, los sujetos fueron aleatorizados a 2 brazos de tratamiento siguiendo un esquema 1:1, difelicefalina 0,5 mcg/kg o placebo. Los sujetos se estratificaron según el uso o no, una semana antes de la aleatorización, de medicación para tratar el prurito; también en base a la presencia o ausencia de otras condiciones médicas especiales (fracturas por caída, trastorno de la marcha, y cambios en el estado mental). Difelicefalina fue administrado 3 veces por semana, después de cada sesión de HD. En el caso de una cuarta sesión semanal de HD se administraba a continuación una dosis de difelicefalina.

Aquellos sujetos que recibieron al menos 30 dosis (placebo o difelicefalina) durante las 12 semanas del periodo doble ciego, y que seguían cumpliendo los criterios de inclusión, tuvieron la opción de recibir difelicefalina durante un OLE de hasta 52 semanas. En el OLE cada sujeto recibió 0,5 mcg/kg de difelicefalina después de cada sesión de HD, 3 veces por semana, independientemente si había recibido anteriormente placebo o difelicefalina. De igual manera en el caso de una cuarta sesión semanal de HD se administraba a continuación una dosis de difelicefalina.

El objetivo principal de los estudios fue evaluar la eficacia de difelicefalina IV 0,5 mcg/kg comparado con placebo en la reducción de la intensidad del prurito en pacientes con ERC sometidos a HD con prurito moderado a grave.

Como objetivos secundarios se evaluó la eficacia de difelicefalina IV 0,5 mcg/kg comparado con placebo en la mejora de CdV relacionada con el prurito, evaluada mediante dos cuestionarios y la evaluación de la seguridad.

La variable principal en ambos estudios fue el porcentaje de los pacientes que lograron una reducción mínima de 3 puntos a partir del valor inicial en la escala de clasificación numérica del peor picor (ECN-PP) en 12 semanas. El rango de valores de esta escala es de 0 a 10 puntos, indicando puntuaciones más altas una mayor intensidad del picor.

Las variables secundarias de eficacia son distintas en cada estudio, se describen en los siguientes apartados dedicados a cada estudio.

Los criterios principales de inclusión son (comunes en ambos estudios pivotaes):

- Edad \geq 18 años.
- Tener ERC en fase terminal y estar sometido a HD 3 veces por semana al menos 3 meses antes del inicio del proceso de selección.
- Tener al menos 2 medidas de Kt/V de pool único \geq 1,2, o al menos 2 determinaciones de tasa de reducción de urea (URR) \geq 65%, o 1 Kt/V de pool único \geq 1,2 más una medición de URR \geq 65% en diferentes días de HD durante 3 meses antes del inicio del proceso de selección.
- Haber completado al menos 4 cuestionarios de ECN-PP hasta 8 días antes de la primera dosis y haber obtenido una puntuación >4 (KALM-1) o ≥ 5 (KALM-2), siendo un indicador de padecer prurito urémico de moderado a grave.

Los principales criterios de exclusión son:

- Conocimiento de una inadecuada adherencia con el calendario de sesiones de HD.
- Tener programado un trasplante renal durante el periodo del estudio.
- Haber tenido reacciones alérgicas a opioides.
- Inicio o cambio de tratamiento para el prurito, incluidos los antihistamínicos y corticosteroides (orales, i.v. o tópicos), en los 14 días previos al periodo de selección.
- Recibir un nuevo tratamiento o cambio del mismo de opioides, gabapentina o pregabalina, en los 14 días previos al periodo de selección.

- Haber sufrido prurito solo durante las sesiones de diálisis.
- Estar recibiendo tratamiento con luz UV-B e informar que planea recibir dicho tratamiento durante el periodo del estudio.

CR845-CLIN3102 (KALM-1) (n=378) (26, 30, 32)

Es un estudio pivotal de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 12 semanas de duración y con un OLE de 52 semanas. El estudio se realizó en 56 centros de HD íntegramente en Estados Unidos.

El diseño, los objetivos, la variable principal, los criterios de inclusión y exclusión son los mismos que los anteriormente descritos y compartidos con el estudio KALM-2.

Las variables secundarias de eficacia son:

- La mejora de la CdV relacionada con el prurito evaluando el cambio desde el inicio en la puntuación en la escala de picor 5D (valores de 5 a 25, puntuación más alta indica peor calidad de vida) y la escala Skindex-10 (valores de 0 a 10, puntuación más alta indica peor calidad de vida).
- La reducción en la intensidad del picor evaluando la proporción de participantes con mejora (reducción) ≥ 4 puntos ECN-PP desde el inicio con respecto a la media semanal hasta la semana 12.

Un total de 503 sujetos participaron en el screening, de los cuales 378 fueron aleatorizados (125 por diversos motivos no fueron aleatorizados), 377 recibieron al menos una dosis de difelicefalina (189 sujetos) o placebo (188 sujetos) durante el periodo de doble ciego.

Respecto a las características basales de los sujetos el 61% eran hombres; con edad media de 58 años (rango: 22 a 88); 56,8% del grupo de edad ≥ 45 a < 65 ; el 8% ≥ 75 años. Las razas más representadas fueron la blanca (48,8%) y la negra o afroamericana (41,6%). La media de peso seco fue de 84 kg (rango: 42 a 135), la duración media de Pa-ERC fue de 2,5 años (rango: 0,1 a 26,5), y la puntuación media del valor inicial de ECN-PP fue de 7,14 (rango: 4,1 a 10). En el inicio, el 39,8% de los sujetos estaban utilizando medicación antiprurito (usado como factor de estratificación) y el 14,1% presentaba al menos una condición médica usada para la estratificación. Las principales causas de ERC fueron hipertensión (71,1%) y diabetes (53,3%), aunque múltiples causas fueron notificadas.

En las 12 semanas del periodo doble ciego se produjeron un total de 45 (11,9%) abandonos (27 [14,3%] en el grupo difelicefalina, 18 [9,6%] en el grupo placebo) Los motivos de estos abandonos para difelicefalina y placebo respectivamente fueron: efectos adversos (14 vs. 9), elegibilidad (1 vs. 2), falta de cumplimiento (1 vs. 1), retirada del consentimiento (8 vs. 6), y otras causas (3 en el grupo difelicefalina).

Resultados

El 51% de los pacientes del brazo de difelicefalina vs. 27,6% de los pacientes del brazo del placebo alcanzaron una mejora ≥ 3 puntos en ECN-PP en la semana 12 (odds ratio = 2,72; $p < 0,001$). El resultado fue estadísticamente significativo. En el anexo ver tabla 1: resumen de las variables primarias y secundarias clave.

Los análisis de sensibilidad del análisis primario alcanzaron la significancia estadística ($< 0,05$) y lo respaldaron.

En cuanto a las variables secundarias, al final de la semana 12, el cambio desde el inicio en la puntuación total en la escala de picor 5D (media mínimos cuadrados – LSM) para difelicefalina y placebo fueron -5,0 y -3,7 respectivamente ($p < 0,001$). El cambio desde el inicio en la puntuación total de la escala Skindex-10 para difelicefalina y placebo fueron (LSM) -17,2 y -12,0 respectivamente ($p < 0,001$). La proporción de pacientes que alcanzaron una mejora ≥ 4 puntos en ECN-PP en la semana 12, fueron consistentes con la variable principal, 38,9% (LSM) de los sujetos tratados con difelicefalina y 18,0% de los sujetos tratados con placebo (odds ratio = 2,89; $p < 0,001$).

La eficacia y la seguridad a largo plazo fue explorada en el OLE del estudio KALM-1, con una duración de 52 semanas. El LSM (DE) del cambio en la escala de picor 5D fue -6,9 (0,39) y -7,8 (0,39) para los grupos placebo/difelicefalina ($n=94$) y difelicefalina/difelicefalina ($n=90$) respectivamente.

Entre el final del periodo doble ciego de 12 semanas y el OLE hubo un periodo de 2 semanas de discontinuación de tratamiento, donde no se observaron signos de dependencia física, mediante la utilización de dos cuestionarios, el Short Opioid Withdrawal Scale (ShOWS) que se completaba por los pacientes diariamente y la Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS) que incluye 13 signos de abstinencia valorados por un observador cualificado en cada sesión de HD.

CR845-CLIN3103 (KALM-2) (n = 473) (26, 31)

Es un estudio pivotal de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 12 semanas de duración y con un OLE de 52 semanas. El estudio se realizó en Estados Unidos, Europa y Asia Pacífico.

El diseño, los objetivos, la variable principal, los criterios de inclusión y exclusión son los mismos que los anteriormente descritos del estudio KALM-1, a excepción de un criterio de inclusión en el que se especifica que los sujetos tras realizar al menos 4 cuestionarios de ECN-PP hasta 8 días antes de la primera dosis deben haber obtenido una puntuación ≥ 5 .

Las variables secundarias de eficacia, son diferentes a las del KALM-1, son las siguientes:

- Proporción de pacientes que alcanzan una mejora de ≥ 4 puntos desde el inicio respecto a la media semanal del ECN-PP en la semana 12 del periodo doble ciego.
- Proporción de pacientes que alcanzan una mejora de ≥ 3 puntos desde el inicio respecto a la media semanal del ECN-PP en la semana 8 del periodo doble ciego.
- Proporción de pacientes que alcanzan una mejora de ≥ 3 puntos desde el inicio respecto a la media semanal del ECN-PP en la semana 4 del periodo doble ciego.
- Proporción de pacientes que alcanzan una mejora de ≥ 4 puntos desde el inicio respecto a la media semanal del ECN-PP en la semana 8 del periodo doble ciego.
- Proporción de pacientes que alcanzan una mejora de ≥ 4 puntos desde el inicio respecto a la media semanal del ECN-PP en la semana 4 del periodo doble ciego.
- La mejora de la CdV relacionada con el prurito evaluando el cambio desde el inicio en la puntuación en la escala de picor 5D en la semana 12 del periodo doble ciego.
- La mejora de la CdV relacionada con el prurito evaluando el cambio desde el inicio en la puntuación en la escala Skindex-10 en la semana 12 del periodo doble ciego.

Un total de 620 sujetos participaron en el screening, de los cuales 473 fueron aleatorizados (147 por diversos motivos no fueron aleatorizados): 237 fueron asignados al grupo de difelicefalina (2 no recibieron ninguna dosis), y 236 fueron asignados al grupo de placebo durante el periodo de doble ciego.

Respecto a las características basales de los sujetos el 58,2% eran hombres; con edad media de 60 años (rango: 23 a 87); 51,6% del grupo de edad ≥ 45 a < 65 ; el 14,4% ≥ 75 años. Las razas más representadas fueron la blanca (70,3%) y la negra o afroamericana (19,3%). Las regiones con más representación fueron Estados Unidos (59%) y Europa del Este (24,2%). La media de peso seco fue de 78 kg (rango: 42 a 135), la duración media de Pa-ERC fue de 2,28 años (rango: 0 a 58,4), y la media en la puntuación ECN-PP fue de 7,13 (rango: 4,5 a 10). En el inicio el 36,5% de los sujetos estaban utilizando medicación antiprurito (usado como factor de estratificación), el 16,6% notificó al menos una condición médica usada para la estratificación. Las principales causas de ERC fueron hipertensión (49,9%) y diabetes (48,8%), aunque múltiples causas fueron notificadas.

En las 12 semanas del periodo doble ciego se produjeron un total de 42 (8,9%) abandonos (29 [12,3%] en el grupo difelicefalina, 13 [5,5%] en el grupo placebo) Los motivos para difelicefalina y placebo respectivamente fueron: efectos adversos (13 vs. 7), falta de cumplimiento (1 vs. 2), retirada del consentimiento (5 vs. 1), otras causas (6 vs. 3). En el grupo de difelicefalina además hubo 1 abandono por falta de eficacia y otro paciente se perdió su seguimiento.

Resultados

El 54% de los pacientes del brazo de difelicefalina vs. 42,2% de los pacientes del brazo del placebo alcanzaron una mejora ≥ 3 puntos en ECN-PP en la semana 12 (odds ratio = 1,61; $p < 0,020$; NNT = 8). En el anexo ver tabla 1: resumen de las variables primarias y secundarias clave.

En la población por intención de tratar (ITT), aquellos pacientes que utilizaban medicación antiprurito al inicio (variable de estratificación) obtuvieron una mayor diferencia con el tratamiento de difelicefalina (odds ratio = 2,15; IC95%, 1,09 a 4,25) comparado con aquellos que no usaban medicación antiprurito (odds ratio = 1,36; IC95%, 0,84 a 2,20).

El cambio en la semana 12 fue -2,5 puntos para placebo y -3,1 para difelicefalina, la diferencia entre ambos tratamientos fue de -0,6 a favor de difelicefalina.

Los análisis de sensibilidad con pacientes que interrumpieron el tratamiento de manera temprana que fueron tratados como no respondedores, dieron lugar a diferencias no significativas entre los grupos de difelicefalina y placebo. Esto fue una preocupación dada la alta tasa de interrupción en el brazo de difelicefalina en comparación con el brazo de placebo. No obstante, las razones de las interrupciones no fueron relacionadas con problemas de seguridad o eficacia.

Respecto a las variables secundarias:

- Para la primera variable secundaria, una mayor proporción de sujetos tratados con difelicefalina alcanzaron una mejora ≥ 4 puntos en ECN-PP en la semana 12 comparado con los tratados con placebo (41,2% vs. 28,4%; odds ratio = 1,77; $p = 0,010$; NTT = 8).
- Una mayor proporción de sujetos tratados con difelicefalina comparado con los tratados con placebo alcanzó una mejora ≥ 3 puntos en ECN-PP en la semana 8 (49% vs. 36,2%; $P = 0,010$); y en la semana 4 (38,3% vs. 23,8%; $P = 0,002$).
- Una mayor proporción de sujetos tratados con difelicefalina comparado con los tratados con placebo alcanzó una mejora ≥ 4 puntos en ECN-PP en la semana 8 (36,1% vs. 23,7%; $P = 0,010$) y en la semana 4 (26,1% vs. 16,7%; $P = 0,036$).
- La diferencia en los grupos de tratamiento para la LSM de reducción en la puntuación de la escala Skindex-10, en la semana 12, fue -1,8 ($P = 0,171$). Subsecuentemente la LSM de reducción en la puntuación de la escala de picor 5D en la semana 12 no pudo ser probada (valor nominal P fue 0,002).

Para las variables secundarias los resultados fueron significativos para los sujetos que alcanzaron una mejora ≥ 4 puntos en la escala ECN-PP en la semana 12, y también con una

mejora ≥ 3 puntos en las semanas 8 y 4. Estos resultados apoyaron los resultados del análisis primario.

Aunque los resultados para la variable principal fueron estadísticamente significativos, existen algunas preocupaciones y limitaciones del análisis de sensibilidad del análisis primario, los análisis con la población intermedia/post-intermedia y las variables secundarias que no usan la escala ECN-PP.

El OLE del estudio KALM-2 fue parado tempranamente, solo 5 pacientes completaron las 52 semanas del estudio. El EPAR no aporta información específica sobre los motivos de la interrupción.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La evidencia de la eficacia de difelicefalina proviene principalmente de dos estudios pivotaes de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración y con unos OLE con una duración de hasta 52 semanas. Sus resultados parecen aplicables a la práctica clínica, pero presentan ciertas limitaciones. Ambos estudios son comparables, aunque difieren principalmente en la gravedad del prurito como criterio de inclusión, siendo la población del estudio KALM-2 la que tenía una puntuación en la ECN-PP mayor como criterio de inclusión (≥ 5), por tanto, era una población con mayor prurito.

La principal limitación en ambos estudios es debida al uso de distintas escalas informativas del nivel de picor que son informadas por los pacientes sin ninguna intervención de los investigadores. Estas escalas son utilizadas como variable principal y secundarias de eficacia.

La ECN-PP, utilizada como variable principal de ambos estudios y en alguna variable secundaria, se considerada relevante para la indicación autorizada. El titular de la autorización de comercialización ha realizado una validación de la escala para la indicación. El punto de corte de 3 puntos fue considerado como cambio mínimo clínicamente significativo, no obstante, la FDA señaló que se definió como respondedor un cambio ≥ 4 puntos en otras indicaciones que usan la misma escala. Los resultados de los estudios KALM-1 y KALM-2 para el cambio ≥ 4 puntos y ≥ 3 puntos en la escala ECN-PP fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la diferencia en términos absolutos en el cambio de puntuación de dicha escala a las 12 semanas respecto el momento basal entre ambos brazos puede considerarse de escasa relevancia clínica.

La lista de variables secundarias y su jerarquía difieren entre los dos estudios pivotaes. En el caso del estudio KALM-1 era el cambio desde la situación inicial en la puntuación de la escala de picor 5D, la escala Skindex-10 en la semana 12, y la mejora ≥ 4 puntos desde el inicio en la escala ECN-PP en la semana 12. En el estudio KALM-2 hubo 7 variables

secundarias jerarquizadas que incluían mejoras de ≥ 3 o ≥ 4 puntos en las semanas 12, 8 y 4, junto con la puntuación global de las escalas Skindex-10 y la escala de picor 5D.

Las variables secundarias de eficacia que utilizan escalas distintas a la ECN-PP no mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de difelicefalina en el estudio KALM-2. Además, algunos análisis de sensibilidad tampoco alcanzaron significación en este estudio.

El periodo donde se evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo es una extensión abierta de los estudios pivotaes de fase 3, de 52 semanas de duración; sin embargo, estos OLE no son suficientes para evaluar la eficacia más allá de las 12 semanas debido a finalización temprana de uno de los estudios OLE y al no ser un periodo controlado con placebo ni usar la misma variable principal (los estudios OLE usaron solo la escala de picor 5D). También existe una incertidumbre respecto a la seguridad a largo plazo, por el mismo motivo de no contar con el control del placebo a partir de la semana 12. Las tasas de eventos adversos en los OLE se tuvieron que evaluar haciendo uso de datos provenientes de bases de datos.

Evaluaciones por otros organismos

En la fecha de redacción de este informe, no se han encontrado evaluaciones por parte de otros organismos sobre difelicefalina en el tratamiento del prurito moderado a grave asociado con enfermedad renal crónica en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis.

Seguridad (26,27)

El perfil de seguridad ha sido evaluado en 1879 sujetos que han recibido al menos una dosis de difelicefalina, de los cuales 1592 están en HD.

Los datos de seguridad se agruparon en 5 grupos de estudio relevantes para la evaluación de la seguridad. Los 2 estudios pivotaes fueron controlados con placebo (pool de seguridad primaria), pero sólo durante 12 semanas.

Cuatro estudios clínicos sirvieron para la evaluación de la seguridad a largo plazo (un estudio de fase II/III CR845-CLIN2101, y los estudios de fase III CR845-CLIN3102, CR845-CLIN3102 y CR845-CLIN3102) (28, 29, 30, 31) (grupo de seguridad de exposición a difelicefalina), en los cuales un número suficiente de pacientes (n=412) estuvieron expuestos a difelicefalina en al menos 12 meses, de acuerdo con la guía ICH E1. Sin embargo, las tasas de interrupción temprana del tratamiento fueron bastante altas en 3 de los estudios (24-34%); los motivos de la interrupción temprana no están del todo claros.

El perfil de seguridad observado debe relacionarse con las características basales de la enfermedad y las comorbilidades de los pacientes en HD donde >80% tenían más de 45

años, con una media de 6,64 años (rango 0,3 a 48,3 años) desde el diagnóstico de ERC, y una media de 3,67 años en HD crónica. Las etiologías más comunes de la ERC fueron diabetes e hipertensión concomitantes (26,5%), hipertensión (25,2%), diabetes (20,5%).

Durante las 12 semanas de duración del periodo doble ciego los pacientes que notificaron al menos un evento adverso emergente con el tratamiento (TEAEs) fueron 71,2% en el grupo de difelicefalina y 65,3% en el grupo placebo. Además, se notificaron TEAEs graves no fatales (25,2% vs. 22,6%), TEAEs de especial interés (17,7% vs. 13,0%), muertes (0,7% vs. 1,2%), abandonos del estudio debido a AE (6,4% vs. 3,8%) para los grupos de difelicefalina y placebo respectivamente.

Durante las 52 semanas de duración de los OLE se notificó un 26,4% de abandonos, de las cuales un 9,3% fueron debidas a los EA.

En el grupo de seguridad de exposición a difelicefalina, un 6,6% de los sujetos tratados con difelicefalina experimentó al menos un evento adverso (EA) relacionado con el tratamiento.

Los EA reportados más comunes son somnolencia (1,1%), mareos (0,9%), parestesias (1,1%), cefalea (0,6%), náuseas (0,7%), vómitos (0,7%), diarrea (0,2%) y cambios en el estado mental (0,3%). La incidencia y la prevalencia de la somnolencia parecieron disminuir con el tiempo. La somnolencia fue notificada por un 4,2% de los pacientes tratados con difelicefalina mientras que en placebo por un 2,4%, fue mayor en los mayores de 65 años, en los pacientes con uso previo de medicación antiprurito y en los que tienen un tratamiento concomitante con opioides. Además, la somnolencia se puede incrementar con el uso concomitante de antihistamínicos sedantes, analgésicos opioides u otros depresores del SNC. Los EA observados en el SNC podrían indicar cierta distribución en el mismo. Sin embargo, los mareos y la somnolencia son comunes en los pacientes con prurito asociado a ERC por lo que estos EA en el SNC observados en los estudios se aceptan que son prevalentes en la población tratada.

Durante el periodo doble ciego de 12 semanas los pacientes tratados con difelicefalina un 25,2% notificaron al menos un EA grave no fatal (EAG) en el grupo agregado de difelicefalina, en el grupo agregado de placebo fue 22,6%. La tasa de incidencia de EAG fue 2040 y 1860 eventos/1000 pacientes-año para difelicefalina y placebo respectivamente. En los periodos OLE, un 41,5% reportó al menos un EAG. La tasa de incidencia de EAG en el pool de seguridad de exposición a difelicefalina fue 1824,3 eventos/1000 pacientes-año, la misma tasa de incidencia se obtuvo en el grupo de placebo. Aunque es difícil comparar las tasas de incidencia debido a que los tiempos de observación son distintos en los dos pools de seguridad, no parece que la incidencia de EAG se incremente a lo largo del tiempo.

El tiempo medio hasta la aparición de los EA fue menor en el grupo de difelicefalina (<10 días) que en el grupo placebo, excepto para las náuseas, y vómitos.

En general, la duración media de los EA es de unos pocos días y se resolvieron continuando con la medicación, excepto para la somnolencia que tiene una duración media de 3 semanas, en el grupo placebo la duración de la somnolencia fue incluso mayor (29,5 días).

Aunque los EAG más frecuentes notificados fueron los relacionados con desórdenes cardíacos y las infecciones, estos están en línea con lo esperado debido a las comorbilidades en la población objetivo. Se han observado constantemente pequeños desequilibrios en los EA cardíacos, pero no se observó ninguna asociación con el tratamiento con difelicefalina. La relación causal no se pudo establecer entre los eventos cardíacos y difelicefalina, aunque tampoco se pudo descartar. La activación selectiva de los receptores opioides kappa no se espera que altere la función cardíaca en los pacientes con Pa-ERC, tal como muestran los datos preclínicos y clínicos.

El número de pacientes que sufrieron un evento adverso cardiovascular mayor (MACE) fue 16 para el grupo de difelicefalina (3,8%, con una tasa de incidencia [IR] 193,8 eventos/1000 PA) vs. 10 para el grupo placebo (2,4%, IR 128,6 eventos/1000 PA). En el pool de seguridad de exposición a difelicefalina (periodo OLE) 119 pacientes (9,1%; IR 199,7 eventos/1000 PA) sufrieron al menos un MACE, esta IR de MACE de 199,7 está en línea con la IR observada en el pool de seguridad primaria (IR 193,8 eventos/1000 PA). Los eventos MACE fueron principalmente la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio; en menor medida los eventos cerebrovasculares. En los estudios pivotaes se observó un ligero desajuste numérico de acontecimientos de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en los pacientes tratados con difelicefalina, debido principalmente a 13 pacientes de un OLE que han estado más tiempo en HD, y por lo tanto más propensos a eventos cardíacos adversos.

En cuanto a las muertes, con todos los estudios agregados, se han notificado 59 muertes en pacientes en tratamiento con difelicefalina (3,1%; n=1879; IR 69,0 eventos/1000 PA), en el grupo de placebo fueron 6 muertes (0,8%; n=714; IR 50,8 eventos/1000 PA). Todas las muertes se produjeron en pacientes en HD.

Con los datos de todos los estudios, las muertes relacionadas con desórdenes cardíacos tienen una IR 3 veces mayor en el grupo de difelicefalina (33,1 vs. 8,7 eventos/1000 PA en pacientes sometidos a HD).

No obstante, debido al tiempo limitado de observación en los estudios controlados con placebo (12 semanas), la IR de muertes no puede ser comparada fácilmente entre difelicefalina y placebo.

Las guías para el manejo de los pacientes con ERC (ej. KDIGO) recomiendan que los niveles de hemoglobina se mantengan inferiores a los niveles de los sujetos sanos, debido a riesgo de eventos tromboembólicos. En los estudios se definió como valor alto de

hemoglobina si se excede 14 g/dL. Durante las 12 semanas del periodo doble ciego 7 (1,7%) pacientes del grupo de difelicefalina vs. 3 (0,8%) del grupo placebo, tuvieron niveles de hemoglobina superiores a 14 g/dL, pero ninguno sufrió un evento tromboembólico. Durante el periodo OLE 39 (3,1%) pacientes tuvieron niveles de hemoglobina superiores a 14 g/dL, y 3 sufrieron eventos graves de trombosis. La tabla 2 muestra los EA observados en los grupos de difelicefalina y placebo.

Tabla 2. Eventos Adversos Difelicefalina 0,5 mcg/kg vs. Placebo

Evento Adverso	Difelicefalina	Placebo	Incertidumbre / fortaleza de la evidencia
Evento cardíaco adverso mayor	3,8 %	2,4 %	Pequeño desequilibrio que desfavorece a difelicefalina
Mareo	6,8 %	3,8 %	Incertidumbre del efecto central de difelicefalina
Somnolencia	4,2 %	2,4 %	Incertidumbre del efecto central de difelicefalina
Diarrea	9,0 %	5,7 %	-
Náusea	6,6 %	4,5 %	-

La hiperpotasiemia se presenta con frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. En los estudios clínicos controlados por placebo, se registró un índice numéricamente mayor de efectos adversos de hiperpotasiemia en los pacientes con tratamiento de difelicefalina (4,7 %; 20/424 pacientes) en comparación con el grupo con placebo (3,5 %; 15/424 pacientes). No se estableció una relación causal. Se recomienda el seguimiento frecuente de los niveles de potasio.

Valoración del beneficio clínico

Los datos de los ensayos clínicos de fase 3 disponibles indican que difelicefalina es eficaz en la disminución del prurito moderado a grave asociado con enfermedad renal crónica en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis.

En el estudio KALM-1 (n=378), el 51% de los pacientes del brazo difelicefalina obtuvieron una mejora de ≥ 3 puntos en la ECN-PP comparado con el 27,6% del grupo de placebo ($p < 0,001$).

En el estudio KALM-2 (n=473), el 54% de los pacientes del brazo difelicefalina obtuvieron una mejora de ≥ 3 puntos en la ECN-PP comparado con el 42,2% del grupo de placebo ($p = 0,02$).

Sin embargo, la diferencia en términos absolutos en el cambio de la puntuación de dicha escala a las 12 semanas respecto al inicio del tratamiento entre ambos brazos puede considerarse de una relevancia clínica escasa.

No se han realizado estudios sobre difelicefalina en pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV. En los estudios clínicos pivotaes, se observó un ligero desajuste numérico de acontecimientos de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en los pacientes tratados con difelicefalina en comparación con placebo, en especial entre pacientes con historia médica de fibrilación auricular que interrumpieron u omitieron el tratamiento de fibrilación auricular. No se ha establecido una relación causal.

Difelicefalina es un agonista de los receptores opioides kappa que actúa a nivel periférico con acceso restringido al sistema nervioso central (SNC). La integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) es de gran importancia para reducir al mínimo la absorción de difelicefalina en el SNC.

Discusión

El prurito asociado a la ERC (Pa-ERC), o prurito urémico, se caracteriza por un picor generalizado e intratable, se trata de una afección frecuentemente infradiagnosticada, pero muy angustiante que ocurre en más del 40% de los pacientes que se someten a diálisis (7,8,9,11,12,13). El objetivo de los nuevos tratamientos es mejorar los síntomas, minimizando la toxicidad.

La prevalencia del Pa-ERC permanece alta, a pesar de las mejoras en la eficacia de las técnicas de diálisis.

En la actualidad no existe ningún otro medicamento autorizado específicamente para el tratamiento del Pa-ERC en la Unión Europea. Varios medicamentos se han utilizado en gran medida como tratamientos no autorizados para la Pa-ERC (p. ej., gabapentina, pregabalina, antihistamínicos, corticosteroides).

Tras la opinión positiva del CHMP de la EMA (33), difelicefalina ha sido autorizado para el tratamiento del prurito moderado a grave asociado con enfermedad renal crónica en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis.

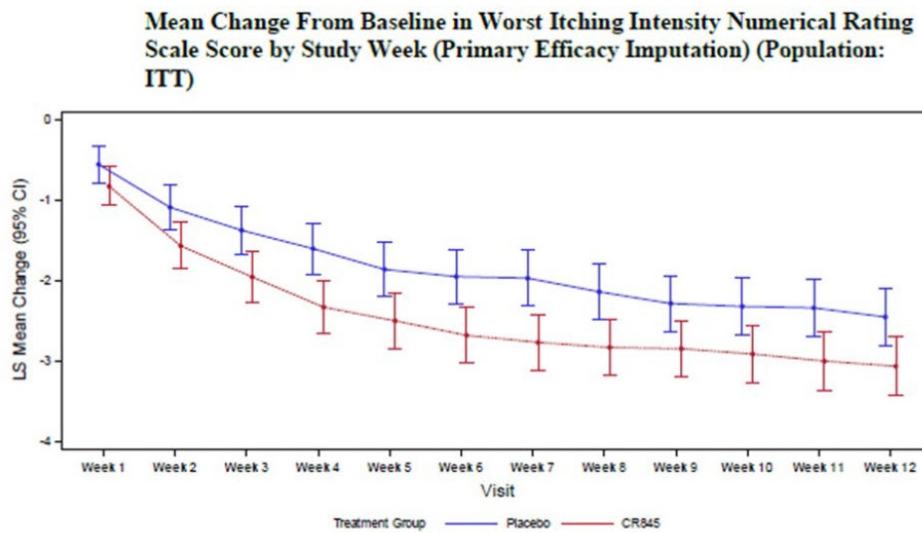
A través de 2 estudios de fase 3, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo, difelicefalina 0,5 mcg/kg IV, ha demostrado ser un tratamiento eficaz frente al placebo en la reducción del Pa-ERC en pacientes adultos con prurito moderado a grave y sometidos a HD. La variable principal de eficacia es la proporción de participantes con mejora (reducción) ≥ 3 puntos en la Escala Numérica de Clasificación del Peor Picor (ECN-PP) desde el inicio con respecto a la media semanal hasta la semana 12.

En el estudio KALM-1 el 51% de los sujetos del brazo de difelicefalina vs. el 27,6% de los sujetos del brazo placebo alcanzaron una reducción de ≥ 3 puntos en la ECN-PP (odds ratio = 2,72; $p < 0,001$). El cambio en la semana 12 fue -2 puntos para placebo y -3,2 puntos para difelicefalina, la diferencia entre ambos tratamientos fue de -1,1 a favor de difelicefalina. Los análisis de sensibilidad del análisis primario alcanzaron la significancia estadística ($< 0,05$) (26,30,32).

En el estudio KALM-2 se alcanzó el objetivo de la variable principal: el 54% de los pacientes del brazo de difelicefalina vs. 42,2% de los pacientes del brazo del placebo cumplieron la variable de eficacia principal alcanzando una mejora ≥ 3 puntos en ECN-PP en la semana 12 (odds ratio = 1,61; $p < 0,020$). Pero existen preocupaciones y apoyo limitado de los análisis de sensibilidad de los análisis primarios, los análisis intermedios / post-intermedios y de las variables secundarias que usan escalas distintas a la ECN-PP.

En cuanto al curso temporal de la mejora de ECN-PP, se observaron diferencias en el grupo de tratamiento a favor de difelicefalina desde la semana 2 para una reducción ≥ 3 puntos, y en la semana 3 para una reducción ≥ 4 puntos que se mantuvieron durante el resto del periodo doble ciego (figura 1).

Figura 1. Cambio medio desde el inicio en la ECN PP por semana (población ITT).



CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LS = least squares

Note: LS means, standard errors, and CIs were based on a mixed model repeated measures analysis with effects for treatment, visit, treatment-by-visit interaction, baseline score, region, use of anti-itch medication during the week prior to randomization, and the presence of specific medical conditions. The model was fit using an unstructured covariance structure.

Missing values were imputed using multiple imputation under missing-at-random missing data assumption.

Source: Figure 14.2.3

Los resultados del análisis primario para las poblaciones del análisis intermedio / post-intermedio obtuvo unos valores de odds ratio estadísticamente no significativos: 1,88 (p= 0,62) y 1,42 (p= 0,152) respectivamente, los resultados de la escala Skindex-10 no fueron significativos y el testeo se paró en ese nivel (26,31).

También se observan diferencias importantes, en algunas características basales de la población en los dos estudios pivotaes, como es la proporción de pacientes de raza blanca 48,8% KALM-1 vs 70,3% KALM-2 y de raza negra 41,6 KALM-1 vs 19,3 KALM-2. Así como la diferencia de la media de peso seco 84 kg en KALM-1 vs 78 Kg en KALM-2.

El mantenimiento de la eficacia se basa en los OLE de esos estudios pivotaes, sin embargo, estos OLE presentan muchas limitaciones para evaluar la eficacia debido fundamentalmente a la falta del control con placebo, la finalización temprana de uno de los estudios OLE y también a que no se utilizó la misma escala para la variable principal en el periodo doble ciego.

La escala utilizada en los estudios ECN-PP se considera relevante, el titular de la autorización de comercialización realizó la validación de la escala para esta indicación. El punto de corte de 3 puntos se determinó como el cambio mínimo clínicamente significativo (34). La FDA señaló que el punto de corte debería ser una mejora ≥ 4 puntos en una escala que tiene 11 puntos, usado en otras indicaciones propuestas. Por otro lado, la

FDA, señaló que un cambio clínicamente significativo debería basarse en un cambio absoluto y no en un cambio porcentual respecto a la situación inicial. La elección de una mejora de ≥ 3 puntos en lugar de una mejora de ≥ 4 puntos desde el inicio como cambio mínimo clínicamente significativo en ECN-PP no se cuestionó más, ya que los análisis con ambos revelaron resultados significativos.

Difelicefalina fue autorizado por la FDA en agosto del 2021. La lista de variables secundarias y su jerarquía difieren entre los dos estudios pivotaes. En el caso del estudio KALM-1 era el cambio desde la situación inicial en la puntuación de la escala de picor 5D, la escala Skindex-10 y en la escala ECN-PP en la semana 12, y la mejora ≥ 4 puntos desde el inicio en la escala ECN-PP en la semana 12. En el estudio KALM-2 hubo 7 variables secundarias jerarquizadas que incluían mejoras de ≥ 3 o ≥ 4 puntos en las semanas 12, 8 y 4, junto con la puntuación global de la escala Skindex-10 y la escala de picor 5D.

Los datos comparativos sobre la eficacia son limitados y con una duración limitada (12 semanas). Las futuras investigaciones que se lleven a cabo con el fármaco deberán establecer si se confirman los beneficios obtenidos durante los estudios clínicos pivotaes realizados hasta la fecha y si el efecto observado se mantiene a largo plazo. Además, sería de interés analizar si las diferencias en las poblaciones de los dos EC pivotaes influyen en la respuesta al fármaco.

Ambos estudios pivotaes fueron diseñados asumiendo una respuesta al placebo de un 30% y un rango de respuesta a difelicefalina entre 46% y 50% para la variable principal. La respuesta real al placebo varió entre los estudios en más del 10%. La proporción de sujetos con placebo que también lograron una reducción de ≥ 3 puntos desde el valor inicial en el ECN-PP en la semana 12 fue mayor en el estudio pivotal global KALM-2 (42,2%) que en el estudio de Estados Unidos KALM-1 (27,6%), aunque esto no impactó en la eficacia global. Un metaanálisis comparando tratamientos activos y placebo en enfermedades dermatológicas crónicas con prurito, mostró que el tratamiento con placebo reducía significativamente el prurito aproximadamente un 24%, llegando a reducir en 1,3 puntos en una escala sobre 10 puntos (35).

En ambos estudios pivotaes se alcanzó la variable principal, los datos de los estudios individuales o agregados, respecto al cambio ≥ 3 y ≥ 4 puntos en la escala ECN-PP, han mostrado una eficacia modesta de la difelicefalina. Estos resultados se han observado tanto en los pacientes con un tratamiento previo como en los pacientes sin tratamiento previo para tratar el Pa-ERC.

El perfil de seguridad mostrado, con los datos observados a corto plazo, indica que difelicefalina es seguro y bien tolerado, aproximadamente el 6,6% de los pacientes experimentó al menos una reacción adversa durante el tratamiento con difelicefalina. Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia, mareos, parestesia (incluyendo

hipoestesia, parestesia oral e hipoestesia oral), cefalea, náuseas, vómitos, diarrea y cambios en el estado mental (incluyendo estado confusional). La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en nivel de gravedad, no produjeron consecuencias perjudiciales y se resolvieron con el tratamiento continuado. Ningún acontecimiento fue grave, no obstante, la incidencia de acontecimientos que llevaron a la interrupción del tratamiento fue de $\leq 0,5\%$ para todas las reacciones adversas indicadas anteriormente. El porcentaje de abandono del estudio debido a un acontecimiento adverso fue el doble con difelicefalina respecto placebo (6,4% vs. 3,8%).

Los EA graves notificados más frecuentes fueron los desórdenes cardíacos y las infecciones, esto está en línea con las comorbilidades asociadas a la población diana. Los ligeros desajustes observados respecto a la seguridad cardíaca no pudieron asociarse al tratamiento con difelicefalina, pero tampoco descartarse. La incidencia de muertes por eventos cardíacos fue de 3 veces superior con difelicefalina respecto placebo.

La duración de la exposición a difelicefalina todavía es limitada, por lo que no hay suficiente información para establecer el perfil de seguridad a largo plazo. Son necesarios estudios a largo plazo que confirmen la seguridad de difelicefalina, en especial, las relacionadas con la seguridad cardíaca.

Difelicefalina está incluido en la lista de medicamentos sujeto a seguimiento adicional.

Se dispone de una revisión sistemática (36) donde determina los beneficios y perjuicios de distintas intervenciones, tópicas y sistémicas, para tratar el prurito urémico. Se seleccionaron 92 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 4466 participantes en total. Entre los ensayos clínicos que forman parte de la revisión sistemática se incluyen los estudios KALM-1 y KALM-2 y otros estudios con difelicefalina. El principal instrumento para medir el nivel de prurito fue la escala visual analógica 10 cm (VAS). Los principales resultados muestran que los análogos del GABA, incluyendo gabapentina y pregabalina, reducen el prurito en 4,95 cm (IC95%; 5,46 a 4,44) comparado con placebo, con una evidencia alta. Los agonistas opioides kappa (incluyendo Nalfurafina, que no está autorizada en la UE) también redujeron el prurito en 1,05 cm (IC95%; 1,40 a 0,71) comparado con placebo, con una evidencia alta. Otros medicamentos tuvieron un efecto menor en la reducción de la intensidad del prurito y con una menor evidencia. Las comparaciones indirectas sugieren que los agonistas kappa (principalmente Nalfurafina) poseen una eficacia más modesta en comparación con los análogos del GABA.

Conclusión

Difelicefalina está autorizado para el tratamiento del prurito moderado a grave asociado con enfermedad renal crónica en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis.

Los resultados de los estudios pivotaes de fase 3, KALM-1 y KALM-2, son positivos, con resultados relativamente modestos y a corto plazo (12 semanas). En el estudio KALM-1 el 51% de los pacientes del brazo difelicefalina obtuvieron una mejora de ≥ 3 puntos en la ECN-PP comparado con el 27,6% del grupo de placebo; en el estudio KALM-2 el 54% de los pacientes del brazo difelicefalina obtuvieron una mejora de ≥ 3 puntos en la ECN-PP comparado con el 42,2% del grupo de placebo. Sería necesario disponer de estudios a más largo plazo, controlados con placebo, doble ciego y con la misma variable principal que el periodo doble ciego del estudio principal para evaluar con más exactitud el mantenimiento de la eficacia a largo plazo y caracterizar mejor los EA a largo plazo.

Actualmente, la difelicefalina es el único medicamento autorizado para tratar del prurito moderado a grave asociado con enfermedad renal crónica en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis. No obstante, hasta la fecha se han utilizado fuera de indicación diversos medicamentos, siendo los análogos del GABA los que presentan mejor eficacia y mayor evidencia, mejorando los resultados encontrados con la difelicefalina, en especial la gabapentina (36,37). El uso fuera de indicación de gabapentina y pregabalina puede aumentar el riesgo de alteración del estado mental y caídas. Deben usarse con precaución e identificar su dosis óptima para tratar el Pa-ERC (38).

Si bien el placebo es aceptable desde un punto de vista metodológico, hubiera sido deseable disponer de una comparación directa con los tratamientos actuales con mayor eficacia, como son los análogos GABA.

Con la evidencia actual, en pacientes adultos con prurito moderado a grave asociado con enfermedad renal crónica y sometidos a hemodiálisis, la difelicefalina supone una opción más de tratamiento, aunque su beneficio es relativamente modesto y se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo. Antes del inicio del tratamiento con difelicefalina se debería tener en cuenta las comorbilidades de los pacientes que puedan exacerbar los EA observados con el uso de difelicefalina. La decisión de tratamiento con difelicefalina en lugar de otras alternativas utilizadas fuera de indicación debe basarse en una evaluación individualizada del beneficio/riesgo, teniendo especial precaución en caso del hiperpotasemia, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y BHE alterada en los pacientes.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Resumen de las variables primarias y secundarias clave en los estudios KALM1 y KALM2 en la semana 12.

Variable al final de la semana 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	Difelicefalina (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelicefalina (n = 237)	Placebo (n = 236)
Variable Principal				
ECN-PP Pacientes con mejoría ≥ 3 puntos (%)	51,0% (p <0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
Puntuación basal promedio	7,1 \pm 1,4	7,3 \pm 1,6	ND	ND
Variables Secundarias				
ECN-PP Pacientes con mejoría ≥ 4 puntos (%)	38,9% (p <0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
Skindex-10 Cambio a partir del valor inicial [puntuación total]	-17,2 (p <0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
Puntuación basal promedio	36,2 \pm 14,4	38,3 \pm 15,4	ND	ND
Picor 5-D Cambio a partir del valor inicial [puntuación total]	-5,0 (p <0,001)	-3,7	-4,9 No procede ¹	-3,8
Puntuación basal promedio	16,9 \pm 3,5	17,9 \pm 3,5	ND	ND

ND = no disponible.

1. No se probó en base al orden jerárquico de las pruebas.

Tabla 2. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas			
Nombre	Kapruvia® (difelicefalina) (27)	Gabapentina (39)	Pregabalina (40)
Presentación	50 mcg/ml solución inyectable	300, 400 mg cápsulas duras	25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 mg cápsulas duras
Posología	0,5 mcg/kg tras cada sesión de hemodiálisis	300 mg/ 3 veces por semana	25 mg tras cada sesión de hemodiálisis
Indicación aprobada en FT o no	Sí	No	No
Efectos adversos	<p><u>Frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Somnolencia Parestesias <p><u>Poco frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cambios en el estado mental Mareos Cefaleas Náuseas, diarreas 	<p><u>Muy frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Infección viral Somnolencia, mareos, ataxia Fatiga, fiebre <p><u>Frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media Anorexia, aumento del apetito Hostilidad, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal Convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, 	<p><u>Muy frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Mareos, somnolencia, cefalea <p><u>Frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nasofaringitis Aumento del apetito Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, desorientación, insomnio, libido disminuida. Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, amnesia, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, hipoestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo Visión borrosa,



		<p>temblor, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento, descenso o ausencia de reflejos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones visuales tales como ambliopía, diplopía • Vértigo • Hipertensión, vasodilatación • Disnea, bronquitis, faringitis, tos, rinitis • Vómitos, náuseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o de garganta, flatulencia • Edema facial, púrpura descrita más a menudo como contusiones resultantes de un traumatismo físico, erupción, prurito, acné • Artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos • Impotencia • Edema periférico, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal • Lesiones accidentales, fractura, abrasión 	<p>diplopía</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vértigo • Vómitos, náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, boca seca • Calambres musculares, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, espasmo cervical • Disfunción eréctil • Edema periférico, edema, marcha anormal, caídas, sensación de embriaguez, sensación anormal, fatiga • Aumento de peso
--	--	--	---

Utilización de recursos*	Uso IV tras cada sesión de hemodiálisis utilizando vía existente		
Otras características diferenciales	Indicación autorizada	Uso fuera de indicación	Uso fuera de indicación

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs. tratamiento oral o subcutáneo, etc.

Referencias

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1-S115
2. García-Maset, R., Bovera, J., Segura de la Morena, J., Goicoechea, M., Cebollada del Hoyo, J., Escalada San Martín, J., et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, Volume 42, Issue 3, 2022, Pages 233-264.
3. AIRG-E, EKPF, ALCER, FRIAT, REDINREN, RICORS2040, SENEPRO; SET, ONT. CKD: The burden of disease invisible to research funders. *Nefrología*. 2022 Jan-Feb;42(1):65-84.
4. Sociedad Española de Nefrología. La enfermedad renal crónica 2022 en España. Informe realizado por la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) con motivo de la celebración del Día Mundial del Riñón. Disponible en : https://www.seden.org/files/courses/Informe_390a.pdf Último acceso Julio 2022
5. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
6. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, «et al». Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología (Engl Ed)*. 2018 Nov-Dec;38(6):606-615.
7. Santos-Alonso C, Maldonado Martín M, Sánchez Villanueva R, Álvarez García L, Vaca Gallardo MA, Bajo Rubio MA, «et al». Pruritus in dialysis patients. Review and new perspectives. *Nefrología (Engl Ed)*. 2021 Mar 8:S0211-6995(21)00032-1.
8. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, «et al». Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 May;69(9):1626-32.
9. Wu HY, Peng YS, Chen HY, Tsai WC, Yang JY, Hsu SP, «et al». A Comparison of Uremic Pruritus in Patients Receiving Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2935.
10. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int*. 2015 Apr;87(4):685-91.
11. Mistik S, Utas S, Ferahbas A, Tokgoz B, Unsal G, Sahan H, «et al». An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Jul;20(6):672-8.
12. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, «et al». Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Dec;21(12):3495-505.c.
13. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Nov;49(5):842-6.
14. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecder T, «et al». International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec 7;12(12):2000-2007.
15. Kimata N, Fuller DS, Saito A, Akizawa T, Fukuhara S, Pisoni RL, «et al». Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int*. 2014 Jul;18(3):657-67.
16. Shirazian S, Aina O, Park Y, Chowdhury N, Leger K, Hou L, «et al». Chronic kidney disease-associated pruritus: impact on quality of life and current management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017 Jan 23;10:11-26.
17. Blachley JD, Blankenship DM, Menter A, Parker TF 3rd, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis*. 1985;5(5):237-241.
18. Yatzidis H, Digenis P, Fountas P. Hypervitaminosis A accompanying advanced chronic renal failure. *Br Med J*. 1975;3(5979):352-353.

19. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin.* 2001 Jun;31(3):181-93.
20. Hampers CL, Katz AI, Wilson RE, Merrill JP. Disappearance of "uremic" itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med.* 1968 Sep 26;279(13):695-7.
21. Kremer AE, Mettang T, Weisshaar E. Non-dermatological Challenges of Chronic Itch. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jan 7;100(2):adv00025.
22. B. Mugabure Bujedo. Actualización en el manejo del prurito inducido por opioides neuraxiales. *Rev la Soc Española del Dolor [Internet]*, 24 (2016), pp. 27-38. Disponible en: http://gestoreditorial.resed.es/DOI/PDF/ArticuloDOI_3541.pdf
23. Phan NQ, Lotts T, Antal A, Bernhard JD, Ständer S. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. *Acta Derm Venereol.* 2012 Sep;92(5):555-60.
24. Wieczorek A, Krajewski P, Koziół-Gałczyńska M, Szepietowski JC. Opioid receptors expression in the skin of haemodialysis patients suffering from uraemic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):2368-2372.
25. Molina P, et al. Etiopatogenia del prurito asociado a la enfermedad renal crónica: recomponiendo las piezas del puzle. *Nefrologia.*2022.
26. EMA. European Public Assessment Report. Kapruvia ®. [Accedido el 20/05/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kapruvia-epar-public-assessment-report_en.pdf
27. EMA. Ficha Técnica de Kapruvia ®. [Accedido el 20/05/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kapruvia-epar-product-information_es.pdf
28. A Two-Part, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02858726.* Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858726> [Accedido el 29/07/2022].
29. An Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03281538.* Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03281538> [Accedido el 29/07/2022].
30. Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus, With a 52-Week Open Label Extension (KALM-1). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03422653.* Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422653> [Accedido el 20/05/2022].
31. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous CR845 in Hemodialysis Patients With Moderate-to-Severe Pruritus, With a 52-Week Open Label Extension (KALM-2). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03636269.* Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03636269> [Accedido el 20/05/2022].
32. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F; KALM-1 Trial Investigators. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16;382(3):222-232.
33. Opinión positiva del CHMP de la EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kapruvia_en.pdf
34. Vernon MK, Swett LL, Speck RM, Munera C, Spencer RH, Wen W, Menzaghi F. Psychometric validation and meaningful change thresholds of the Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale for assessing itch in patients with chronic kidney disease-associated pruritus. *J Patient Rep Outcomes.* 2021 Dec 24;5(1):134.
35. Van Laarhoven AIM, van der Sman-Mauriks IM, Donders ART, Pronk MC, van de Kerkhof PCM, Evers AWM. Placebo effects on itch: a meta-analysis of clinical trials of patients with dermatological conditions. *J Invest Dermatol.* 2015 May;135(5):1234-1243.

36. Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 7;12(12):CD011393.c
37. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, Bohm C, Shaw J, Tangri N, Rigatto C. Treatment of Uremic Pruritus: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* 2017 Nov;70(5):638-655.
38. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL. Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jul;29(7):1970-1978.
39. AEMPS. Ficha Técnica de Gabapentina. [Accedido el 20/05/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67970/FT_67970.pdf
40. AEMPS. Ficha Técnica de Pregabalina [Accedido el 20/05/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79854/FT_79854.pdf