

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Difelikefalin (Kapruvia®)

Fresenius Medical Care Nephrologica
Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel des Wirkstoffes Difelikefalin.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
CKD-aP	CKD-assoziiierter Pruritus
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
inkl.	Inklusive
κ	Kappa
μ	Mu
μg	Mikrogramm
ml	Milliliter
PZN	Pharmazentralnummer
TNF α	Tumornekrosefaktor α
z. B.	Zum Beispiel

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Difelikefalin
Handelsname:	Kapruvia®
ATC-Code:	V03AX04
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
_ ^a	EU/1/22/1643/001	50 µg/ml	3 Vials ^b à 1 ml
18098608	EU/1/22/1643/002	50 µg/ml	12 Vials ^b à 1 ml
<p>a: Diese Packung ist in Deutschland nicht in Vertrieb. b: In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Begriffe Durchstechflasche und Vial synonym verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Allgemeine Grundlagen des CKD-assoziierten Pruritus bei Hämodialysepatienten

Die chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD) ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion, die bei einem vollständigen Verlust in einer Nierenersatztherapie (Dialysepflicht oder Nierentransplantation) mündet (1). Die Nierenersatztherapie ersetzt die fehlende Nierenfunktion, indem sie harnpflichtige Substanzen wie z. B. Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin sowie überschüssiges Volumen aus dem Körper entfernt. Während der regelmäßigen Dialyse werden durch die Nephrologen ebenfalls die endokrinen Funktionen der Niere adressiert und dem Patienten fehlende Vitamine und Mineralien appliziert. Gemäß dem aktuellen Jahresbericht zur Qualität der Dialyse werden in Deutschland ca. 82.800 gesetzlich versicherte CKD-Patienten kontinuierlich ambulant mit einem Dialyseverfahren behandelt (2).

Als häufige Begleiterscheinung bei CKD-Patienten unter Hämodialyse tritt ein zumeist anhaltender Juckreiz auf, der als CKD-assoziiertes Pruritus (CKD-aP) bezeichnet wird (3). Weltweit berichten ca. 37 % der Hämodialysepatienten einen mittelschweren bis schweren CKD-aP, wobei länderspezifische Schwankungen zu beobachten sind (4). Geschlecht, Alter, Ethnizität, Dialysemethode oder die renale Grunderkrankung scheinen dabei keine Rolle zu spielen. Vielmehr scheinen Unterschiede in der Dialysequalität oder kulturelle Aspekte als Ursache für die beobachteten Schwankungen in Frage zu kommen (5-8). Der CKD-aP ist durch einen intensiven, zumeist dauerhaften und großflächigen Juckreiz gekennzeichnet, den Patienten durch starkes Reiben und Kratzen zu lindern versuchen. Als Folge hieraus entstehen über die Zeit sekundäre Hautläsionen wie Kratzspuren, Prurigo nodularis oder Narben (9). Neben den physischen Spuren leiden die Patienten an Juckreiz-bedingten psychischen Belastungen, wie Schlaflosigkeit und depressiven Symptomen, welche ihr soziales Alltagsleben einschränken (5, 6, 10, 11).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bisher konnten keine objektivierbaren Laborparameter identifiziert werden, anhand derer eine eindeutige Diagnosestellung des CKD-aP möglich wäre. Aufgrund dessen ist die Diagnosestellung erschwert, da diese von der selbstständigen Mitteilung durch den Patienten bzw. der aktiven Nachfrage des Arztes abhängig ist (5, 10, 12).

Den meisten Patienten ist der Zusammenhang zwischen Pruritus und CKD zudem nicht bekannt. Der Juckreiz wird dann mit anderen möglichen Hauterkrankungen in Verbindung gebracht, sowohl von den Patienten als auch von Hausärzten ohne tieferen nephrologischen Hintergrund. Häufig tritt der Juckreiz, in Hinblick auf die bisherige Leidensgeschichte, bei der Behandlung in den Hintergrund („ein Juckreiz ist nur ein Juckreiz“, „es ist nicht so [...], dass ich mich nicht bewegen könnte“) bzw. wird vom medizinischen Personal als unvermeidliche Folge der Erkrankung gesehen, für die es keine Therapiemöglichkeit gibt („wenn die Nierenfunktion nachlässt, bekommt man solche Probleme“) oder die Patienten berichten ihn eher dem Hausarzt als dem Nephrologen (10). Diese Unwissenheit sorgt dafür, dass im Versorgungsalltag der CKD-aP von den Patienten trotz stark beeinträchtigter Lebensqualität häufig nicht berichtet wird und unbehandelt bleibt (5, 9, 13).

Wurde CKD-aP bei einem Patienten diagnostiziert, standen bislang lediglich Off-Label Therapien oder nicht-medikamentöse Behandlungsansätze zur Verfügung, die häufig nicht wirksam genug sind und daher in Therapiewechseln und Frustration des Patienten resultieren (10, 12). Eine vollständige Symptombefreiung kann nur durch eine Nierentransplantation als beste Langzeittherapie der Grunderkrankung CKD im Endstadium erreicht werden (14). Nunmehr steht mit der Zulassung von Difelikefalin erstmals ein Medikament innerhalb des Anwendungsgebiets CKD-aP in Deutschland zur Verfügung. Die Behandlungsoptionen werden in Modul 3A, Abschnitt 3.2.2 des vorliegenden Dokuments näher erläutert.

Die Ursachen des CKD-aP sind multifaktoriell, jedoch bisher nicht ausreichend aufgeklärt (15, 16). Es wird allgemein angenommen, dass pruritogen wirkende Mediatoren (z. B. Histamine, Proteasen, Zytokine) durch Immunzellen, Neuronen oder Keratinozyten in der Haut freigesetzt werden und dort primäre afferente, sensorische Nervenfasern aktivieren. Diese leiten den Reiz an sekundäre Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks weiter, wo dieser über Interneuronen und spezifische Neurotransmitter moduliert und anschließend an den zerebralen Kortex weitergeleitet wird (15, 17). An der Reizentstehung des Juckreizes und dessen Weiterleitung sind viele unterschiedliche Pruritogene, Rezeptoren, Neuronen und Neurotransmitter beteiligt (15). Derzeit werden die folgenden pathophysiologischen Mechanismen diskutiert (3, 9, 15):

- eine Anhäufung von urämischen Toxinen
- eine urämische Neuropathie
- eine dysregulierte Immunantwort
- eine Dysbalance im endogenen Opioidsystem

Eine genaue Beschreibung der angeführten pathophysiologischen Mechanismen wird in Modul 3A, Abschnitt 3.2.1 des vorliegenden Dokuments dargelegt.

Der Wirkmechanismus von Difelikefalin

Difelikefalin ist ein neuartiger, selektiver und potenter (Kappa) κ -Opioidrezeptor-Agonist, der zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer CKD bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert ist. Difelikefalin liegt als durchsichtige Flüssigkeit mit einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ in abgefüllten Durchstechflaschen (Vials) mit einem extrahierbaren Volumen von 1 ml vor. Gemäß Fachinformation erfolgt die Verabreichung von Difelikefalin als intravenöse Bolusinjektion zum Ende der Dialyse während oder nach der Rückspülung des Dialysekreislaufes (18). Dementsprechend ist die Applikation von Difelikefalin einfach in den Dialyseablauf durch das medizinische Personal zu integrieren. Darüber hinaus wird durch die Applikation im direkten Anschluss an die Dialyse die Compliance der Patienten sichergestellt.

Die Wirkung von Difelikefalin beruht auf der Aktivierung von κ -Opioidrezeptoren, die unter anderem auf sensorischen Neuronen, Immunzellen und Keratinozyten der Haut zu finden sind (19, 20). Sowohl κ -Opioidrezeptoren als auch (Mu) μ -Opioidrezeptoren sind mit ihren endogenen und exogenen Liganden bei der Entstehung von Juckreiz von Bedeutung (16, 17, 19): Während die Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren Juckreiz hervorruft, haben die Aktivierung von κ -Opioidrezeptoren sowie die Inhibition von μ -Opioidrezeptoren eine antipruritische Wirkung (16, 17). Eine Dysbalance zwischen κ - und μ -Opioidrezeptor-Aktivierung mit Überaktivität der μ -Opioidrezeptoren, z. B. durch Überexpression von μ -Opioidrezeptoren auf Zellen in der Haut, ruft Juckreiz hervor (8, 21). Eine Behandlung mit Difelikefalin aktiviert die endogenen κ -Opioidrezeptoren, sodass sich in solchen Fällen wieder ein Gleichgewicht zwischen κ - und μ -Opioidrezeptor-Aktivierung einstellen kann. Auf diese Weise wirkt Difelikefalin der Entstehung des Juckreiz entgegen (22, 23).

Das synthetische D-Aminosäure-Pentapeptid Difelikefalin (Abbildung 2-1) inhibiert κ -Opioidrezeptoren in vitro bereits im picomolaren Bereich (23). Durch seine Molekülstruktur weist Difelikefalin eine hohe Wasserlöslichkeit auf, sodass es sich für eine intravenöse Applikation eignet. Zudem ist der Wirkstoff aufgrund seiner geringen Membranpermeabilität kaum in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu penetrieren, sodass sich die Wirkung von Difelikefalin auf die Peripherie beschränkt (22, 23). Im Gegensatz zu Blut-Hirn-Schranke-gängigen Opioiden bewirkt Difelikefalin weder angstlösende noch euphorische Effekte, außerdem konnte keine Sucht- oder Toleranzentwicklung beobachtet werden (24, 25). Darüber hinaus zeigt Difelikefalin keine nachweisbare Aktivität auf andere (Opioid-) Rezeptoren, Ionenkanäle oder Transporter (20, 22, 23). So werden weitere Opioid-typische Nebenwirkungen wie Atemdepressionen oder Konstipation, die durch eine Aktivierung der μ -Opioidrezeptoren im Atemzentrum bzw. Darm ausgelöst werden, durch Difelikefalin nicht hervorgerufen (24, 26). Durch seine eigens entwickelte Molekülstruktur und seinen neuartigen Wirkmechanismus auf das Opioidsystem unterscheidet sich Difelikefalin von allen anderen Behandlungen in der Indikation CKD-aP, die überwiegend Off-Label eingesetzt werden. Aufgrund der dargelegten Eigenschaften handelt es sich bei Difelikefalin um einen Wirkstoff mit sehr guter Verträglichkeit (24, 26, 27).

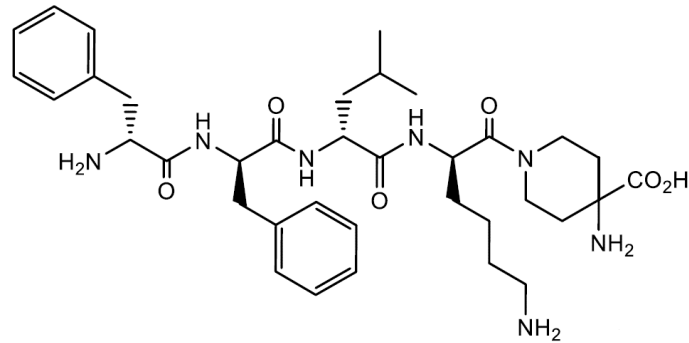


Abbildung 2-1: Strukturformel des Wirkstoffes Difelikefalin

Quelle: (28)

Daten klinischer und präklinischer Studien zeigen außerdem, dass der Wirkstoff eine geringe Plasmaproteinbindung aufweist, wodurch das Potenzial einer Verdrängung anderer, stark proteingebundener Arzneimittel limitiert wird. Difelikefalin vermittelt keine Inhibition relevanter Wirkstofftransporter und agiert nicht als Inhibitor oder Induktor von Cytochrom P450, sodass Arzneimittelinteraktionen gering sind (18). Diese Eigenschaft ist insbesondere für das multimorbide Patientenkollektiv der Dialyse-Patienten von Relevanz, da sie eine vielseitige Begleitmedikation ermöglicht.

In präklinischen Studien konnten für Difelikefalin des Weiteren analgetische, antiemetische sowie antiinflammatorische Effekte durch eine Reduktion von Entzündungsmarkern wie dem Tumornekrosefaktor α (TNF α) gezeigt werden. In Bezug auf die Reduktion der Entzündungsmarker konnte durch Difelikefalin teilweise ein besserer Effekt beobachtet werden als durch den Einsatz von antiinflammatorisch wirkenden Kortikosteroiden (23).

Difelikefalin wirkt insgesamt auf zwei der vier oben gelisteten pathophysiologischen Mechanismen des CKD-aP: Zum einen wird die systemische Entzündung reduziert und zum anderen wird die Dysbalance im Opioidsystem zugunsten der antipruritischen Wirkung über die Aktivierung von κ -Opioidrezeptoren verschoben.

Difelikefalin lindert durch seinen vielseitigen Wirkmechanismus den anhalten Juckreiz der Dialysepatienten und verschafft diesen Symptomfreiheit. Der Wirkstoff wurde als ausschließlich peripher wirkender κ -Opioidrezeptor-Agonist entwickelt und konnte bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit in klinischen Studien bei CKD-aP Patienten überzeugen. Difelikefalin ist außerdem das erste in Deutschland zugelassene Arzneimittel in dieser Indikation.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Kapruvia ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert.	nein	25.04.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 angegebenen Informationen sind der Fachinformation von Kapruvia[®] zu entnehmen (18).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Difelikefalin wurde auf die Fachinformation sowie Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die verwendeten Quellen sind jeweils im Text angegeben.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *"KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease"*. Kidney International Supplements. 2013;3 (1):1-150.
2. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller für das Berichtsjahr 2019. Qualitätssicherung Dialyse gemäß §13 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse. Erstellt im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2020.
3. Mettang T, Kremer AE. *"Uremic pruritus"*. Kidney International. 2015;87 (4):685-691.
4. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, Schaufler T, Wen W, Menzaghi F, et al. *"Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients"*. Kidney Medicine. 2020;3 (1):42-53.
5. Rayner HC, Larkina M, Wang M, Graham-Brown M, van der Veer SN, Ecker T, et al. *"International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis"*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12 (12):2000-2007.
6. Pisoni RL, Wikstrom 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)"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2006;21 (12):3495-3505.
7. Berger TG, Steinhoff M. *"Pruritus and renal failure"*. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2011;30 (2):99-100.
8. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. *"An update on pruritus associated with CKD"*. American Journal of Kidney Diseases. 2007;50 (1):11-20.
9. Swarna SS, Aziz K, Zubair T, Qadir N, Khan M. *"Pruritus Associated With Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Literature Review"*. Cureus. 2019;11 (7):e5256.
10. Aresi G, Rayner HC, Hassan L, Burton JO, Mitra S, Sanders C, et al. *"Reasons for Underreporting of Uremic Pruritus in People With Chronic Kidney Disease: A Qualitative Study"*. Journal of Pain and Symptom Management. 2019;58 (4):578-586 e572.
11. Rehman IU, Khan TM. *"Effect of chronic kidney diseases-associated pruritus on patients' sleep quality, well-being and its management"*. Progress in Microbes and Molecular Biology. 2020;3 (1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. *"S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus (AWMF Register-Nr. 013-048, 2021, Stand 05/07/2022)"*. 2022.
13. Weisshaar E, Mattered U, Mettang T. *"How do nephrologists in haemodialysis units consider the symptom of itch? Results of a survey in Germany"*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24 (4):1328-1330.
14. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, et al. *"British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018"*. *British Journal of Dermatology*. 2018;178 (1):34-60.
15. Verduzco HA, Shirazian S. *"CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management"*. *Kidney International Reports*. 2020;5 (9):1387-1402.
16. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. *"Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment"*. *Drugs*. 2009;69 (3):251-263.
17. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. *"Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches"*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142 (5):1375-1390.
18. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation. Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung (Stand: 05/2022)"*. 2022.
19. Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. Peripheral Opioids. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment*. *Frontiers in Neuroscience*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
20. Agarwal R., Burton J., Gallieni M., Kalantar-Zadeh K., Mayer G., Pollock C., et al. *"Alleviating symptoms in patients undergoing long-term hemodialysis: a focus on chronic kidney disease-associated pruritus"*. *Clinical Kidney Journal*. 2022;sfac187 (<https://doi.org/10.1093/ckj/sfac187>).
21. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM. *"Uraemic pruritus-new perspectives and insights from recent trials"*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17 (9):1558-1563.
22. Mathur VS, Spencer E.H., Illidge J, Stauffer JW, Munera C, Menzaghi F. *"Improvement of Quality of Life in Hemodialysis Patients with Uremic Pruritus as Measured by the Skindex-10 Questionnaire: Effect of a Novel Kappa Opioid Receptor Agonist, CR845 [Poster TH-P01040]"*. *Kidney Week*. 2016.
23. Gardell LR, Spencer RH, Chalmers DT, Menzaghi F. *"Preclinical Profile of CR845: A Novel, Long-Acting Peripheral Kappa Opioid Receptor Agonist [Poster PW-231]"*. *International Association for the Study of Pain*. 2008.
24. Fishbane S, Mathur V, Germain MJ, Shirazian S, Bhaduri S, Munera C, et al. *"Randomized Controlled Trial of Difelikefalin for Chronic Pruritus in Hemodialysis Patients"*. *Kidney International Reports*. 2020;5 (5):600-610.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Webster LR, Menzaghi F, Spencer RH. *"CR845, a Novel Peripherally Acting Kappa Opioid Receptor Agonist, Has Low Abuse Potential Compared With Pentazocine [Poster 421]"*. American Pain Society 34th Annual Scientific Meeting. 2015.
26. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F, Investigators K-T. *"A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus"*. The New England Journal of Medicine. 2020;382 (3):222-232.
27. Spencer RH, Mathur VS, Tumlin JA, Stauffer JW, Menzaghi F. *"CR845, a Novel Kappa Opioid Receptor Agonist, Reduces Moderate-to-Severe Pruritus and Improves Quality of Life in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis [Poster SA-PO1117]"*. American Society of Nephrology Kidney Week - Annual Meeting. 2015.
28. Cara Therapeutics Inc. *"Investigator's brochure Edition 11: CR845 (Difelikefalin); formulations: intravenous and oral tablet formulations; indications: pruritus and pain"*. 2021.