

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Patiromer (Veltassa®)*

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland  
GmbH

### **Modul 3A**

*Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und  
Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 29.01.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	89

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Schweregrade der Hyperkaliämie .....	18
Tabelle 3-2: Ursachen für die Entstehung einer Hyperkaliämie.....	20
Tabelle 3-3: Therapieoptionen zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen.....	29
Tabelle 3-4: Gegenüberstellung: Patiomer - Polystyrolsulfonate (CPS und SPS) .....	32
Tabelle 3-5: Anzahl prävalenter und inzidenter Hyperkaliämie-Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank für das Jahr 2021 .....	40
Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung stratifiziert nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2021 .....	41
Tabelle 3-7: Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2017 bis 2026.....	42
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	43
Tabelle 3-9: Berechnung der Zielpopulation von Patiomer .....	46
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	58
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	59
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	60
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	62
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	64
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	65
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).....	66
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67
Tabelle 3-19: RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	84
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	87

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: RAAS .....	17
Abbildung 3-2: EKG-Veränderungen .....	19
Abbildung 3-3: Arzneimittelinduzierte Hyperkaliämie - Wirkorte von Arzneimitteln im RAAS .....	22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym ( <i>angiotensin converting enzyme</i> )
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AT1	Angiotensin-II-Rezeptoren Typ 1
AT2	Angiotensin-II-Rezeptoren Typ 2
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATPase	Adenosintriphosphatase
AV	Atrioventrikulär
AVP	Apothekenverkaufspreis
$\beta_1$	Beta-1
$\beta_2$	Beta-2
BK	<i>Big Potassium</i>
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	Beziehungsweise
C	Celsius
ca.	Circa
$\text{Ca}^{2+}$	Calcium
CKD	Chronische Nierenerkrankung ( <i>chronic kidney disease</i> )
$\text{Cl}^-$	Chlorid
COX-2	Cyclooxygenase-2
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 ( <i>coronavirus disease 2019</i> )
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat ( <i>Calcium Polystyrene Sulfonate</i> )
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
(e)GFR	(Geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate ( <i>(estimated) glomerular filtration rate</i> )
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ENaC	Epithelialer Natriumkanal ( <i>epithelial sodium channel</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
ESRD	Terminales Nierenversagen ( <i>end stage renal disease</i> )
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	Referenzdaten der EU ( <i>European Union reference dates</i> )
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
h	Stunde
HAP	Herstellerabgabepreis
HFI	Hereditäre Fructoseintoleranz
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification ( <i>10th revision of the international statistical classification of diseases and related health problems German modification</i> )
ID	Identifikation
IE	Internationale Einheit
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IU	International Unit
i. v.	intravenös
K <sup>+</sup>	Kalium
kcal	Kilokalorien
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
K <sub>v</sub>	Spannungsaktivierter Kaliumkanal
l	Liter
LANR	Lebenslange Arztnummer

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ( <i>marketing authorisation holder</i> )
max.	Maximal
mEq	Milliäquivalent ( <i>milliequivalent</i> )
mg	Milligramm
Mg <sup>2+</sup>	Magnesium
min	Minute
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten
mV	Millivolt
Na <sup>+</sup>	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
Na <sub>v</sub>	Spannungsaktivierter Natriumkanal
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pH	<i>Potentia hydrogenii</i>
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAASi	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
ROMK	Kaliumkanäle des äußeren Nierenmarks ( <i>renal outer medullary K<sup>+</sup> channel</i> )
S.	Seite
SGB	Sozialgesetzbuch
sK	Serumkalium
SPS	Natriumpolystyrylsulfonat ( <i>Sodium Polystyrene Sulfonate</i> )
STROSA( 2)	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen( 2)
SZC	Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat ( <i>Sodium Zirconium Cyclosilicate</i> )
TNI	Terminale Nierenerkrankung
U	Unit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
v. a.	Vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.2)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Patiromer ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren (1). Das vorliegende Dossier behandelt die Zulassungserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren. Patiromer ist bereits seit 2017 für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen in der Europäischen Union (EU) zugelassen und seit 2018 in Deutschland verfügbar.

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die pädiatrische Population der 12 bis < 18-Jährigen mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation). Ursprünglich hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Zulassungserweiterung von Patiromer, der Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, die Polystyrolsulfonate Calciumpolystyrolsulfonat (*Calcium Polystyrene Sulfonate*, CPS) oder Natriumpolystyrolsulfonat (*Sodium Polystyrene Sulfonate*, SPS) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (2). Es wird davon ausgegangen, dass die vom G-BA bestimmte zVT auch für die Dossier-relevante pädiatrische Population der 12 bis < 18-Jährigen mit einer Hyperkaliämie zutrifft.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 Absatz (Abs.) 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat am 22.02.2023 stattgefunden. Im Rahmen der Beratung wurden die Polystyrolsulfonate CPS oder SPS als zVT für Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und älter definiert sowie in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch schriftlich festgehalten (Beratungsanforderung 2022-B-331) (2). Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die pädiatrische Population der 12 bis < 18-Jährigen mit einer Hyperkaliämie.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt den einzelnen Herleitungsschritten des G-BA zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4 gemäß 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) in einigen Punkten zu. In der Gesamtschau vertritt die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH jedoch die Meinung, dass die Nennung der Polystyrolsulfonate CPS und SPS die zVT für die pädiatrische Population nicht adäquat abbildet, da sie nicht die gesamte mögliche Behandlungsbandbreite des notwendigen patientenindividuellen Hyperkaliämiemanagements abbildet. Bereits in den beiden Nutzenbewertungsverfahren zu Patiromer (Veltassa®) im Jahr 2018 und Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (*Sodium Zirconium Cyclosilicate*, SZC (Lokelma®)) im Jahr 2021 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen wurde als zVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt (3, 4). Die vorhandene Evidenzlage inklusive der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2021, KDIGO 2022, *European Society of Cardiology* (ESC) 2021 und *European Society of Hypertension* (ESH) 2023) bilden jeweils ebenso die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes ab (5-8). Darüber hinaus werden die Polystyrolsulfonate CPS und SPS eingeschränkt oder nicht mehr zur medikamentösen Therapie empfohlen (5-8), weshalb die Zweckmäßigkeit der Benennung von CPS oder SPS als zVT angezweifelt wird. Im Sinne einer konsistenten und evidenzbasierten Beschlussfassung sollte somit auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes die zVT sein.

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt dem G-BA zu, dass zur Behandlung einer Hyperkaliämie die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen sind (Kriterium 1). Dies umfasst sowohl die adulte als auch die pädiatrische Population. Die Polystyrolsulfonate CPS und SPS wurden vor Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes (AMG) zugelassen. Gerade für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern fehlt eine evidenzbasierte Datengrundlage für die Zulassung dieser Substanzen.

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt dem G-BA zu, dass nichtmedikamentöse Maßnahmen in Form einer kaliumarmen Ernährung bei allen Patienten, unabhängig ob adult oder pädiatrisch, Anwendung finden können. Darüber hinaus könnte die Optimierung oder Beendigung der bestehenden Medikation oder von Nahrungsergänzungsmitteln eine weitere zu ergreifende nichtmedikamentöse Maßnahme darstellen (Kriterium 2).

Medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen sollten zu Beginn und im Verlauf der Therapie geprüft, patientenindividuell entschieden und angewendet werden.

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt dem G-BA zu, dass keine Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen zur Therapie einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren vorliegen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde (Kriterium 3). Für Erwachsene wurden im Jahr 2018 bzw. 2021 die Wirkstoffe Patiromer und SZC bewertet (3, 4).

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt dem G-BA zu, dass die Evidenzlage zur Bestimmung der zVT, insbesondere für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren, mangelhaft bis nicht vorhanden ist (Kriterium 4). Sowohl der G-BA als auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gehen im Rahmen der Recherche und Synopse bzw. der schriftlichen Stellungnahme überwiegend auf die adulte und nicht auf die pädiatrische Population ein, was die Limitation an validen Informationen für dieses Patientenkollektiv bestätigt.

Mit der Zulassungserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie auf die pädiatrische Population (12 bis < 18 Jahre) steht erstmalig ein evidenzbasiert zugelassenes Arzneimittel für diese vulnerable Population zur Verfügung.

Aus den genannten Gründen erachtet die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes für das neue Anwendungsgebiet von Patiromer „Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren“ als geeignete zVT.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (2) entnommen. Der zVT-Setzung zugrundeliegende Informationen beruhen auf den Angaben aus der Synopse und Recherche sowie aus der schriftlichen Stellungnahme der AkdÄ (9). Darüber hinaus gehende Informationen wurden aus einer orientierenden Literaturrecherche extrahiert. Für die Beschreibung der Indikation von Patiromer wurde die Fachinformation herangezogen (1).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Veltassa 8,4 g/16,8 g/25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Januar 2024)"*. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-331. Patiromer zur Behandlung der Hyperkaliämie"*. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patiromer (Hyperkaliämie). 2018 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/356/>].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Hyperkaliämie). 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/669/>].
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. *"2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)"*. *Journal of Hypertension*. 2023;41 (12):1874-2071.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. *"2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC"*. *European Heart Journal*. 2021;42 (36):3599-3726.
7. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. *"KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease"*. *Kidney International*. 2021;99 (3):S1-S87.
8. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. *"KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease"*. *Kidney International*. 2022;102 (5):S1-S127.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2022-B-331 Patiromer (Stand: Februar 2023)". 2023.*

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Physiologische Regulation der Kaliumhomöostase

Kalium gilt als eines der wichtigsten intrazellulären Kationen im menschlichen Körper (1) und seine Konzentration liegt bei etwa 50 mEq/kg Körpergewicht (KG) (2, 3). Kalium wird dem Körper hauptsächlich über die Nahrung zugeführt und nahezu vollständig im oberen Teil des Dünndarms mittels passiver Diffusion parazellulär resorbiert (4). Kindern wird eine tägliche Kaliumaufnahme von 1 bis 3 mmol/kg empfohlen (5). Zu den kaliumreichen Lebensmitteln zählen z. B. Bananen, grünes Blattgemüse, Zwiebeln, Kartoffeln, Nüsse und Schokolade. Zudem existieren auch kaliumhaltige Arzneimittel wie z. B. Penicillin G sowie Infusionen mit Kaliumsalzen (1, 5-8). Um den Serumkalium(sK)-Spiegel trotz Kaliumaufnahme innerhalb der Grenzen des eng gefassten Normbereiches zu halten, werden verschiedene Mechanismen zur Gegenregulation angestoßen, die die Kaliumverteilung und -ausscheidung betreffen. So wird u. a. bei der insulinvermittelten Aufnahme von Glukose gleichzeitig Kalium in die Zelle aufgenommen und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert (9).

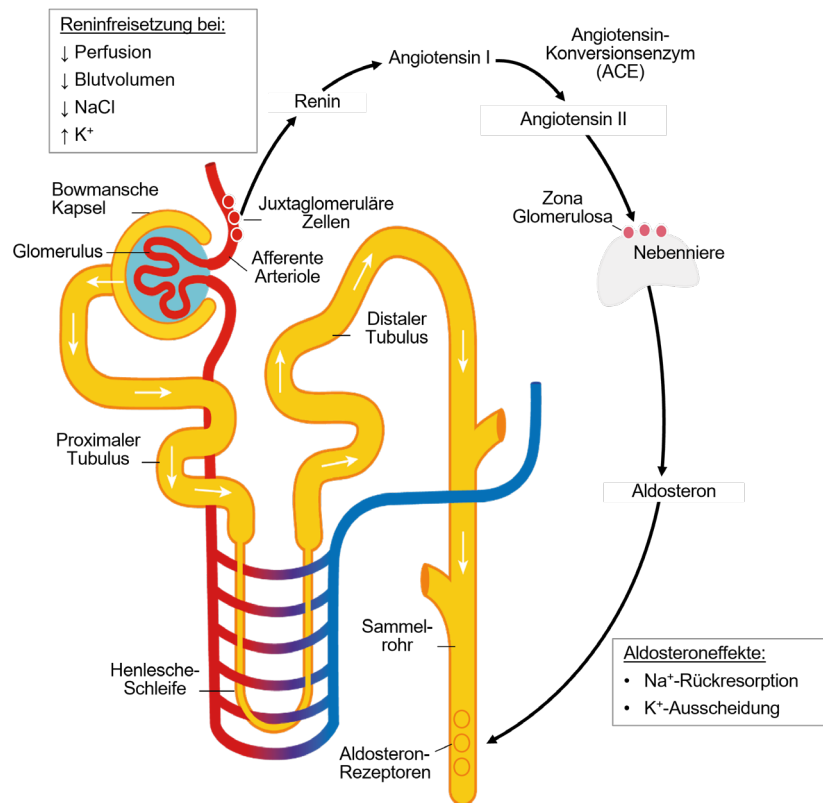
Die Kaliumverteilung zwischen intra- und extrazellulär ist streng reguliert und wichtig für zahlreiche lebenswichtige physiologische Prozesse. Mit einem Anteil von etwa 98 % und einer Konzentration von 140 - 150 mEq/l ist der Großteil des Kaliums intrazellulär, insbesondere in der Skelettmuskulatur, lokalisiert. Nur etwa 2 % des Gesamtkaliums befinden sich im extrazellulären Kompartiment, wo die Kaliumkonzentration bei 3,8 - 5,0 mEq/l liegt (5, 7, 9, 10). Der transmembranäre Kaliumgradient ist eine wichtige Determinante für das Ruhemembranpotenzial und die Ausbreitung von Aktionspotenzialen in erregbaren Geweben wie Herz, Muskeln und Nerven, die für ihre normale Funktionalität auf diesen Gradienten angewiesen sind (2, 11). Der Kaliumgradient wird hauptsächlich durch die membranständige Natrium(Na<sup>+</sup>)/Kalium(K<sup>+</sup>)-Adenosintriphosphatase (ATPase) aufrechterhalten, indem sie zwei K<sup>+</sup>-Ionen im Austausch gegen drei Na<sup>+</sup>-Ionen in die Zelle pumpt. Die Aktivität der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase wird durch zahlreiche Faktoren, u. a. durch Insulin, Katecholamine, Aldosteron und den intrazellulären Kaliumgehalt, beeinflusst (3, 7, 12). Darüber hinaus ist die Verteilung zwischen dem intra- und extrazellulären Kompartiment vom Säure-Base-Status und der Tonizität des Plasmas abhängig. Bei einer Azidose gehen Protonen im Austausch gegen Kalium in die Zelle, um Elektroneutralität zu bewahren.



Bei hypertonem, extrazellulärem Kompartiment verlässt Wasser die Zelle, was in einer erhöhten intrazellulären Kaliumkonzentration resultiert. Der entstehende Gradient fördert in der Folge einen Kaliumfluss durch kaliumpermeable Kanäle aus der Zelle hinaus (1, 3, 12, 13). Darüber hinaus ist Kalium an der Sekretion und Wirkung von Hormonen, dem Gefäßtonus, der systemischen Blutdruckkontrolle, der gastrointestinalen Motilität, der Säure-Base-Homöostase, dem Glukose- und Insulinstoffwechsel, der Mineralokortikoidwirkung, der Aufkonzentrierung des Harns durch die Nieren sowie dem Wasser- und Elektrolythaushalt beteiligt (11).

Die tägliche Kaliumausscheidung liegt bei maximal 300 - 500 mmol (14). 90 % des Kaliums und damit der überwiegende Teil werden über die Niere und die verbleibenden 10 % über den Darm eliminiert (2, 15). Dabei vermitteln *Big Potassium*(BK)-Kanäle auf der apikalen Oberfläche der Kolonepithelzellen die Sekretion von Kalium ins Kolon (16). Die Niere, vielmehr die renale Kaliumelimination, nimmt eine wichtige Rolle bei der Regulation des sK-Spiegels bzw. bei der Aufrechterhaltung der Kaliumhomöostase ein. Mit einer Spanne von ca. 10 - 200 mmol/l ist die renale Kaliumausscheidung breit gefasst (1) und zahlreiche Faktoren nehmen darauf Einfluss. Dazu gehören die Urinflussrate und damit verbunden die Verfügbarkeit von Natrium und Wasser im Sammelrohr (zum Austausch gegen Kalium), die Kaliumkonzentration im Blut, als ein Faktor der RAAS-Aktivierung, und die Konzentration an Aldosteron im Blut (1, 3).

Das RAAS spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des sK-Spiegels, aber auch des Natrium- und Flüssigkeitshaushalts, und beeinflusst den Gefäßtonus, die Aktivität des sympathischen Nervensystems und den Blutdruck (2, 15, 17, 18). Aldosteron ist dabei maßgeblich an der renalen Kaliumausscheidung beteiligt und reguliert in einer negativen Feedbackschleife den Kalium-Plasmagehalt in Antwort auf erhöhte Kaliumspiegel und Angiotensin-II (9). Das RAAS reagiert nicht nur bei einem erhöhten sK-Spiegel, sondern auch bei verminderter renaler Perfusion, einem reduzierten Blutvolumen oder niedrigen Natrium-Spiegeln, indem vermehrt Renin von der Niere freigesetzt wird (3).



Quellen: modifiziert nach (3, 19)

Abbildung 3-1: RAAS

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Renin spaltet als Protease Angiotensin I aus Angiotensinogen ab, das wiederum durch das Angiotensin-Konversionsenzym (*angiotensin converting enzyme*, ACE) in das biologisch aktive Angiotensin-II gespalten wird. Angiotensin-II wirkt über die Bindung an Angiotensin-II-Rezeptoren Typ 1 (AT1) und Typ 2 (AT2) und stimuliert synergistisch mit Kalium die Freisetzung von Aldosteron, das im adrenalen Kortex von der Aldosteron-Synthase gebildet wird (9). Im distalen Nephron bindet Aldosteron an intrazelluläre Aldosteronrezeptoren und erhöht die Aktivität der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, der epithelialen Natriumkanäle (*epithelial sodium channel*, ENaC), der Kaliumkanäle des äußeren Nierenmarks (*renal outer medullary K<sup>+</sup>channel*, ROMK) sowie der BK-Kanäle (9). Dies ermöglicht eine vermehrte Rückresorption von Wasser und Natrium im Austausch gegen Kalium im Sammelrohr, sodass die Kaliurese gesteigert wird. Die Aktivierung des RAAS bewirkt einen Anstieg des Blutdruckes über die Erhöhung des Blutvolumens sowie die Verengung von Blutgefäßen (Vasokonstriktion) und die aldosteronvermittelte renale Ausscheidung von Kalium (3). Darüber hinaus kann Kalium auch über aldosteronunabhängige Mechanismen eliminiert werden (9).

## Hyperkaliämie

Die Kaliumhomöostase wird durch das enge Zusammenspiel von Aufnahme, Verteilung des Kaliums zwischen intra- und extrazellulär und Ausscheidung aufrecht gehalten (9). Beeinträchtigen ein oder mehrere Faktoren dieses sensible Gleichgewicht, kann dies zu einer potenziell lebensbedrohlichen Elektrolytstörung, der (akuten) Hyperkaliämie, führen (1, 3), die sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen auftreten kann. Die Diagnosestellung einer Hyperkaliämie erfolgt über die Bestimmung der Kaliumkonzentration im Serum. Die Grenzen des Normbereiches für den sK-Spiegel (Normokaliämie) sind nicht einheitlich definiert und werden mit einer Konzentration zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l (10) bzw. 3,5 - 5,0 mEq/l (6) angegeben. Ein optimaler sK-Spiegel ist weder für Kinder und Jugendliche noch für Erwachsene bekannt (6). Bei einem sK-Spiegel unterhalb von 3,5 mEq/l liegt eine Hypokaliämie vor (10). Eine Hyperkaliämie ist bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen definiert als ein sK-Spiegel  $> 5$  mEq/l (10, 20). Abhängig von der Höhe des sK-Spiegels kann eine Einteilung in verschiedene Schweregrade vorgenommen werden (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Schweregrade der Hyperkaliämie

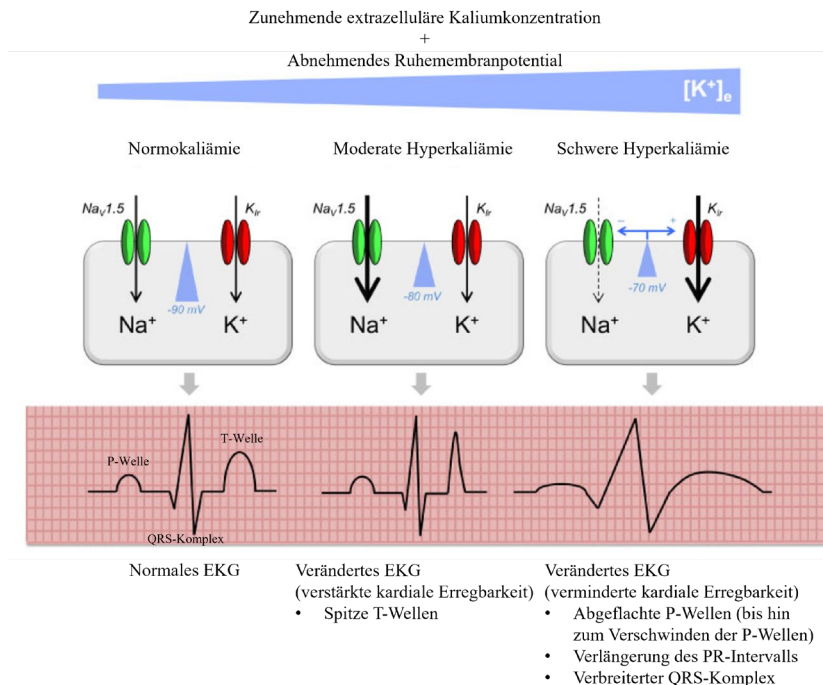
Schweregrad der Hyperkaliämie	K <sup>+</sup> -Konzentration (mEq/l)
Mild	$> 5 - 5,5$
Moderat	$> 5,5 - 6,0$
Schwer	$> 6,0$
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (20)	

### *Symptome und klinische Konsequenzen einer Hyperkaliämie*

Eine Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung, die zwar oftmals symptomlos oder asymptomatisch für die Betroffenen verläuft (7, 8), jedoch auch mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (20). Ein schneller Anstieg des sK-Spiegels ist problematischer als ein langsamer Anstieg, da die kompensatorischen Mechanismen des Körpers häufig nicht schnell genug wirken (3).

Auftretende Symptome lassen sich oftmals von der Beeinträchtigung des (Ruhe-)Membranpotenzials ableiten und betreffen vorwiegend das kardiale, neuromuskuläre und gastrointestinale Organsystem. Die Symptome umfassen u. a. Unwohlsein und Übelkeit sowie Parästhesien, Gliederschwere, Muskelschwäche und -lähmung. Symptome, die mit einer Erregungsleitungsstörung des Herzens verbunden sind, können mit Hilfe von Elektrokardiogramm(EKG)-Veränderungen detektiert werden (Abbildung 3-2). Diese sind als besonders kritisch zu bewerten, da sie mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Tod durch Asystolie oder Kammerflimmern assoziiert sind (3, 9, 14, 21).

Bei einem erhöhten sK-Spiegel nehmen die kardiale Erregbarkeit und Erregungsleitungsgeschwindigkeit zunächst zu, da das Ruhemembranpotential näher am Schwellenwert zur Auslösung eines Aktionspotenzials liegt (9). Im EKG zeigt sich ein Anstieg des sK-Spiegels oberhalb des Normbereichs zunächst durch spitze T-Wellen.



Quellen: modifiziert nach (1, 3, 9, 13)

Abbildung 3-2: EKG-Veränderungen

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mit einem weiteren Anstieg des sK-Spiegels nimmt die kardiale Erregbarkeit ab. Dies wird u. a. in abgeflachten P-Wellen, einer Verlängerung des PR-Intervalls bis hin zum Verschwinden der P-Wellen, einem verbreiterten QRS-Komplex, einem atrioventrikulären (AV)-Block und ventrikulären Dysrhythmien sichtbar (1, 3, 9, 13).

Neben den Symptomen einer akuten Hyperkaliämie können anhaltend hohe sK-Spiegel durch die Aktivierung des RAAS zu einer vermehrten Aldosteronsekretion der Nebennieren führen. Dies führt auf der einen Seite zu einer vermehrten Retention von Natrium und Wasser im Austausch gegen Kalium, was volumen- und blutdrucksteigernd wirkt (3, 9). Auf der anderen Seite übt Aldosteron zahlreiche Effekte auch auf andere Organe wie das Gehirn, das Herz und das vaskuläre System aus und kann u. a. vaskuläre Schäden und Inflammation, Fibrose sowie ein Remodeling der Gefäße und Ventrikel verursachen. Als klinische Konsequenzen können u. a. Bluthochdruck, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Ischämie und Myokardinfarkt auftreten (22, 23). Ein erhöhter sK-Spiegel kann zudem die neuronale Erregbarkeit beeinflussen und in einer urämischen Neuropathie münden (9) sowie die renale Säureexkretion einschränken, was zu einer Typ IV renalen Azidose führen kann (9, 24).

### ***Ursachen für die Entstehung einer Hyperkaliämie***

Verschiedene Faktoren können die Kaliumhomöostase beeinträchtigen und so die Entstehung einer Hyperkaliämie begünstigen. Tabelle 3-2 fasst mögliche Ursachen für den Anstieg des sK-Spiegels und damit für die Entstehung einer Hyperkaliämie zusammen.

Tabelle 3-2: Ursachen für die Entstehung einer Hyperkaliämie

<b>Ursachen für den Anstieg des sK-Spiegels</b>	<b>Erklärung</b>
<b>Erhöhte Kaliumaufnahme</b>	
Kaliumreiche Nahrung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu den kaliumreichen Lebensmitteln zählen u. a. Bananen, grünes Blattgemüse, Zwiebeln, Kartoffeln, Nüsse und Schokolade</li> <li>• Die K<sup>+</sup>-Aufnahme über die Nahrung ist abhängig von der Bioverfügbarkeit des K<sup>+</sup></li> </ul>
Kaliumhaltige Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaliumhaltige Arzneimittel sind z. B. Penicillin G, Infusionen mit K<sup>+</sup>-Salzen</li> </ul>
Bluttransfusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelagerte Blutprodukte</li> </ul>
<b>Umverteilung des Kaliums nach extrazellulär</b>	
Hämolyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auflösung von Erythrozyten durch Zerstörung der Zellmembran führt in der Folge zur Freisetzung des intrazellulären K<sup>+</sup></li> </ul>
Rhabdomyolyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewebeerfall der quergestreiften Muskulatur führt in der Folge zur Freisetzung des intrazellulären K<sup>+</sup></li> </ul>
Tumorlyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerstörung einer größeren Anzahl an Tumorzellen führt in der Folge zur Freisetzung des intrazellulären K<sup>+</sup></li> </ul>
Azidose (metabolisch oder respiratorisch)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Aufrechterhaltung der Elektroneutralität gehen Protonen im Austausch gegen K<sup>+</sup> in die Zelle</li> </ul>
Insulinmangel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung der Aktivität der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase</li> <li>• Diabetes mellitus</li> </ul>
Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinträchtigung des transmembranären K<sup>+</sup>-Flusses <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nichtselektive Betablocker (z. B. Propranolol), Digoxin (bei Intoxikation): Hemmung der Aktivität der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase</li> <li>○ Hyperosmolare Lösungen (Mannitol, Glukose): Wasseraustritt nach extrazellulär bei hypertonem, extrazellulärem Kompartiment führt in der Folge zur erhöhten intrazellulären Kaliumkonzentration und K<sup>+</sup>-Fluss nach extrazellulär aufgrund des entstandenen Gradienten</li> <li>○ Kationische Aminosäuren (i. v.): K<sup>+</sup>-Shift nach extrazellulär zum Erhalt der Elektroneutralität</li> <li>○ Suxamethonium: Verlängerte Depolarisierung der Zellmembran</li> </ul> </li> </ul>

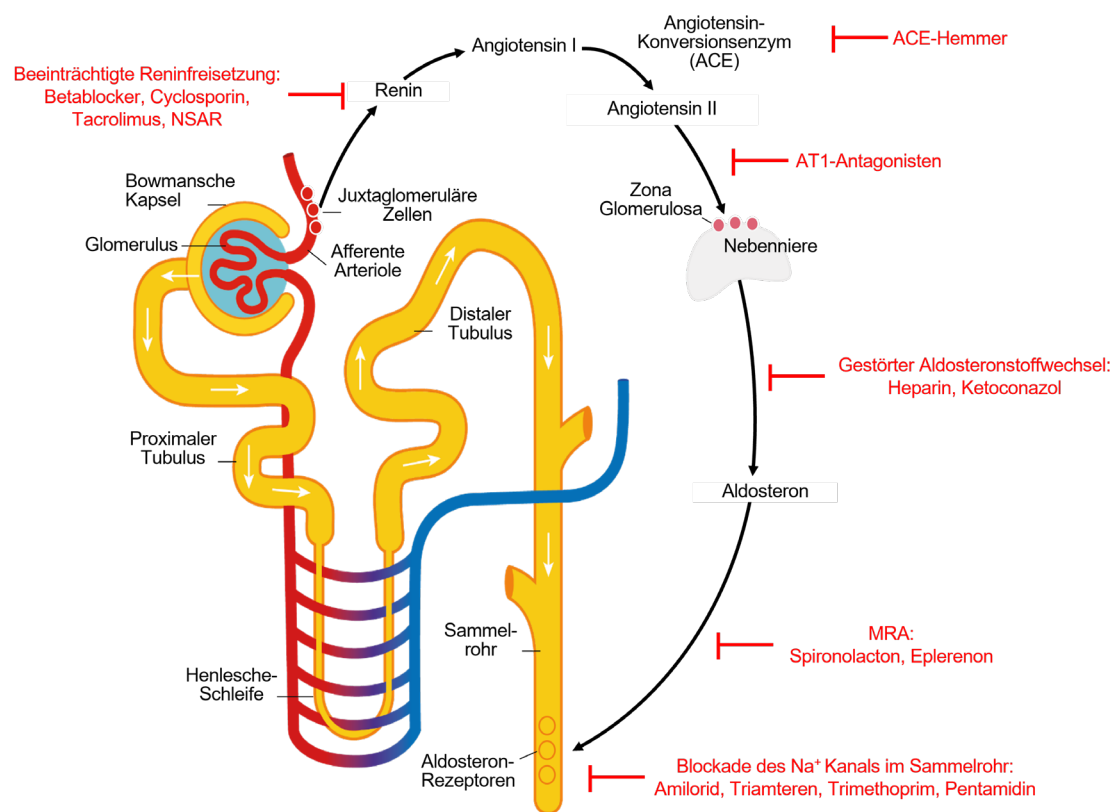
Ursachen für den Anstieg des sK-Spiegels	Erklärung
<b>Beeinträchtigte (renale) Kaliumausscheidung</b>	
CKD oder akute Nierenschädigung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unzureichender Harnfluss im distalen Nephron aufgrund der reduzierten GFR</li> </ul>
Dehydrierung/Hypovolämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verringerte Natrium- und Wasserzufuhr zum distalen Nephron</li> </ul>
Mineralokortikoidmangel (Aldosteronmangel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung der Resorption von Na<sup>+</sup> und Wasser im Austausch gegen K<sup>+</sup> im Sammelrohr aufgrund des Mangels an Aldosteron</li> <li>• Kongenitale adrenale Hyperplasie, Hypoaldosteronismus, Morbus Addison</li> </ul>
Aldosteronresistenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudohypoaldosteronismus Typ 1 und 2</li> <li>• Sekundäre Typ IV renale Azidose (kann mit Sichelzellerkrankheit, Harnwegsobstruktion und/oder Harnwegsinfektionen einhergehen)</li> </ul>
Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinträchtigung des RAAS (Abbildung 3-3) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RAASi: ACE-Hemmer, AT1-Antagonisten, Renin-Hemmer, Hemmung der tubulären Aldosteronwirkung (MRA)</li> <li>○ Kaliumsparende Diuretika: Hemmung der Resorption von Na<sup>+</sup> und Wasser im Austausch gegen K<sup>+</sup> im Sammelrohr</li> <li>○ NSAR, COX-2-Inhibitoren, Betablocker, Calcineurin-Inhibitoren: Beeinträchtigung der Freisetzung von Renin und in der Folge von Aldosteron</li> </ul> </li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1-3, 5-8, 13, 14, 18, 25-29)	

Bei Nierengesunden ist ein erhöhter sK-Spiegel bedingt durch eine verstärkte Kaliumaufnahme z. B. über die Nahrung selten und selbst wenn diese erhöht ist, wird der sK-Spiegel innerhalb des Normbereichs reguliert (2, 3, 13). Bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion, besonders bei einer (geschätzten) glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, (e)GFR) < 15 ml/min, können beispielsweise eine kaliumreiche Ernährung oder kaliumhaltige Arzneimittel eine Erhöhung des sK-Spiegels begünstigen (1, 13, 14). Hierbei sollte die Bioverfügbarkeit des Kaliums beachtet werden, denn bei nichtprozessiertem Obst und Gemüse liegt diese unter 60 %, da Kalium vorwiegend intrazellulär lokalisiert ist und pflanzliche Zellen schwerer verdaulich sind. Hingegen ist die Bioverfügbarkeit von Kalium aus prozessierten Lebensmitteln mit 90 bis 100 % deutlich höher (6).

Das streng regulierte Gleichgewicht der Kaliumverteilung zwischen intra- und extrazellulär wird z. B. bei Hämolyse, Rhabdomyolyse oder Tumorlyse durch eine vermehrte Kaliumfreisetzung in das extrazelluläre Kompartiment beeinträchtigt (2, 7, 8, 26, 28, 29). Auch eine metabolische oder respiratorische Azidose beeinflusst das pH-abhängige Gleichgewicht und begünstigt eine Umverteilung des Kaliums von intra- nach extrazellulär (2, 7, 8, 26). Die Aktivität der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, die essentiell für die Regulation des sK-Spiegels innerhalb des Normbereiches ist, wird durch Insulinmangel und Arzneimittel wie z. B. Betablocker oder Digoxin gehemmt (3, 18, 26).

Vor allem nichtselektive Betablocker und weniger selektive Beta-1( $\beta_1$ )-Blocker hemmen die Aktivität der Ionenpumpe und damit die Aufnahme von Kalium in die Zelle (3).

Die renale Kaliumausscheidung kann bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) oder akuter Nierenschädigung, Dehydrierung/Hypovolämie, Aldosteronmangel sowie -resistenz beeinträchtigt sein. Zudem können Arzneimittel (arzneimittelinduzierte Hyperkaliämie) die Kaliumelimination beeinflussen ((8, 18, 26); Abbildung 3-3). Neben Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren (RAASi) wirken auch kaliumsparende Diuretika, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Cyclooxygenase-2(COX-2)-Inhibitoren, Betablocker und Calcineurin-Inhibitoren auf das RAAS ein. Während NSAR, COX-2-Inhibitoren, Betablocker und Calcineurin-Inhibitoren die Freisetzung von Renin und damit in der Folge auch die Freisetzung von Aldosteron beeinträchtigen, verhindern kaliumsparende Diuretika die Resorption von Natrium und Wasser im Sammelrohr im Austausch gegen Kalium (8, 18).



Quellen: modifiziert nach (18, 19)

Abbildung 3-3: Arzneimittelinduzierte Hyperkaliämie - Wirkorte von Arzneimitteln im RAAS  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Nach einer Organtransplantation (z. B. Nierentransplantation) kommen beispielsweise Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus und Cyclosporin als Immunsuppressiva zum Einsatz, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. In der unmittelbaren Posttransplantationsphase tritt häufig eine Hyperkaliämie auf, insbesondere wenn die Blutspiegel der Calcineurin-Inhibitoren therapeutische Zielwerte erreichen oder überschreiten (5).

Eine eingeschränkte Nierenfunktion kann die Entwicklung einer Hyperkaliämie begünstigen (3, 7, 8), wobei die Prävalenz mit zunehmender Schwere der Nierenerkrankung steigt (30-32). Eine verminderte renale Kaliumausscheidung kann zunächst durch eine vermehrte fäkale Kaliumelimination abgepuffert werden, sind diese Kompensationsmechanismen erschöpft, steigt das sK. Wird bei Nierengesunden 90 % der Kaliumausscheidung renal und nur 10 % fäkal reguliert, erhöht sich bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion der Anteil des fäkal eliminierten Kaliums auf bis zu 30 - 50 %. Bei gleichzeitig bestehender Hyperkaliämie und eingeschränkter Nierenfunktion steigen die Expression und Konzentration von BK-Kanälen, die die Kaliumsekretion ins Kolon vermitteln, an (vgl. Modul 2; Abschnitt 2.1.2, (16)).

Ähnlich zur Erwachsenen-Population (ca. 80 % der Fälle) liegt bei Kindern und Jugendlichen mit einer Hyperkaliämie oftmals eine CKD zugrunde (3, 10). Auch andere Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen, sind mit einem erhöhten Risiko für Hyperkaliämie assoziiert. Oftmals sind die Arzneimittel, die zur Therapie dieser Grunderkrankungen eingesetzt werden, ursächlich an der Erhöhung des sK-Spiegels beteiligt (arzneimittelinduzierte Hyperkaliämie) (9).

RAASi sind nur ein Beispiel für Arzneimittel, die bei Patienten mit CKD, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen zum Einsatz kommen, gleichzeitig den sK-Spiegel erhöhen und damit das Risiko einer Hyperkaliämie verstärken können (13, 33, 34).

Eine niedrige eGFR stellt einen starken Risikofaktor für die Entwicklung einer Hyperkaliämie dar (30), was in der Folge mit einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand assoziiert ist (35). Zudem können häufig auftretende Begleiterkrankungen einer CKD wie kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck und Dyslipidämien) dieses Risiko zusätzlich erhöhen. Daneben kann auch die Lebensqualität in Bezug auf schulische, emotionale und soziale Bereiche beeinträchtigt sein (36). Wachstums- und Schlafstörungen ebenso wie psychosoziale Anpassungsstörungen können hier eine wesentliche Rolle spielen (36, 37). Weitreichende Veränderungen alltäglicher familiärer und sozialer Abläufe durch eine Lebensstilanpassung (Diät, Ernährungsumstellung, Anpassung der Zubereitungsart der Nahrung), aber auch die Umsetzung und Einhaltung der medikamentösen Therapie zur Behandlung einer Hyperkaliämie erfordern von allen Beteiligten ein gewisses Maß an Motivation und Disziplin. Einschränkungen in der Auswahl der Lebensmittel und dennoch gleichzeitig eine ausreichende Kalorien- und Nährstoffzufuhr für eine optimale Ernährung zu gewährleisten, ist nur eine Herausforderung. Dies ist jedoch essentiell, um die negative Auswirkungen der Erkrankung auf die Entwicklung und das Wachstum von Kindern und Jugendlichen abzumildern (5).



**Charakterisierung der Zielpopulation**

Patiromer ist bereits seit 2017 in der EU zugelassen und seit 2018 in Deutschland für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen verfügbar. Im vorliegenden Dossier wird die Zulassungserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren thematisiert (38). Die Herleitung der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 dargestellt.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Eine Hyperkaliämie ist grundsätzlich behandlungsbedürftig. Bereits sK Spiegel über 5 mEq/l können mit einem erhöhten Hospitalisierungs- sowie Morbiditätsrisiko von Patienten assoziiert sein (39-42).

Bei der Therapie einer Hyperkaliämie gilt es zwischen akuter (notfallmäßiger) Behandlung und mittel- bis langfristiger Behandlung einer chronischen Hyperkaliämie zu unterscheiden.

#### **Akutbehandlung**

Bei einer akuten Hyperkaliämie liegt ein klinischer Notfall vor, der teilweise mit Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand verbunden sein kann. Verschiedene wirksame Arzneimittel werden eingesetzt, um zum einen das kardiale Membranpotenzial zu stabilisieren (Calciumglukonat) und zum anderen den sK-Spiegel schnell zu senken (Insulin und Glukose, Beta-2( $\beta_2$ )-Rezeptor-Agonisten). Dabei sollte die Herztätigkeit mittels EKG eng überwacht werden (13, 14, 21, 26, 43). Calciumglukonat intravenös (i. v.) wird zur Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials eingesetzt, um dem Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen entgegen zu wirken (3, 8, 13). Calcium fungiert dabei als ein funktioneller Kalium-Antagonist bei der neuromuskulären Übertragung (1). Insulin und  $\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten fördern die Aktivität der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase und damit die Kaliumaufnahme in die Zelle. Die Umverteilung des Kaliums von extra- nach intrazellulär senkt allerdings nur vorübergehend den sK-Spiegel und hat keine Auswirkungen auf die Gesamtmenge an Kalium im Körper. Dazu muss das überschüssige Kalium mit Hilfe von Diuretika (bei hydrierten Patienten), Dialyse oder mittels Kaliumbindern aus dem Körper eliminiert werden (7). Bei der Gabe von Insulin ist eine Überwachung des Blutzuckerspiegels erforderlich. Abhängig vom Glukosegehalt des Blutes kann gleichzeitig Glukose verabreicht werden, um eine lebensbedrohliche Hypoglykämie zu vermeiden. Bei bestehender Hyperglykämie sollte nur Insulin gegeben werden (3, 13). Diese schnell wirksamen Maßnahmen zur vorübergehenden Senkung des sK-Spiegels sollen solange fortgeführt werden, bis die verzögert wirkenden Maßnahmen zur Kaliumelimination greifen (43). Wenn eine metabolische Azidose ( $\text{pH} < 7,2$ ) ursächlich für die Hyperkaliämie ist und/oder ein Atem-Kreislauf-Stillstand vorliegt, kann Natriumbikarbonat gegeben werden, um Kalium nach intrazellulär zu verlagern (8, 21, 25, 26, 43). Natriumbikarbonat wirkt der Azidose entgegen, die die pH-abhängige Kaliumverteilung zugunsten von extrazellulär verschiebt (7).

Bei einer schweren Hyperkaliämie ist bei Patienten auch eine Hämodialyse (Notfalldialyse) in Betracht zu ziehen, um das überschüssige Kalium effektiv aus dem Körper zu entfernen (7, 8, 13, 43). Nach Beendigung der Dialyse kann es nach ein bis zwei Stunden jedoch zu einem Rebound-Effekt und damit zum erneuten Anstieg des sK-Spiegels kommen (3, 43).

### **Mittel- bis langfristige Behandlung**

Die Therapieziele für die mittel- bis langfristige Behandlung einer Hyperkaliämie sind die Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen wie Arrhythmie oder Asystolie und das Auftreten oder Rezidiv einer akuten Hyperkaliämie (7, 8). Nach überstandener Notfallsituation sowie bei einer chronischen Hyperkaliämie ist die Abklärung der zugrundeliegenden Ursachen wichtig (1), um durch die Einleitung von entsprechenden Maßnahmen diese effektiv zu behandeln und so den sK-Spiegel langfristig im Normbereich zu halten. Einerseits werden dazu nichtmedikamentöse Maßnahmen wie eine kaliumarme Ernährung und eine Optimierung oder Beendigung der bestehenden Medikation empfohlen. Andererseits können auch medikamentöse Interventionen eingeleitet werden (5, 6, 21, 26, 44). Bei dialysepflichtigen CKD-Patienten im Endstadium (Stadium 5, GFR < 15 ml/min) wird im Rahmen der Erhaltungsdialyse (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) neben überschüssigem Wasser und harnpflichtigen Substanzen auch Kalium eliminiert (8, 25, 45). Insbesondere nach längeren dialysefreien Intervallen weisen Hämodialysepatienten, trotz kaliumarmer Diät, ein besonders hohes Risiko auf, eine potenziell lebensbedrohliche Hyperkaliämie zu entwickeln (25, 45).

### ***Kaliumarme Ernährung***

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Regulierung des sK-Spiegels innerhalb des Normbereiches, die vorwiegend über die renale Kaliumelimination erfolgt, beeinträchtigt und eine Erhöhung des sK-Spiegels über den Normbereich hinaus wird begünstigt (1-3, 13, 14). Bei Kindern mit CKD wird daher als ein Baustein zur Vermeidung einer Hyperkaliämie eine Reduktion der Kaliumaufnahme über die Nahrung empfohlen. Neben einer niedrigen Adhärenz zur Einhaltung einer Diät, kommt bei einer kaliumarmen Diät die Einschränkung auf ausgewählte Lebensmittel erschwerend hinzu. Lebensmittel mit hohem Kaliumgehalt sind zu vermeiden und eine frische Zubereitung zu bevorzugen, da prozessierten Lebensmitteln häufig Kalium zugesetzt ist. Aber auch zahlreiche nichtprozessierte, gesunde Lebensmittel, wie z. B. Nüsse, Kartoffeln, Bohnen und einige Gemüse- und Obstsorten, sind reich an Kalium und sollten im Rahmen einer kaliumarmen Diät eingeschränkt verzehrt oder vermieden werden. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum ist eine ausreichende Energie- und Nährstoffzufuhr sicherzustellen, da gerade Kinder mit CKD auf Grund einer krankheitsbedingten Diät-Einschränkung ein hohes Risiko für katabole Prozesse von Körperzellen sowie deren Schädigungen aufweisen können (46).

### ***Optimierung oder Beendigung der bestehenden Medikation***

Im Rahmen der mittel- bis langfristigen Behandlung einer Hyperkaliämie ist die Modifikation oder Beendigung einer bestehenden Therapie mit Arzneimitteln wie RAASi, kaliumsparenden Diuretika, NSAR, COX-2-Inhibitoren, Betablockern und Calcineurin-Inhibitoren, die eine Hyperkaliämie auslösen bzw. begünstigen können, eine mögliche Maßnahme (8, 25). NSAR reduzieren die Prostaglandin-Produktion, wodurch die Renin- und Aldosteron-Sekretion

gehemmt wird. Immunsuppressiva wie z. B. Cyclosporin unterdrücken die Renin-Freisetzung, was zur reduzierten Aldosteron-Synthese und damit zu einer verminderten Kaliumexkretion führt. Ferner inhibiert Heparin die Synthese von Aldosteron in der Nebenniere und kann so bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Hyperkaliämie hervorrufen (47).

$\beta$ 2-Rezeptor-Blocker stören nicht nur die Kaliumumverteilung, sondern inhibieren auch die Renin-Produktion und beeinflussen dadurch auch die Kaliumausscheidung (17).

### **Medikamentöse Interventionen**

Um mittel- bis langfristig überschüssiges Kalium zu eliminieren, werden bei der medikamentösen Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen v. a. die Polystyrolsulfonate CPS und SPS, angewendet (8, 25).

Die Polystyrolsulfonate CPS und SPS wurden vor Inkrafttreten des AMG im Jahr 1976 zugelassen und somit zu einer Zeit, in der pharmazeutische Unternehmer für eine Marktzulassung keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorlegen mussten (48). Folglich liegt keine Evidenz für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS in Form von klinischen Studien oder Langzeitdaten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten vor (17). Durch den Austausch von Calcium bzw. Natrium gegen Kalium im Gastrointestinaltrakt, vorwiegend im Dickdarm, wird eine enterale Rückresorption des Kaliums verhindert und so der sK-Spiegel gesenkt (49, 50).

Neben der fehlenden Evidenz zur Wirksamkeit der Polystyrolsulfonate CPS und SPS für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen können unter dieser Therapie auch gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall Verstopfung und seltener Darmnekrosen auftreten. Zudem wurden auch zum Teil tödlich verlaufende gastrointestinale Stenosen, intestinale Ischämien und damit verbundene Komplikationen unter der Therapie mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS beobachtet (51). Unter Therapie mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS muss der sK-Spiegel täglich sowie der Serumspiegel anderer Elektrolyte, u. a. Calcium und Magnesium, engmaschig kontrolliert werden, da die Kationenbindung unspezifisch nach Affinität zum Kaliumbinder erfolgt (49, 50). Sobald der obere Normwert des sK-Spiegels unterschritten wird, muss die Therapie mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS beendet werden, um ein Absinken des sK-Spiegels in den hypokaliämischen Bereich zu vermeiden (49, 50). Solange die Ursache der Hyperkaliämie nicht diagnostiziert und therapeutisch ausgeschlossen werden kann, ist ein Rezidiv der Hyperkaliämie mit potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen oder auch Herzstillstand erneut möglich. Zusätzlich wird der Natriumgehalt von SPS als hoch angesehen. Bei der Behandlung mit SPS wird Natrium freigesetzt. Für SPS ist die *Defined Daily Dose* (DDD) 45 g (52), was einer täglichen Natriumaufnahme von 225 % der von der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme entspricht (49). Eine hohe medikamentöse Natriumlast kann für Patienten die therapeutische Behandlungsempfehlung zur Diät (KDIGO 2021, KDIGO 2022, ESC 2021, ESH 2023) erschweren (53-56).

Infolgedessen muss bei der Therapie mit SPS neben dem sK-Spiegel täglich der Natriumspiegel kontrolliert werden, da bei chronischem und akutem Nierenversagen durch die Rückhaltung des beim Austauschvorgang frei gewordenen und aufgenommenen Natriums die Gefahr von Ödembildung, Hypertonie und Herzinsuffizienz bestehen kann (49). Die zuvor genannten Leitlinien empfehlen eine Natriumbeschränkung auf 2 bis 3 g pro Tag, was zu weiteren Einschränkungen der ohnehin bereits eingeschränkten Ernährung der Patienten führen kann.

Somit erscheinen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS weder für das Langzeitmanagement noch für das schwierige Therapiemanagement einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen geeignet.

Neben den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS werden Schleifendiuretika, wie z. B. Furosemid, sowohl im Rahmen der Akutbehandlung als auch der langfristigen Behandlung eingesetzt. Sie hemmen den  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  (Chlorid)-Co-Transporter, über den Kalium aus dem Tubuluslumen resorbiert wird (7, 13, 21, 26). Schleifendiuretika sind nicht spezifisch für die Behandlung einer Hyperkaliämie, sondern für die Diurese zur Therapie von Ödemen (auch renaler Genese) oder Hypertonie zugelassen. Oftmals wird durch die Behandlung mit Schleifendiuretika keine effektive Senkung des sK-Spiegels durch eine forcierte renale Kaliumausscheidung erzielt und hochdosiert können sie mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen wie Elektrolytstörungen, z. B. Hyponatriämie und Hypokaliämie, Dehydratation, Hypovolämie, Gicht und niedrigem Blutdruck assoziiert sein (57). Ihre Wirksamkeit ist zudem von der verbleibenden Nierenfunktion abhängig (8). Aufgrund des Risikos einer Dehydrierung sollten diese Arzneimittel v. a. bei Kindern mit bestehendem Flüssigkeitsmangel nicht eingesetzt werden (43).

Tabelle 3-3 fasst alle therapeutischen Maßnahmen für die Akut- und mittel- bis langfristige Behandlung zusammen.

Tabelle 3-3: Therapieoptionen zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung, Applikationsart und Einschränkungen	Wirkmechanismus/-dauer
<b>Akute Therapiemaßnahmen</b>		
Calciumglukonat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 ml/kg KG (max. 20 ml einer 10 %igen CalciumglukonatLösung) i. v.</li> <li>• Überwachung der Wirkung mittels EKG, ggf. Gabe einer weiteren Dosis bei ausbleibender Besserung nach 5 - 10 min</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials</li> <li>• <math>\text{Ca}^{2+}</math> fungiert als funktioneller Kalium-Antagonist bei der neuromuskulären Übertragung</li> <li>• Wirkung tritt innerhalb von 1 - 3 min ein und dauert 30 - 60 min an</li> </ul>
Insulin und Glukose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1 U/kg KG schnell wirksames Insulin, Mischungsverhältnis 1 IE Insulin in 25 ml 20 %iger Glukoseinfusion</li> <li>• Bei bestehender Hyperglykämie (Blutzuckerspiegel &gt; 250 mg/dl): nur Gabe von Insulin</li> <li>• Zur Vermeidung einer Hypoglykämie: Glukoseinfusion</li> <li>• Überwachung des Blutzuckerspiegels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation der <math>\text{Na}^+/\text{K}^+</math>-ATPase-Aktivität</li> <li>• Gleichzeitige Aufnahme von <math>\text{K}^+</math> und Glukose in die Zelle</li> <li>• Umverteilung des <math>\text{K}^+</math> von extra- nach intrazellulär</li> <li>• Wirkung tritt innerhalb von 15 min ein, erreicht nach 30 - 60 min das Wirkmaximum und dauert 4 - 6 h an</li> </ul>
$\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albuterol: 10 - 20 mg (5 mg/ml), vernebelt</li> <li>• Salbutamol: 5 <math>\mu\text{g}</math>/kg KG, i. v. über 15 min</li> <li>• Bei therapierefraktärer Hyperkaliämie und (unmittelbar bevorstehendem) Atem-Kreislauf-Stillstand i. v. Bolusgabe, allerdings relevante und gefährliche potenzielle Nebenwirkungen</li> <li>• Häufig ineffizient bei gleichzeitiger Betablockergabe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation der <math>\text{Na}^+/\text{K}^+</math>-ATPase-Aktivität</li> <li>• Umverteilung des <math>\text{K}^+</math> von extra- nach intrazellulär</li> <li>• Wirkung tritt nach innerhalb von 30 min ein und dauert 2 h an</li> </ul>
Natriumbikarbonat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mmol/kg KG i. v.</li> <li>• Nur bei Vorliegen einer metabolischen Azidose (<math>\text{pH} &lt; 7,2</math>) und/oder Atem-Kreislauf-Stillstand</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederherstellung des pH-abhängigen Gleichgewichtes zugunsten einer intrazellulären <math>\text{K}^+</math>-Verteilung</li> <li>• Wirkung tritt innerhalb von 15 - 60 min ein und hält 2 - 3 h an (subakut)</li> </ul>
Hämodialyse (Notfalldialyse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenindividuell/nichtmedikamentöse Intervention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{K}^+</math>-Elimination</li> <li>• Wirkung tritt innerhalb von Minuten ein und dauert mind. bis zum Ende der Dialyse an</li> <li>• Rebound-Effekt nach Ende der Dialyse möglich</li> </ul>

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung, Applikationsart und Einschränkungen	Wirkmechanismus/-dauer
<b>Mittel- bis langfristige Therapiemaßnahmen</b>		
Kaliumbinder Polystyrolsulfonate (CPS, SPS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPS: 0,5 - 1 g/kg KG pro Tag in mehreren Einzeldosen, Erhaltungsdosis 0,5 g/kg KG pro Tag, als Suspension oral oder rektal, besondere Vorsicht bei rektaler Anwendung</li> <li>• CPS: 0,5 - 1 g/kg KG pro Tag in mehreren Einzeldosen, Erhaltungsdosis 0,5 g/kg KG pro Tag als Suspension oral oder rektal, besondere Vorsicht bei rektaler Anwendung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kationenaustauschharze</li> <li>• Durch den Austausch von Na<sup>+</sup> bzw. Ca<sup>2+</sup> gegen K<sup>+</sup> im Gastrointestinaltrakt, vorwiegend im Dickdarm, wird eine enterale Rückresorption des K<sup>+</sup> verhindert und so der sK-Spiegel gesenkt</li> <li>• Fäkale K<sup>+</sup>-Ausscheidung</li> <li>• Wirkung setzt nach 2 h ein und hält 4 - 6 h an</li> </ul>
Schleifendiuretika (z. B. Furosemid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg KG (max. 40 mg/Dosis) i. v. über 5 - 10 min, ggf. höhere Dosen bei eingeschränkter Nierenfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung des Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-Co-Transporters, über den K<sup>+</sup> aus dem Tubuluslumen resorbiert wird</li> <li>• Renale K<sup>+</sup>-Ausscheidung</li> <li>• Wirkeinsatz abhängig vom Beginn der Diurese, üblicherweise tritt die Wirkung von Furosemid innerhalb von 5 min ein und erreicht nach 30 min seinen Spitzenwert</li> <li>• Die Wirkung dauert etwa 4 h an.</li> </ul>
Ernährungsumstellung (kaliumarme Diät)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenindividuell/ nichtmedikamentöse Intervention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der K<sup>+</sup>-Aufnahme über die Nahrung</li> </ul>
Modifikation oder Beendigung einer bestehenden Therapie mit Arzneimitteln wie RAASi, kaliumsparenden Diuretika, NSAR, COX-2-Inhibitoren, Beta-blocker und Calcineurin-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenindividuell/ nichtmedikamentöse Intervention</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Risikos für die Entwicklung einer Hyperkaliämie</li> </ul>
Hämodialyse/ Peritonealdialyse (Erhaltungsdialyse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenindividuell/ nichtmedikamentöse Intervention</li> <li>• Nur bei dialysepflichtigen Patienten mit ESRD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K<sup>+</sup>-Elimination als Nebeneffekt der Nierenersatztherapie</li> </ul>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 3, 6-8, 13, 21, 25, 26, 43, 49, 50, 58, 59)</p>		

Erwachsenen Patienten mit einer Hyperkaliämie stehen zusätzlich Patiromer (Veltassa<sup>®</sup>) und SZC (Lokelma<sup>®</sup>) als Kaliumbinder zur Verfügung (25, 38, 60). SZC ist ein nichtpolymeres, anorganisches Pulver, das nicht resorbiert wird, über den gesamten Verdauungstrakt Wasserstoff- und Natrium-Kationen gegen Kalium austauscht und durch eine vermehrte Ausscheidung von Kalium den sK-Spiegel senkt (60).

Zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren sind als medikamentöse Intervention lediglich die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen. Bei diesen Kaliumbindern stehen einem nichtevidenzbasierten Nutzen, aufgrund ihrer Zulassung vor Inkrafttreten des AMG, erhebliche Nebenwirkungen gegenüber. Erschwerend gestaltet sich gerade bei Kindern und Jugendlichen die Therapieadhärenz durch die mehrmals tägliche Einnahme größerer Mengen der Polystyrolsulfonate sowie die tägliche Kontrolle des sK-Spiegels und den damit verbundenen Untersuchungen. Aus den genannten Gründen sind die Polystyrolsulfonate CPS und SPS nicht für eine langfristige Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen geeignet.

Für die vulnerable Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren stehen für die Behandlung einer Hyperkaliämie nur eine sehr begrenzte Auswahl Arzneimittel zur Verfügung. Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf für ein sicheres und verträgliches Arzneimittel zur dauerhaften Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen.

Patiromer kann diesen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf decken. Mit diesem Dossier wird die Zulassungserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren adressiert. Patiromer ist bereits seit 2017 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen zugelassen und seit 2018 in Deutschland verfügbar.

Die Ergebnisse der Phase II-Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN (RYL5016-205) zeigten, dass mit Patiromer der sK-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und CKD unter RAASi-Medikation langfristig im Normbereich gehalten werden konnte (61). Zudem bestätigten die Ergebnisse der klinischen Studien PEARL-HF (62), OPAL-HK (63), AMBER (64) und DIAMOND (65) die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung einer Hyperkaliämie. Die EMERALD-Studie untersuchte die pharmakodynamische Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren<sup>1</sup> mit CKD und Hyperkaliämie.

---

<sup>1</sup> Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte 2 bis < 6 Jahre aufgrund der Änderungen im *Paediatric Investigation Plan* (PIP) rekrutiert. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie.



Die Ergebnisse dieser Studie für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen zeigten, dass der sK-Spiegel im Studienverlauf (bis zu 26 Wochen) durch eine einmal tägliche Einnahme von Patiomer klinisch bedeutsam bei 80 % der Patienten gesenkt werden konnte, ohne dass es dabei zu einer nennenswerten Häufung von unerwünschten Ereignissen (UE) kam (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

Tabelle 3-4 stellt den Wirkmechanismus sowie weitere Merkmale von Patiomer und den für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen zugelassenen Polystyrolsulfonaten CPS und SPS gegenüber.

Tabelle 3-4: Gegenüberstellung: Patiomer - Polystyrolsulfonate (CPS und SPS)

	<b>Patiomer</b>	<b>CPS und SPS</b>
<b>Wirkmechanismus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bindung von <math>K^+</math> im Kolon, in welchem es aufgrund des dortigen pH-Wertes (6,5) nahezu vollständig ionisiert und damit optimal für einen Kationenaustausch vorliegt, Verminderung der enteralen <math>K^+</math>-Rückresorption, Erhöhung der fäkalen <math>K^+</math>-Ausscheidung, Senkung des sK-Spiegels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bindung von <math>K^+</math> im gesamten Gastrointestinaltrakt, v. a. im Kolon, Verminderung der enteralen <math>K^+</math>-Rückresorption, Erhöhung der fäkalen <math>K^+</math>-Ausscheidung, Senkung des sK-Spiegels</li> </ul>
<b>Anwendung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral in Wasser, diversen Fruchtsäften (Apfelsaft, Cranberry-saft, Ananassaft, Orangensaft, Traubensaft, Birnensaft, Aprikosennektar, Pfirsichnektar), Milch, weichen Nahrungsmitteln (Joghurt, Verdickungsmittel (z. B. Maisstärke), Apfelmus, Vanille- und Schokopudding) suspendiert</li> <li>• Volumen für die Herstellung der Suspension: 10 bis 80 ml (pro Gabe, abhängig von der Dosis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral oder rektal</li> <li>• Orale Suspension in Wasser</li> <li>• Besondere Vorsicht bei rektaler Gabe (Kinder)</li> <li>• Volumen für die Herstellung der Suspension: 100 ml (oral, pro Gabe)</li> </ul>
<b>Häufigkeit der Einnahme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmal täglich empfohlen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein- bis mehrmals täglich</li> </ul>
<b>Menge/Wirksamkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 g einmal täglich als Anfangsdosis</li> <li>• 8,4 g bis 25,2 g einmal täglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,5 - 1 g/kg KG pro Tag</li> <li>• Erhaltungsdosis: 0,5 g/kg KG pro Tag</li> </ul>
<b>Wirkeintritt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 - 7 h</li> <li>• Daten aus neueren Studien deuten aktuell auf einen schnelleren Wirkeintritt hin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirkeinsatz mit zeitlicher Verzögerung</li> <li>• 2 - 6 h</li> </ul>
<b>Kationenaustausch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>Ca^{2+}</math> gegen <math>K^+</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPS: <math>Na^+</math> gegen <math>K^+</math> und damit Freisetzung von <math>Na^+</math> (Cave: Blutdruck)</li> <li>• CPS: <math>Ca^{2+}</math> gegen <math>K^+</math></li> </ul>

	<b>Patiomer</b>	<b>CPS und SPS</b>
<b>Austauschkapazität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In vitro: 8,5 - 8,8 mmol/g Polymer</li> <li>• 1,5-fach - 2,5-fach höhere Bindekapazität als die Polystyrolsulfonate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Theoretisch: 2,8 - 3,4 mmol Kalium/g Austauschharz</li> <li>○ In vivo: 1 mmol K<sup>+</sup>/g Austauschharz (oral)</li> <li>○ In vivo (rektal): 7 % der Austauschkapazität werden genutzt</li> </ul> </li> <li>• CPS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Theoretisch: 1,3 - 2,0 mmol K<sup>+</sup>/g Ionenaustauscher</li> <li>○ In vivo (oral): 1 mmol K<sup>+</sup>/g Ionenaustauscher</li> <li>○ In vivo (rektal): 7 % der Austauschkapazität werden genutzt</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kontrolle des sK-Spiegels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regelmäßig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Täglich</li> <li>• Absetzen bei Erreichen einer Normokaliämie aufgrund des Hypokaliämierisikos</li> </ul>
<b>Kontrolle weiterer Elektrolyte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Engmaschige Kontrolle von Mg<sup>2+</sup> für mind. einen Monat nach Einleitung der Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPS: Kontrolle von Ca<sup>2+</sup> über mehrere Tage, engmaschige Kontrolle von Mg<sup>2+</sup> und tägliche Kontrolle von Na<sup>+</sup></li> <li>• CPS: wöchentliche Kontrolle von Ca<sup>2+</sup> und engmaschige Kontrolle von Mg<sup>2+</sup></li> </ul>
<b>Überdosierung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokaliämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPS: Hypokaliämie (neuronale, muskuläre, gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome), Ileus, Hypokalzämie, Hypernatriämie</li> <li>• CPS: Hypokaliämie (neuronale, muskuläre, gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome), Ileus</li> </ul>
<b>Interaktion mit anderen Arzneimitteln</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Einnahmeabstand zu anderen Arzneimitteln von 3 h sollte eingehalten werden</li> <li>• In vivo-Studien zeigen, dass bei Amlodipin, Cinacalcet, Clopidogrel, Furosemid, Lithium, Metoprolol, Trimethoprim, Verapamil und Warfarin keine getrennte Verabreichung erforderlich ist.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein zeitlicher Abstand von mind. 3 h zur Anwendung anderer oraler Arzneimittel ist einzuhalten, bei Gastroparese mind. 6 h</li> </ul>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quellen: (7, 8, 38, 49, 50, 59, 66-70)</p>		

Bei einem physiologischen pH-Wert im Kolon (pH 6,5), in welchem die Kaliumkonzentration im Gastrointestinaltrakt am höchsten ist, liegt Patiomer nahezu vollständig ionisiert vor und hat ungefähr eine 1,5-fach bis 2,5-fach höhere Kapazität Kalium zu binden als die Polystyrolsulfonate CPS und SPS. Zudem hat das Patiomer-Polymer ein geringeres Molekulargewicht pro Kaliumbindungsstelle als die Polystyrolsulfonate CPS und SPS, wodurch Patiomer über eine höhere absolute Bindungskapazität verfügt (66).

Im Gegensatz zu Patiomer und CPS ist das Austauschkation von SPS Natrium. Wird nun Kalium gegen Natrium ausgetauscht, kann infolgedessen mehr Natrium resorbiert werden, was zu einer Flüssigkeitsretention führen kann. Dies wiederum begünstigt die Entstehung von Ödemen und den unerwünschten Anstieg des Blutdrucks (Hypertonie), was wiederum mit kardiovaskulären Risiken wie z. B. Schlaganfall assoziiert sein kann (71, 72). Bei Patienten, die aufgrund ihrer zugrundeliegenden Erkrankungen (z. B. Nieren- und Herzinsuffizienz) ein erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko besitzen, ist dies als besonders kritisch einzustufen, da diesen Patienten oft eine Flüssigkeitsrestriktion angeraten wird (73, 74).

Im Gegensatz zu Patiomer sollte SPS, bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren und aufgrund der erhöhten Natriumaufnahme, nur mit Vorsicht und unter täglicher Kontrolle des Natriumspiegels verabreicht werden (49).

Für Patiomer ist die einmal tägliche Einnahme empfohlen, während die Polystyrolsulfonate CPS und SPS ein- bis mehrmals täglich oral oder rektal bis zum Erreichen einer Normokaliämie von Kindern eingenommen bzw. angewendet werden sollen. Die Polystyrolsulfonate CPS und SPS können für die orale Einnahme lediglich in Wasser suspendiert werden (38, 49, 50, 59). Vor allem der Geschmack, der durch die Zugabe von Honig, Sirup oder Süßstoff (nur bei CPS) teilweise verbessert werden kann (38, 49, 50, 59), und die Palatabilität der Polystyrolsulfonate CPS und SPS können bei Kindern und Jugendlichen die Therapietreue mit diesen Wirkstoffen erschweren (75). Patiomer wird hingegen im Allgemeinen als geschmacks- und geruchsneutral (kann abweichend wahrgenommen werden von einzelnen Patienten) empfunden und kann neben Wasser in diversen Fruchtsäften (Apfelsaft, Cranberrysaft, Ananassaft, Orangensaft, Traubensaft, Birnensaft, Aprikosennektar, Pfirsichnektar), Milch, oder auch in einer entsprechenden Menge weicher Nahrungsmittel wie Joghurt, Verdickungsmitteln (z. B. Maisstärke), Apfelmus, Vanille- und Schokoladenpudding suspendiert und eingenommen werden (38, 49, 50, 59). Dies kann vor allem bei Kindern und Jugendlichen die Therapieadhärenz fördern.

Bei Erreichen einer Normokaliämie müssen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS aufgrund des Hypokaliämierisikos sofort abgesetzt werden. Zu diesem Zweck ist eine tägliche Kontrolle des sK-Spiegels unter Therapie mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS erforderlich. Im Gegensatz dazu sollte bei Patiomer lediglich eine regelmäßige Kontrolle des sK-Spiegels erfolgen (38, 49, 50, 59). Auch dies kann sich positiv auf die *Compliance*, gerade bei Kindern und Jugendlichen, auswirken und ist voraussichtlich mit weniger Zeitaufwand für Kontrollbesuche beim Arzt verbunden.

Unter Therapie mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS ist grundsätzlich ein Einnahmeabstand zu anderen oral verabreichten Arzneimitteln einzuhalten (49, 50, 59), was das Therapiemanagement gerade bei multimorbiden und polymedizierten Patienten erschweren kann. Auch unter Therapie mit Patiomer wird ein Einnahmeabstand von drei Stunden empfohlen. In vivo Studien haben allerdings gezeigt, dass bei Amlodipin, Cinacalcet, Clopidogrel, Furosemid, Lithium, Metoprolol, Trimethoprim, Verapamil und Warfarin keine getrennte Verabreichung erforderlich ist (38).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die epidemiologische Datenlage zur Hyperkaliämie in Deutschland, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die im Fokus dieses Dossier zur Zulassungserweiterung von Patiromer stehen, ist sehr limitiert. Um die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung abzubilden und nachfolgend zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 heranzuziehen, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis von Daten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) durchgeführt. Hierauf basierend wurde die Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2021 bestimmt. Zusätzlich wurden die prävalenten und inzidenten Patienten stratifiziert nach Alter und Geschlecht dargestellt, um potenzielle Unterschiede aufzuzeigen (76).

#### Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

##### *Datenbasis*

Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst anonymisierte Routinedaten von etwa acht Millionen Versicherten aus 50 verschiedenen GKV (gesetzliche Krankenversicherung). Zu wissenschaftlichen Forschungszwecken steht eine bereinigte Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank von ca. vier Millionen gesetzlich Versicherten zur Verfügung, die die deutsche Gesamtbevölkerung in Alters- und Geschlechtsstruktur gemäß dem Statistischen Bundesamt (DESTATIS) abbildet. Diese Stichprobe repräsentiert 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung und 5,5 % der deutschen gesetzlich Versicherten (76). Die InGef-Forschungsdatenbank besitzt eine gute externe Validität für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Arzneimittelkonsum (77).

Die InGef-Datenbank erfasst neben soziodemographischen Daten, wie z. B. Alter und Geschlecht, auch Abrechnungsdaten über Arzneimittelverordnungen sowie Kosten für ambulante und stationäre Leistungen in einem Zeitraum von sechs aufeinander folgenden Jahren. Es gilt als belegt, dass erkrankungsbezogene Daten der InGef-Forschungsdatenbank auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland übertragbar sind und somit zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz einer Erkrankung herangezogen werden können (77).

### ***Datenanalyse zur Erfassung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie***

Die Analyse der anonymisierten Daten in der Forschungsdatenbank wurde vom InGef durchgeführt und ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Analyse standen in der InGef-Forschungsdatenbank Daten für die Kalenderjahre 2016 bis 2021 zur Verfügung. Die Angaben der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung basieren auf den Daten aus dem Jahr 2021. Nachfolgend werden die analytischen Überlegungen zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie beispielhaft für das Jahr 2021 beschrieben. Gleichermaßen wird für die vorangegangenen Jahre 2017 bis 2020 verfahren. Für die Darstellung der zu erwartenden Änderung hinsichtlich der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz in Deutschland wurden die Ergebnisse bis in das Jahr 2026 fortgeschrieben (Tabelle 3-7, (76)).

#### *Ein-Jahres-Prävalenz*

Um die Ein-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2021 zu erfassen, wurden, basierend auf der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank, die folgenden Einschlusskriterien definiert bzw. Selektionsschritte durchgeführt:

##### *Selektionsschritt 1*

In die Analysepopulation wurden alle gesetzlich Versicherten der InGef-Forschungsdatenbank eingeschlossen, die kontinuierlich im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2021 beobachtbar waren. Gesetzlich Versicherte, die im betrachteten Zeitraum geboren oder während des Jahres 2021 verstorben sind, mussten nicht kontinuierlich beobachtbar sein.

##### *Selektionsschritt 2*

Alle gesetzlich Versicherten aus Selektionsschritt 1, die mind. eines der folgenden Kriterien im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021 erfüllten:

- a) Mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) der Hyperkaliämie gemäß ICD-10-GM Code E87.5 (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification, *10th revision of the international statistical classification of diseases and related health problems German modification*)
- b) Mindestens zwei gesicherte ambulante Diagnosen der Hyperkaliämie gemäß ICD-10-GM Code E87.5 G in mind. zwei unterschiedlichen Quartalen oder von zwei verschiedenen ambulant tätigen Ärzten im selben Quartal auf Basis der lebenslangen Arztnummer (LANR)
- c) Mindestens eine Verordnung von Arzneimitteln mit dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Code V03AE01 (Polystyrolsulfonat), V03AE09 (Patiromer Calcium) oder V03AE10 (SZC) zur Behandlung einer Hyperkaliämie

Mit Hilfe des ICD-10-GM Code E87.5 wird eine Hyperkaliämie-Diagnose kodiert und durch die Zusatzkennzeichnung Diagnosesicherheit „G“ als gesicherte Diagnose in der ambulanten Behandlung spezifiziert (78).

Die ATC-Codes V03AE01 (Polystyrolsulfonat), V03AE09 (Patiromer Calcium) und V03AE10 (SZC) kodieren Arzneimittel, die für die Behandlung einer Hyperkaliämie zugelassen sind (79). Es wird somit sichergestellt, dass selbst bei fehlender Diagnose einer Hyperkaliämie mittels ICD-10-GM Code E87.5, die Verordnung eines Arzneimittels gemäß der genannten ATC-Codes zur Identifizierung einer Hyperkaliämie führt.

#### *Ein-Jahres-Inzidenz*

Die Ein-Jahres-Inzidenz der Hyperkaliämie und die Anzahl inzidenter Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2021 wurden basierend auf den prävalenten Patienten für das Jahr 2021 bestimmt. Prävalente Patienten im Jahr 2021 galten als inzident, wenn sie das folgende Einschlusskriterium erfüllten:

#### *Selektionsschritt 3:*

Prävalente Patienten im Jahr 2021, die im Zeitraum 01.01.2020 bis 31.12.2020 keine Diagnose der Hyperkaliämie anhand des ICD-10-GM Code E87.5 oder keine Verordnung eines Arzneimittels mit den ATC-Codes V03AE01 (Polystyrolsulfonat), V03AE09 (Patiromer Calcium) oder V03AE10 (SZC) zur Behandlung einer Hyperkaliämie erhielten.

### **Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie**

Die Ergebnisse zur Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz für das Jahr 2021 wurden auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Die Analysepopulation der InGef-Forschungsdatenbank ist bereits auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtbevölkerung in Deutschland adjustiert, sodass keine weitere Adjustierung vorgenommen werden muss.

Die Hochrechnung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie für Deutschland wurde wie folgt durchgeführt:

$$\frac{\text{Anzahl identifizierter Patienten (2021)} \times \text{Bevölkerungsstand (2021)}}{\text{Analysepopulation der InGef – Forschungsdatenbank (2021)}}$$

Gemäß DESTATIS betrug die Einwohnerzahl im Jahr 2021 in Deutschland 83.237.124 (Bevölkerungsstand: 31.12.2021, (80)).

Um die Unsicherheit, die mit der Hochrechnung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz in Deutschland einhergeht, zu berücksichtigen, wurde das Konfidenzintervall (KI) mit einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson kalkuliert (81). Für die Darstellung der Patientenzahlen wurde kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet.

***Bestimmung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie***

Die Analysepopulation der InGef-Forschungsdatenbank, die für die Bestimmung der Prävalenz für das Jahr 2021 genutzt wurde, umfasste 3.721.474 gesetzlich Versicherte. Unter Berücksichtigung der genannten Selektionsschritte 1 und 2 wurden 12.353 gesetzlich Versicherte mit einer stationären Diagnose einer Hyperkaliämie (Haupt- oder Nebendiagnose) gemäß ICD-10-GM Code E87.5, 3.425 gesetzlich Versicherte mit mind. zwei gesicherten ambulanten Diagnose einer Hyperkaliämie gemäß ICD-10-GM Code E87.5 G in mind. zwei unterschiedlichen Quartalen oder von zwei verschiedenen ambulant tätigen Ärzten im selben Quartal auf Basis der LANR und 1.737 gesetzlich Versicherte mit einer Verordnung für Arzneimittel mit den ATC-Codes V03AE01 (Polystyrolsulfonate), V03AE09 (Patiromer Calcium) oder V03AE10 (SZC) im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021 identifiziert. Insgesamt waren somit 16.046 prävalente gesetzlich Versicherte mit einer Hyperkaliämie im Jahr 2021 in der Analysepopulation der InGef-Forschungsdatenbank (Tabelle 3-5). Gesetzlich Versicherte, die mehr als ein Kriterium im Selektionsschritt 2 erfüllen, wurden anhand ihrer Patienten-Identifikation (ID) identifiziert und bei der Anzahl prävalenter Patienten nur einmal berücksichtigt. Basierend auf der Anzahl prävalenter gesetzlich Versicherter mit einer Hyperkaliämie im Jahr 2021 und unter Berücksichtigung des Selektionsschrittes 3 wurden 11.832 inzidente gesetzlich Versicherte mit einer Hyperkaliämie im Jahr 2021 identifiziert.



Tabelle 3-5: Anzahl prävalenter und inzidenter Hyperkaliämie-Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank für das Jahr 2021

Selektionsschritt/Kriterium	Anzahl
Selektionsschritt 1: Analysepopulation	3.721.474
Selektionsschritt 2: Gesetzlich Versicherte in der Analysepopulation mit	
a) Mindestens eine stationäre Hyperkaliämie-Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) gemäß ICD-10-GM Code E87.5	12.353
b) Mindestens zwei gesicherte ambulante Hyperkaliämie-Diagnosen gemäß ICD-10-GM Code E87.5 G in mind. zwei unterschiedlichen Quartalen oder von zwei verschiedenen ambulant tätigen Ärzten im selben Quartal auf Basis der LANR	3.425
c) Mindestens eine Verordnung von Arzneimitteln mit dem ATC-Code V03AE01 (Polystyrolsulfonat), V03AE09 (Patiromer Calcium) oder V03AE10 (SZC) zur Behandlung einer Hyperkaliämie	1.737
Prävalente gesetzlich Versicherte in der Analysepopulation <sup>a</sup>	16.046
Prävalente gesetzlich Versicherte pro 100.000	431
Selektionsschritt 3: Prävalente Versicherte ohne genannte Kriterien a bis c aus dem Selektionsschritt 2	
Inzidente gesetzlich Versicherte in der Analysepopulation	11.832
Inzidente gesetzlich Versicherte pro 100.000	318
<p>a: Gesetzlich Versicherte, die mehr als ein Kriterium im Selektionsschritt 2 erfüllen, wurden anhand ihrer Patienten-ID identifiziert und bei der Anzahl prävalenter Patienten nur einmal berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (76)</p>	

Bezogen auf die Analysepopulation der InGef-Forschungsdatenbank ergibt sich eine Ein-Jahres-Prävalenz von 431 prävalenten Patienten mit einer Hyperkaliämie pro 100.000 Personen. Basierend auf der Anzahl prävalenter gesetzlich Versicherter ergibt sich eine Ein-Jahres-Inzidenz von 318 inzidenten Patienten mit einer Hyperkaliämie pro 100.000 Personen (76).

Unter Berücksichtigung der deutschen Gesamtbevölkerung (83.237.124 Personen zum Stand 31.12.2021, (80)) ergibt sich eine Anzahl von 358.896 prävalenten Patienten bzw. 264.643 inzidenten Patienten im Jahr 2021 in Deutschland (Tabelle 3-6).

Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung darzustellen, wurde eine Aufteilung in verschiedene Altersgruppen sowie nach Geschlecht vorgenommen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung stratifiziert nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2021

	Anzahl prävalenter Patienten in Deutschland <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Anzahl inzidenter Patienten in Deutschland <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Alter (in Jahren)</b>		
0 - 5	984 [715; 1.321]	917 [658; 1.244]
6 - 11	380 [222; 609]	291 [155; 497]
12 - 18	626 [416; 905]	492 [308; 745]
19 - 29	2.214 [1.800; 2.696]	1.700 [1.339; 2.128]
30 - 39	4.563 [3.958; 5.234]	3.042 [2.552; 3.598]
40 - 49	9.081 [8.219; 10.009]	6.196 [5.487; 6.970]
50 - 59	27.220 [25.712; 28.793]	19.951 [18.663; 21.304]
60 - 69	56.946 [54.756; 59.201]	41.557 [39.689; 43.490]
70 - 79	94.522 [91.695; 97.414]	68.174 [65.776; 70.637]
≥ 80	162.360 [158.650; 166.135]	122.324 [119.105; 125.607]
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	157.216 [153.565; 160.931]	116.419 [113.279; 119.623]
Männlich	201.681 [197.544; 205.882]	148.224 [144.680; 151.833]
<b>Deutsche Gesamtbevölkerung</b>		
Insgesamt	358.896 [353.376; 364.481]	264.643 [259.903; 269.447]
a: Deutsche Gesamtbevölkerung: 83.237.124 (Bevölkerungsstand: 31.12.2021)		
b: Angabe der Unsicherheit durch Berechnung eines KI mit einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quellen: (76, 80, 81)		

In Deutschland gab es im Jahr 2021 626 Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahre mit einer Hyperkaliämie. In der Altersgruppe der 12- bis 18-Jährigen waren im Jahr 2021 492 inzidente Patienten mit einer Hyperkaliämie.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Für die Darstellung der zu erwartenden Änderung hinsichtlich Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz in Deutschland werden die Ergebnisse bis in das Jahr 2026 fortgeschrieben. Die Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz wurden exemplarisch für das Jahr 2021 beschrieben und analog für die Jahre 2017 bis 2020 berechnet. Um die voraussichtliche Entwicklung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz in den Jahren 2022 bis 2026 abzuschätzen, wurde basierend auf den Daten für die Jahre 2017 bis 2021 eine lineare Regression durchgeführt.

Tabelle 3-7: Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2017 bis 2026

Jahr	Ein-Jahres-Prävalenz		Ein-Jahres-Inzidenz	
	pro 100.000 <sup>a</sup>	in Gesamtbevölkerung	pro 100.000 <sup>a</sup>	in Gesamtbevölkerung
Ergebnis der GKV-Routineanalyse <sup>b</sup>				
2017	348	288.180	261	215.897
2018	372	308.792	275	228.118
2019	411	341.426	306	254.119
2020	408	339.381	297	246.917
2021	431	358.896	318	264.643
Voraussichtliche Entwicklung <sup>c</sup>				
2022	455	378.941	332	276.826
2023	475	396.144	346	288.455
2024	495	413.346	359	300.085
2025	515	430.548	373	311.714
2026	536	447.750	387	323.343
<p>a: Anzahl der prävalenten bzw. inzidenten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank (2017 - 2021).</p> <p>b: Die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte mithilfe der Angaben zum Bevölkerungsstand für die entsprechenden Jahre (Stand jeweils zum 31.12.): 2017: 82.792.351; 2018: 83.019.213; 2019: 83.166.711; 2020: 83.155.031; 2021: 83.237.124.</p> <p>c: Die voraussichtlichen Ein-Jahres-Prävalenzen und Ein-Jahres-Inzidenzen für die Jahre 2022 bis 2026 wurden mittels linearer Regression aus den Daten für die Jahre 2017 bis 2021 ermittelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (76, 80, 81)</p>				

Die fünf Datenpunkte, die für die Jahre 2017 bis 2021 für die Ein-Jahres-Prävalenz bzw. -Inzidenz über die InGef-Datenbank erhoben wurden, werden nicht als ausreichend erachtet, um zuverlässig eine Trendentwicklung mittels einfacher linearer Regression abzuleiten. Eine lineare Regression ist nicht robust gegenüber Ausreißern, was zu Verzerrungen führen kann. Insbesondere bei einem so kleinen Datensatz haben Ausreißer einen großen Einfluss auf den Korrelationskoeffizienten. Zudem hat das COVID-19 Pandemie-Jahr 2020, in dem die Anzahl an Arztbesuchen und (Erst-)Diagnosen insgesamt stark zurück gegangen ist (82), potenziell einen starken Einfluss auf die Trend-Entwicklung der Ein-Jahres-Prävalenz und vor allem der -Inzidenz.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Patiromer (Veltassa®) <sup>a</sup>	621 [416 - 892] <sup>b</sup>	547 [366 - 785] <sup>b</sup>
<p>a: Patiromer ist bereits seit 2017 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen zugelassen und die Nutzenbewertung erfolgte im Jahr 2018 durch den G-BA. Das vorliegende Dossier umfasst ausschließlich die Zulassungserweiterung für Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren.</p> <p>b: Angabe der Unsicherheit durch Berechnung eines KI mit einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (76, 83)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Laut Fachinformation ist Patiromer zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren indiziert. Im vorliegenden Dossier wird die Zulassungserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die die Zielpopulation in diesem Dossier darstellen, betrachtet. Um die Anzahl Patienten in der Zielpopulation in Deutschland zu bestimmen, wurde die GKV-Routinedatenanalyse auf Basis von Daten der InGef-Forschungsdatenbank für das Jahr 2021 berücksichtigt.

### ***Herleitung der Zielpopulation***

Analog zur in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Bestimmung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz, wurden auch zur Herleitung der Zielpopulation die Daten der GKV-Routinedatenanalyse des InGef herangezogen. Dazu wurden folgende Einschlusskriterien definiert bzw. Selektionsschritte durchgeführt:

#### *Selektionsschritt 1*

In die Analysepopulation wurden alle gesetzlich Versicherten der InGef-Forschungsdatenbank eingeschlossen, die kontinuierlich im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021 beobachtbar waren. Gesetzlich Versicherte, die während des Jahres 2021 geboren oder verstorben sind, mussten nicht kontinuierlich beobachtbar sein.

#### *Selektionsschritt 2*

Alle gesetzlich Versicherten aus Selektionsschritt 1, die am 31.12.2021 6 bis 18 Jahre alt waren, wurden zur Bestimmung der Zielpopulation eingeschlossen. Das Alter der gesetzlich Versicherten wurde mit folgender Formel bestimmt:

$$2021 - \text{Geburtsjahr} = \text{Alter am 31.12.2021}$$

#### *Selektionsschritt 3*

Alle in Selektionsschritt 2 identifizierten gesetzlich Versicherten die mind. eines der folgenden Kriterien im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021 erfüllten:

- a) Mindestens eine stationäre Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) der Hyperkaliämie gemäß ICD-10-GM Code E87.5
- b) Mindestens zwei gesicherte ambulante Hyperkaliämie-Diagnosen gemäß ICD-10-GM Code E87.5 G in mind. zwei unterschiedlichen Quartalen oder von zwei verschiedenen ambulant tätigen Ärzten im selben Quartal auf Basis der LANR
- c) Mindestens eine Verordnung von Arzneimitteln mit dem ATC-Code V03AE01 (Polystyrolsulfonat), V03AE09 (Patiromer Calcium) oder V03AE10 (SZC) zur Behandlung einer Hyperkaliämie

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, können diese Kriterien herangezogen werden, um Patienten mit einer Hyperkaliämie zu identifizieren.

#### *Selektionsschritt 4*

Alle in Selektionsschritt 3 identifizierten gesetzlich Versicherten mit Ausnahme der Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021 nur einen ICD-10-GM Code E87.5 für Hyperkaliämie in Verbindung mit dem Aufnahmegrund Notfall, gekennzeichnet durch die Ziffern 07 an dritter und vierter Stelle des Schlüssels für den Aufnahmegrund, aufwiesen.

### *Selektionsschritt 5*

Es wurden nur gesetzlich Versicherte aus Selektionsschritt 4 berücksichtigt, die zum Stichtag 31.12.2021 12 bis 18 Jahre alt waren. Das Alter der Patienten wurde mittels der in Selektionsschritt 2 genannten Formel bestimmt.

Im nachfolgenden Schritt erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die gesetzlich Versicherten in Deutschland.

### ***Berechnung der Zielpopulation von Patiromer***

Die Analysepopulation der InGef-Forschungsdatenbank, die für die Bestimmung der Prävalenz für das Jahr 2021 genutzt wurde, umfasste 3.886.233 gesetzlich Versicherte. Davon waren 468.018 gesetzlich Versicherte im Alter von 6 bis 18 Jahren. In dieser Altersgruppe hatten 33 gesetzlich Versicherte mind. eine stationäre Hyperkaliämie-Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) gemäß ICD-10-GM (Code: E87.5) und zwölf gesetzlich Versicherte mind. zwei gesicherte ambulante Hyperkaliämie-Diagnosen gemäß ICD-10-GM (Code: E87.5 G) in mind. zwei unterschiedlichen Quartalen oder von zwei verschiedenen ambulant tätigen Ärzten im selben Quartal auf Basis der LANR. Ein bis vier gesetzlich Versicherte erhielten mind. eine Verordnung von Arzneimitteln mit dem ATC-Code V03AE01 (Polystyrolsulfonat), V03AE09 (Patiromer Calcium) oder V03AE10 (SZC) im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021. Aus Datenschutzgründen ist eine genauere Angabe bei einer Anzahl an < 5 gesetzlich Versicherter seitens der InGef-Forschungsdatenbank nicht möglich. Patienten, die mehr als ein Kriterium bei Selektionsschritt 3 erfüllten, wurden anhand ihrer Patienten-ID identifiziert und nur einmal berücksichtigt. Von den 47 identifizierten gesetzlich Versicherten mit einer Hyperkaliämie wies ein Patient während des stationären Aufenthaltes im Zeitraum 01.01.2021 bis 31.12.2021 nur einen ICD-10-GM Code E87.5 für Hyperkaliämie in Verbindung mit dem Aufnahmegrund Notfall auf und wurde somit ausgeschlossen. Am 31.12.2021 waren von den verbleibenden 46 identifizierten gesetzlich Versicherten mit einer Hyperkaliämie 29 gesetzlich Versicherte 12 bis 18 Jahre alt und stellen damit die Zielpopulation von Patiromer dar (Tabelle 3-9).

Für die Angabe der Zielpopulation von Patiromer pro 100.000 Personen wurde die Anzahl der identifizierten Patienten im Jahr 2021 in Verhältnis zu allen Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank (Analysepopulation) gesetzt, die im Jahr 2021 kontinuierlich beobachtet werden konnten. Zudem erfolgte eine Extrapolation auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie auf gesetzlich Versicherte in Deutschland.

Tabelle 3-9: Berechnung der Zielpopulation von Patiromer

Selektionsschritt/ Kriterium	Anzahl
<b>GKV-Routineanalyse des InGef</b>	
Selektionsschritt 1: Analysepopulation	3.886.233
Selektionsschritt 2: Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahre	468.018
Selektionsschritt 3 <sup>a</sup> : Kinder- und Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahre mit einer Hyperkaliämie	47
Selektionsschritt 4: Ausschlussgrund Notfall	46
Selektionsschritt 5 <sup>a</sup> : Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren <sup>c</sup> mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	29
<b>Hochrechnung für Deutschland</b>	
Zielpopulation pro 100.000	0,75
Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung (83.237.124 Personen zum Stand 31.12.2021)	621 [416; 892] <sup>b</sup>
Zielpopulation in der GKV (73.294.342 gesetzlich Versicherte zum Stand 31.03.2022)	547 [366; 785] <sup>b</sup>
<p>a: Gesetzlich Versicherte, die mehr als ein Kriterium erfüllen, wurden nur einmal berücksichtigt.</p> <p>b: Angabe der Unsicherheit durch Berechnung eines KI mit einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson.</p> <p>c: In einer ursprünglichen Analyse wurde die Zielpopulation von Patiromer (Veltassa<sup>®</sup>) weiter gefasst und umfasste Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren. Aufgrund der Zulassung von Patiromer (Veltassa<sup>®</sup>) für Patienten im Alter von mind. 12 Jahren wurde diese anschließend auf Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren eingeschränkt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (76, 80, 83)</p>	

Die Zielpopulation ist bei der in diesem Dossier adressierten Zulassungserweiterung von Patiromer definiert als Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie. In der InGef-Forschungsdatenbank entsprechen pro 100.000 Personen 0,75 der Zielpopulation von Patiromer. Extrapoliert auf die deutsche Gesamtbevölkerung (83.237.124 Personen zum Stand 31.12.2021, (80)) lebten im Jahr 2021 621 Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie in Deutschland. Dies entspricht 547 gesetzlich Versicherten in Deutschland (Tabelle 3-9).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Patiromer (Veltassa®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren <sup>a</sup> mit einer Hyperkaliämie	Kein Zusatznutzen <sup>b</sup>	547 [366; 785] <sup>c</sup>
<p>a: Patiromer ist bereits seit 2017 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen zugelassen und die Nutzenbewertung erfolgte im Jahr 2018 durch den G-BA. Das vorliegende Dossier umfasst ausschließlich die Zulassungserweiterung für Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren.</p> <p>b: Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH ist der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht, der durch das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Patiromer, gepaart mit der Deckung des hohen medizinischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet, begründet ist.</p> <p>c: Angabe der Unsicherheit durch Berechnung eines KI mit einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation, die der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich Versicherten Patienten im Anwendungsgebiet von Patiromer (Veltassa®) entspricht, wird kein Zusatznutzen im Sinne der Verfo des G-BA beansprucht.

Dennoch ist die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation, Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie, ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht.

Ein erhöhter sK-Spiegel kann, bedingt durch potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien, mit erhöhten Risiken für Morbidität und Mortalität einhergehen kann (40). Infolgedessen sollten erhöhte sK Spiegel dauerhaft in den Normbereich abgesenkt werden. Patiromer bietet eine durch Studien belegbare Wirksamkeit, auch in der Population der 12 bis < 18-Jährigen, sowie ein gutes Sicherheitsprofil, das den Studienergebnissen zur Sicherheit in der erwachsenen Population entspricht (61, 63, 84).



Bisher sind bei Kindern und Jugendlichen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen. Deren Zulassung erfolgte vor Inkrafttreten des AMG. Demnach war die Vorlage von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffe nicht erforderlich (48) und es liegen keine klinischen Studien oder Langzeitdaten zu Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten vor (17). Unter Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS wurde von gastrointestinalen Stenosen und Ischämien sowie deren Komplikationen (Nekrosen und Perforationen) berichtet, teils mit tödlichem Verlauf. Ein spezieller Warnhinweis wurde bezüglich der Patientensicherheit in die Fachinformationen der Polystyrolsulfonate CPS und SPS im Jahr 2021 unter Punkt 4.4 aufgenommen (49-51). Im Gegensatz zur kristallinen Struktur der Polystyrolsulfonate CPS und SPS ist die Molekülform von Patiromer kugelförmig (66). Zudem erscheinen Polystyrolsulfonate CPS und SPS herausfordernd für eine langfristige Behandlung, da die Anwendung mit einem Absetzen dieser Kaliumbinder bei Erreichen der Normokaliämie sowie einer täglichen Kaliumkontrolle verbunden ist (49, 50). Patiromer kann langfristig ohne Absetzen und unter Beibehalten der Begleitmedikation zur Aufrechterhaltung der Normokaliämie eingesetzt werden und bietet zudem den Vorteil, dass sK-Kontrollen zwar regelmäßig, jedoch nicht täglich erfolgen sollten. Ein weiterer Vorteil gegenüber einem natriumhaltigen Kaliumbinder ist, dass mit Patiromer ein natriumfreier Austausch erfolgt (61, 84). Dies ermöglicht jungen Patienten, die auch kleine zusätzliche Natriummengen nicht tolerieren können, den Einsatz eines wirksamen, sicheren und verträglichen Kaliumbinders (38).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen durch eine orientierende, händische Literaturrecherche identifiziert und für die Beschreibung und Charakterisierung der Hyperkaliämie, im Besonderen bei Kindern und Jugendlichen, herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus Fachinformationen sowie aus internationalen Leitlinien bzw. Behandlungsempfehlungen, mit Fokus auf die Ernährungsumstellung bei Kindern und Jugendlichen mit CKD und Hyperkaliämie, sowie aus Leitfäden für die pädiatrische klinische Praxis entnommen. Spezifische pädiatrische Leitlinien für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen existieren in Deutschland nicht.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5) wurden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Daten der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen. Diese wurde in Übereinstimmung mit den Leitlinien „Gute Epidemiologische Praxis“, „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ sowie mittels „Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2“ (STROSA 2) durchgeführt. Die Analyse wurde detailliert und verbindlich im Vorfeld der Auswertung festgelegt. Die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse wurden gemäß STROSA 2 systematisch im Studienbericht beschrieben und deren Limitationen diskutiert (76, 80, 83).

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der gesetzlich Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) entnommen (80, 85).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Gross P, Passauer J. "Störungen des Kaliumhaushalts". *Der Internist*. 1998;39 (8):810-814.
2. Palmer BF, Clegg DJ. "Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis". *Advances in Physiology Education*. 2016;40 (4):480-490.
3. Schaefer TJ, Wolford RW. "Disorders of Potassium". *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2005;23 (3):723-747.
4. Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS. "Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine". *Gastroenterology*. 1994;107 (2):548-571.
5. National Kidney Foundation. "KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update". *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53 (3 Suppl 2):1-124.
6. Desloovere A, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Shaw V, Greenbaum LA, Haffner D, et al. "The dietary management of potassium in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce". *Pediatric Nephrology*. 2021;36 (6):1331-1346.
7. Daly K, Farrington E. "Hypokalemia and hyperkalemia in infants and children: pathophysiology and treatment". *Journal of Pediatric Health Care*. 2013;27 (6):486-496.
8. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. "The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease". *The American Journal of Managed Care*. 2015;21 (15 Suppl):s307-315.
9. Hunter RW, Bailey MA. "Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences". *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34 (Supplement\_3):iii2-iii11.
10. Rodríguez-Soriano J. "Potassium homeostasis and its disturbances in children". *Pediatric Nephrology*. 1995;9 (3):364-374.
11. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. "An Integrated View of Potassium Homeostasis". *New England Journal of Medicine*. 2015;373 (1):60-72.
12. Rubens M, Kanaris C. "Fifteen-minute consultation: Emergency management of children presenting with hyperkalaemia". *Archives of Disease in Childhood: Education & Practice*. 2022;107 (5):344-350.

13. Lehnhardt A, Kemper MJ. *"Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia"*. Pediatric Nephrology. 2011;26 (3):377-384.
14. Franz T, Gross P. *"Neue Aspekte der Hyperkaliämie"*. Intensivmedizin und Notfallmedizin. 1999;36 (4):361-366.
15. Evans KJ, Greenberg A. *"Hyperkalemia: a review"*. Journal of Intensive Care Medicine. 2005;20 (5):272-290.
16. Sandle GI, Hunter M. *"Apical potassium (BK) channels and enhanced potassium secretion in human colon"*. Quarterly Journal of Medicine: Monthly Journal of the Association of Physicians. 2010;103 (2):85-89.
17. Kovesdy CP. *"Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist"*. The American Journal of Medicine. 2015;128 (12):1281-1287.
18. Raebel MA. *"Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers"*. Cardiovascular Therapeutics. 2012;30 (3):e156-e166.
19. Palmer BF. *"Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System"*. New England Journal of Medicine. 2004;351 (6):585-592.
20. Packham DK, Kosiborod M. *"Potential New Agents for the Management of Hyperkalemia"*. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2016;16 (1):19-31.
21. Molho A, Chadwick C, Lazner M, Howsam F, Bevan C. *"BSUH Clinical Practice Guideline – Hyperkalaemia management"*. 2020.
22. Palmer BF, Clegg DJ. *"Extrarenal Effects of Aldosterone on Potassium Homeostasis"*. Kidney360. 2022;3 (3):561-568.
23. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. *"Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension"*. American Journal of Hypertension. 2021;34 (1):15-27.
24. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. *"Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review"*. Advances in Therapy. 2021;38 (2):949-968.
25. Alfonzo A, Harrison A, Baines R, Chu A, Mann S, MacRury M. *"Renal Association Clinical Practice Guidelines – Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults – July 2020"*. 2020.
26. Lunn A, Foxon P. *"Guideline for the assessment and management of hyperkalaemia in paediatric patients"*. 2020.
27. Salem BC, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. *"Drug-Induced Hyperkalemia"*. Drug Safety. 2014;37 (9):677-692.

28. Elkhatib LH, Bayoumy MS, Ahmed AM, Alam MM, Abosoudah IF, Altrabolsi HA. *"Tumor Lysis Syndrome in Pediatric Patients with Hematological Malignancies"*. Journal of Applied Hematology. 2022;13:118-125.
29. Szugye HS. *"Pediatric Rhabdomyolysis"*. Pediatrics In Review. 2020;41 (6):265-275.
30. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. *"Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis"*. European Heart Journal. 2018;39 (17):1535-1542.
31. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. *"Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI"*. Kidney International. 2006;70 (3):585-590.
32. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. *"Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference"*. Kidney International. 2020;97 (1):42-61.
33. Hundemer GL, Sood MM. *"Hyperkalemia with RAAS inhibition: Mechanism, clinical significance, and management"*. Pharmacological Research. 2021;172:105835.
34. Wühl E, Schnaper HW. Progression of Chronic Kidney Disease and Nephroprotection in Children. Pediatric Nephrology: Springer; 2021. p. 1-22.
35. Seliger SL. *"Hyperkalemia in patients with chronic renal failure"*. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34 (Suppl 3):iii12-iii18.
36. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. *"CKiD (CKD in Children) Prospective Cohort Study: A Review of Current Findings"*. American Journal of Kidney Diseases. 2012;60 (6):1002-1011.
37. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. *"Epidemiology of chronic kidney disease in children"*. Pediatric Nephrology. 2012;27 (3):363-373.
38. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Veltassa 8,4 g/16,8 g/25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Januar 2024)"*. 2024.
39. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, Katz R, Sarnak MJ, Deo R, et al. *"The Relation of Serum Potassium Concentration with Cardiovascular Events and Mortality in Community-Living Individuals"*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12 (2):245-252.
40. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. *"Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes"*. American Journal of Nephrology. 2017;46 (3):213-221.

41. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. *"Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies"*. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2018;32 (2):197-212.
42. Palaka E, Grandy S, Darlington O, McEwan P, van Doornewaard A. *"Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: A systematic literature review"*. International Journal of Clinical Practice. 2020;74 (1):e13421.
43. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D, et al. *"Lebensrettende Maßnahmen bei Kindern (Paediatric Life Support, PLS)"*. Notfall + Rettungsmedizin. 2021;24 (4):650-719.
44. Mallet T, King H, Hutchinson-Jones J. *"Clinical Guideline - Hyperkalaemia in Children: Diagnosis and Treatment"*. 2022.
45. Palmer BF. *"Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease - Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis"*. Mayo Clinic Proceedings. 2020;95 (2):339-354.
46. Karava V, Dotis J, Kondou A, Printza N. *"Malnutrition Patterns in Children with Chronic Kidney Disease"*. Life. 2023;13 (3):713.
47. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF, Jr. *"Hyperkalemia"*. American Academy of Family Physicians. 2006;73 (2):283-290.
48. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. *"Ion-Exchange Resins for the Treatment of Hyperkalemia: Are They Safe and Effective?"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21 (5):733-735.
49. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Fachinformation Resonium® A (Stand: Juli 2021)"*. 2021.
50. TEVA GmbH. *"Fachinformation CPS Pulver (Stand: August 2021)"*. 2021.
51. European Medicines Agency (EMA). *"Anhang I - Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen (Polystyrolsulfonate)"*. 2021.
52. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2023. 2023 [Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)].
53. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. *"2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)"*. Journal of Hypertension. 2023;41 (12):1874-2071.

54. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. *"2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC"*. European Heart Journal. 2021;42 (36):3599-3726.
55. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. *"KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease"*. Kidney International. 2021;99 (3):S1-S87.
56. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. *"KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease"*. Kidney International. 2022;102 (5):S1-S127.
57. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Fachinformation Lasix® 20 mg/- 40 mg Injektionslösung/Lasix® 250 mg Infusionslösung (Stand: Oktober 2021)"*. 2021.
58. Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Frank Peacock W. *"Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department"*. European Heart Journal Supplements. 2019;21 (Supplement\_A):A12-A19.
59. Agraria Pharma GmbH. *"Fachinformation Elutit® -Calcium-Pulver (Stand: September 2021)"*. 2021.
60. AstraZeneca AB. *"Fachinformation Lokelma® 5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen/Lokelma® 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Februar 2023)"*. 2023.
61. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. *"Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial"*. Journal of the American Medical Association. 2015;314 (2):151-161.
62. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z, et al. *"Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial"*. European Heart Journal. 2011;32 (7):820-828.
63. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. *"Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors"*. New England Journal of Medicine. 2015;372 (3):211-221.
64. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. *"Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial"*. The Lancet. 2019;394 (10208):1540-1550.

65. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. *"Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial"*. European Heart Journal. 2022;43 (41).
66. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, Salaymeh F, et al. *"Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia"*. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2016;21 (5):456-465.
67. Di Palo KE, Sinnott MJ, Goriacko P. *"Assessment of Patiromer Monotherapy for Hyperkalemia in an Acute Care Setting"*. Journal of the American Medical Association Network Open. 2022;5 (1):e2145236.
68. Rafique Z, Liu M, Staggers KA, Minard CG, Peacock WF. *"Patiromer for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department: A Pilot Study"*. Academic Emergency Medicine. 2020;27 (1):54-60.
69. Dörler J. Hyperkaliämie bei Herzinsuffizienz 2018 [Available from: <https://www.universimed.com/ch/article/kardiologie-gefaessmedizin/hyperkaliaemie-bei-herzinsuffizienz-2108131>].
70. Beccari MV, Meaney CJ. *"Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review"*. Core Evidence. 2017;12:11-24.
71. Aronow WS. *"Reduction in dietary sodium improves blood pressure and reduces cardiovascular events and mortality"*. Annals of Translational Medicine. 2017;5 (20):405.
72. He FJ, MacGregor GA. *"Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials"*. Hypertension. 2006;48 (5):861-869.
73. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. *"Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Code Classification Application"*. 2016.
74. Epstein M, Pitt B. *"Recent advances in pharmacological treatments of hyperkalemia: focus on patiromer"*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2016;17 (10):1435-1448.
75. Colbert G, Sannapaneni S, Lerma EV. *"Clinical Efficacy, Safety, Tolerability, and Real-World Data of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia"*. Drug Healthc Patient Saf. 2022;14:87-96.
76. Xcenda GmbH (Part of Cencora). *"AMNOG-Report „Prevalence and Incidence of Patients with Hyperkalemia and the Adolescent Target Population of Patiromer (Veltassa®) in Germany"*. 2023.
77. Andersohn F, Walker J. *"Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database"*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2016;25 (1):106-109.



78. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *"ICD-10-GM Version 2020 (Kapitel IV Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90))"*. 2023.
79. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). *"Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen"*. 2023.
80. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021. (Stand: 31.12.2021) 2023 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>].
81. Dunnigan K. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. 2008 [Available from: <https://www.mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P08.pdf>].
82. Acar L, L'hoest H, Marschall U. *"Der Einfluss der Coronapandemie auf die medizinische Versorgung schwerwiegender Erkrankungen im Jahr 2020"*. Beiträge und Analysen Gesundheitswesen aktuell 2021. 2021:308-323.
83. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Modul 3A - Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation) in Deutschland (Stand: 21.11.2023)"*. 2023.
84. Vifor Pharma Inc. *"Clinical Study Report: A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia (EMERALD)"*. 2022.
85. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *"Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. (Stand: 31. März 2022)"*. 2022.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.2 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-11 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Patiromer <sup>a</sup> (Veltassa <sup>®</sup> )	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	1 x täglich 8,4 g bis 25,2 g	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Patientenindividuell unterschiedlich.		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Anfangsdosis von Patiromer liegt bei 4 g pro Tag (Induktionsdosis). Eine Anpassung der Tagesdosis basierend auf dem sK-Spiegel und dem gewünschtem Zielbereich kann bis zu einer maximalen Dosis von 25,2 g pro Tag erfolgen. Die Kosten für eine Induktionstherapie sind, bezogen auf die Gesamtkosten und aufgrund der kontinuierlichen Therapie einer chronischen Erkrankung, vernachlässigbar und werden daher nachfolgend nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1, 2)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 wird der Behandlungsmodus und die Behandlungsdauer basierend auf den Angaben der Fachinformation angegeben (1).

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Patiromer*

Gemäß Fachinformation wird eine einmal tägliche Einnahme von Patiromer empfohlen. Es wird von einer kontinuierlichen Therapie mit 8,4 g bis maximal 25,2 g Patiromer und einer Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen. Unberücksichtigt bleibt, dass eine Anpassung der Dosis zum Erreichen der Normokaliämie erforderlich sein kann sowie dass unter Therapie mit Patiromer beim Unterschreiten des Zielbereiches die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden muss (1).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Es werden keine Angaben zur Behandlungsdauer gemacht, da diese patientenindividuell unterschiedlich ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Patiromer (Veltassa®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	1 x täglich 8,4 g bis 25,2 g	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Patientenindividuell unterschiedlich.	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1)</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Patiromer (Veltassa®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	365	8,4 g bis 25,2 g	365 x 8,4 g = 3.066 g 365 x 25,2 g = 9.198 g
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Patientenindividuell unterschiedlich.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angabe zum Verbrauch von Patiromer wurde der Fachinformation entnommen (1).

## Zu bewertendes Arzneimittel

### *Patiromer*

Für Patiromer berechnet sich der Jahresverbrauch wie folgt:

Behandlungstage (pro Patient und Jahr) x Verbrauch pro Gabe = Jahresverbrauch (pro Patient)

$$365 \times 8,4 \text{ g} = 3.066 \text{ g}$$

$$365 \times 25,2 \text{ g} = 9.198 \text{ g}$$

Der Jahresverbrauch für Patiromer für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren liegt somit bei 3.066 g bis 9.198 g.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Es werden keine Angaben zum Verbrauch gemacht, da dieser patientenindividuell unterschiedlich ist.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>a,b</sup> in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Patiromer (Veltassa <sup>®</sup> )	706,50 € VELTASSA 8,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen PZN: 17927089 3 x 30 Beutel à 8,4 g	666,01 € [2,00 €; 38,49 €]
Patiromer (Veltassa <sup>®</sup> )	243,03 € VELTASSA 16,8 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen PZN: 13197263 1 x 30 Beutel à 16,8 g	228,20 € [2,00 €; 12,83 €]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>c</sup></b>		
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich.	
a: Apothekenrabatt nach Abs. 1 § 130 SGB V. b: Herstellerrabatt nach Abs. 1 § 130a SGB V. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3-6)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße und Kosten für Patiromer wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.01.2024) (5).

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Patiromer*

Die Kosten für Arzneimittel, die keinem Festbetrag unterliegen, berechnen sich aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) abzüglich des Herstellerrabatts gemäß § 130a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V (7 % des Herstellerabgabepreises (HAP)) und des Apothekenrabatts gemäß § 130 Abs. 1 SGB V von 2,00 € (3, 4).

Es wurden ausschließlich Herstellerrabatte berücksichtigt, die in der Lauer-Taxe ausgewiesen sind. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die tatsächlich zu Lasten der GKV anfallenden Kosten zu bestimmen.

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die wirtschaftlichste Packungsgröße herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (6).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Es werden keine Angaben zu den Kosten gemacht, da diese patientenindividuell unterschiedlich sind.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*



Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Patiromer (Veltassa®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Nicht zutreffend.		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Patientenindividuell unterschiedlich.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-15 wurden der Fachinformation entnommen (1).

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen und für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Patiromer*

Unter Therapie mit Patiromer sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich. Laut Fachinformation sollte der sK-Spiegel bei klinischer Indikation überwacht werden, u. a. wenn Veränderungen bei Arzneimitteln vorgenommen werden, die Einfluss auf den sK-Spiegel haben (z. B. RAASi oder Diuretika), und nach Anpassung der Patiromer-Dosierung (1).

Da die Überwachung des sK-Spiegels keine regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung erfordert, ist keine Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erforderlich.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### *Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*

Bei der zVT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Es werden keine Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht, da diese patientenindividuell unterschiedlich sind.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Unter Therapie mit Patiromer sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich (1).

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Patiromer (Veltassa®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Nicht zutreffend.	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Patientenindividuell unterschiedlich.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Patiromer (Veltassa®)	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	2.701,04 € - 5.477,47 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	2.701,04 € - 5.477,47 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Patientenindividuell unterschiedlich.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6)					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anzahl an Patienten in der pädiatrischen Zielpopulation (12 bis < 18 Jahre) ist in Abschnitt 3.2.4 mit 621 Patienten in Deutschland und 547 Patienten in der GKV angegeben.

## Versorgungssituation

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren sind zur mittel- bis langfristigen Kaliumelimination im Rahmen der Therapie einer Hyperkaliämie lediglich die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen. Deren Zulassung erfolgte vor Inkrafttreten des AMG. Demnach war die Vorlage von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffe nicht erforderlich (7) und es liegen keine klinischen Studien oder Langzeitdaten zu Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten vor (8). In aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie werden die Polystyrolsulfonate CPS und SPS eingeschränkt oder nicht mehr zur medikamentösen Therapie empfohlen (9-12). In den beiden Nutzenbewertungsverfahren zu Patiromer (Veltassa®) im Jahr 2018 und SZC (Lokelma®) im Jahr 2021 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen wurde als zVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt (13, 14). In Einklang mit der vorhandenen Evidenzlage inklusive der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie (KDIGO 2021, KDIGO 2022, ESC 2021 und ESH 2023) steht für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren nach Ansicht der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH lediglich eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Verfügung.

Mit der Zulassungserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie auf die pädiatrische Population der 12 bis < 18-Jährigen steht erstmalig ein evidenzbasiert zugelassenes Arzneimittel für diese vulnerable Population zur Verfügung. Die EMERALD-Studie untersuchte die pharmakodynamische Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren<sup>1</sup> mit CKD und Hyperkaliämie. Die Ergebnisse für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie zeigten, dass der sK-Spiegel im Studienverlauf (bis zu 26 Wochen) durch eine einmal tägliche Einnahme von Patiromer klinisch bedeutsam gesenkt werden konnte. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (ca. 80 %) erreichte im Studienverlauf bis Woche 26 eine Normokaliämie. Dabei kam es zu keiner nennenswerten Häufung von UE (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und begleitender CKD unter RAASi-Medikation zeigten die Ergebnisse der Phase II-Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN (RYL5016-205), dass mit Patiromer der sK-Spiegel langfristig im Normbereich gehalten werden kann (15). Die Langzeitdaten zu Patiromer aus der Studie AMETHYST-DN demonstrieren zudem, dass eine Behandlung mit Patiromer über 52 Wochen sicher und verträglich ist. Unterstützend bestätigten die Ergebnisse der pivotalen Studie OPAL-HK (16) und auch die Ergebnisse der klinischen Studien PEARL-HF (17), AMBER (18) und DIAMOND (19) die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung von Erwachsenen mit einer Hyperkaliämie.

---

<sup>1</sup> Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie.

Neben medikamentösen Interventionen stellen auch nichtmedikamentöse Maßnahmen wie eine kaliumarme Ernährung und eine Optimierung oder Beendigung der bestehenden Medikation einen Baustein in der Therapie der (chronischen) Hyperkaliämie dar, deren Anteil an der Versorgung nicht abschätzbar ist.

Aufgrund des guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Patiromer bei der Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist mittelfristig von einer relevanten, jedoch nicht eindeutig quantifizierbaren Marktdurchdringung auszugehen, die vor dem Hintergrund des nicht abschätzbaren Stellenwertes nicht-medikamentöser Maßnahmen jedoch unterhalb der Anzahl der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten pädiatrischen Zielpopulation (12 bis < 18 Jahre) liegen wird.

### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Patiromer bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Xanthan-gummi) kontraindiziert (1).

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor. Aus diesem Grund können keine Schätzungen über die Verminderung der Größe der Zielpopulation vorgenommen werden. Es wird von einem kleinen Anteil an kontraindizierten Patienten ausgegangen.

### **Therapieabbrüche**

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Patiromer im Versorgungsalltag existieren nicht.

In der EMERALD-Studie brachen zwei von 14 Studienteilnehmer (14,3 %) in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen die Studie vorzeitig ab. Dies war auf den Widerruf der Einwilligungserklärung zurückzuführen.

### **Patientenpräferenzen**

Daten zur Patientenpräferenz im Versorgungsalltag liegen nicht vor.

Patiromer bietet zahlreiche und gerade für die pädiatrische Patientenpopulation patientenrelevante Vorteile in der Verabreichung. In der EMERALD-Studie brach kein Studienteilnehmer die Studie aus Gründen der Palatabilität ab. Die Palatabilität wurde im Allgemeinen als „weder mögen noch nicht mögen“ bewertet. Die Geschmacks- und Geruchsneutralität (kann abweichend wahrgenommen werden von einzelnen Patienten) von Patiromer nach dem Suspendieren sowie die Suspensionsfähigkeit in Wasser, diversen Fruchtsäften (Apfelsaft, Cranberrysaft, Ananassaft, Orangensaft, Traubensaft, Birnensaft, Aprikosennektar, Pfirsichnektar), Milch oder in einer entsprechenden Menge weicher Nahrungsmittel wie Joghurt, Verdickungsmittel (z. B. Maisstärke), Apfelmus, Vanille- und Schokoladenpudding könnten die Therapietreue bei Kindern und Jugendlichen deutlich fördern.

Unter Therapie mit Patiromer sollte der sK-Spiegel in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden und muss nicht wie bei einer Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS täglich kontrolliert werden, was positiv im Hinblick auf die Patientenpräferenz ist.

Ein weiterer Vorteil von Patiromer gegenüber den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS ist die Häufigkeit der erforderlichen Einnahme. Für Patiromer ist die einmal tägliche Einnahme empfohlen, während die Polystyrolsulfonate CPS und SPS ein- bis mehrmals täglich oral oder rektal bis zum Erreichen einer Normokaliämie eingenommen werden sollen.

Ein erhöhter sK-Spiegel kann, bedingt durch potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien, mit erhöhten Risiken für Morbidität und Mortalität einhergehen (20). Infolgedessen sollten erhöhte sK Spiegel dauerhaft in den Normbereich abgesenkt werden. Patiromer bietet eine durch Studien belegbare Wirksamkeit, auch in der Population der 12 bis < 18-Jährigen, sowie ein gutes Sicherheitsprofil, das den Studienergebnissen zur Sicherheit in der erwachsenen Population entspricht (15, 16, 21). Bisher sind bei Kindern und Jugendlichen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen. Deren Zulassung erfolgte vor Inkrafttreten des AMG. Demnach war die Vorlage von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffe nicht erforderlich (7) und es liegen keine klinischen Studien oder Langzeitdaten zu Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten vor (8). Unter Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS wurde von gastrointestinalen Stenosen und Ischämien sowie deren Komplikationen (Nekrosen und Perforationen) berichtet, teils mit tödlichem Verlauf. Ein spezieller Warnhinweis wurde bezüglich der Patientensicherheit in die Fachinformationen der Polystyrolsulfonate CPS und SPS im Jahr 2021 unter Punkt 4.4 aufgenommen (22-24). Im Gegensatz zur kristallinen Struktur der Polystyrolsulfonate CPS und SPS ist die Molekülform von Patiromer kugelförmig (25). Zudem erscheinen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS herausfordernd für eine langfristige Behandlung, da die Anwendung mit einem Absetzen dieser Kaliumbinder bei Erreichen der Normokaliämie sowie einer täglichen Kaliumkontrolle verbunden ist (23, 24). Patiromer kann langfristig ohne Absetzen und unter Beibehalten der Begleitmedikation zur Aufrechterhaltung der Normokaliämie eingesetzt werden und bietet zudem den Vorteil, dass sK-Kontrollen zwar regelmäßig, jedoch nicht täglich erfolgen sollten. Ein weiterer Vorteil gegenüber einem natriumhaltigen Kaliumbinder ist, dass mit Patiromer ein natriumfreier Austausch erfolgt (15, 21). Dies ermöglicht jungen Patienten, die auch kleine zusätzliche Natriummengen nicht tolerieren können, den Einsatz eines wirksamen, sicheren und verträglichen Kaliumbinders (1).

### **Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Patiromer kann auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren neben dem ambulanten auch im stationären Versorgungsbereich Anwendung finden.

Patiromer stellt eine geeignete medikamentöse Maßnahme dar, um im Rahmen der Notfallbehandlung nach Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials und kurzfristiger Senkung des sK-Spiegels durch Umverteilung von extra- nach intrazellulär sekundär überschüssiges Kalium aus dem Körper zu entfernen und so mittel- bis langfristig den sK-Spiegel im Normbereich zu regulieren. Daten aus neueren Studien deuten auf einen früheren Wirkungseintritt von Patiromer hin (26, 27).

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten wurden für alle potenziellen pädiatrischen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit einer Hyperkaliämie berechnet. Wie im Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt wurde, ist im Versorgungsalltag davon auszugehen, dass die Anzahl der mit Patiromer behandelten pädiatrischen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit einer Hyperkaliämie unterhalb der angegebenen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation liegt (vgl. Abschnitt 3.2.4).

Eine Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation stellt demnach eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV dar. Wie bereits beschrieben ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Patiromer zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*



*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch von Patiromer in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Pflichtrabatte zur Berechnung der Arzneimittelkosten und der Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden der Lauer Taxe online entnommen (Abrufdatum: 01.01.2024) (5). Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation (1) entnommen. Die Patientenzahlen zur erwarteten pädiatrischen Zielpopulation in Abschnitt 3.3.6 basieren auf einer GKV-Routinedatenanalyse (6, 28).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Veltassa 8,4 g/16,8 g/25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Januar 2024)"*. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat). 2022 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/761/>].
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *"Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer"*. 2023.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *"Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung. § 130 SGB V Rabatt"*. 2023.
5. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online (Stand: 01.01.2024) 2024 [Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>].
6. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. *"Kostenberechnung von Patiromer und der zweckmäßigen Vergleichstherapie"*. 2024.
7. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. *"Ion-Exchange Resins for the Treatment of Hyperkalemia: Are They Safe and Effective?"*. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21 (5):733-735.
8. Kovesdy CP. *"Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist"*. The American Journal of Medicine. 2015;128 (12):1281-1287.
9. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. *"2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)"*. Journal of Hypertension. 2023;41 (12):1874-2071.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. *"2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC"*. European Heart Journal. 2021;42 (36):3599-3726.

11. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. *"KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease"*. *Kidney International*. 2021;99 (3):S1-S87.
12. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. *"KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease"*. *Kidney International*. 2022;102 (5):S1-S127.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patiomer (Hyperkaliämie). 2018 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/356/>].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Hyperkaliämie). 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/669/>].
15. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. *"Effect of Patiomer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial"*. *Journal of the American Medical Association*. 2015;314 (2):151-161.
16. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. *"Patiomer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors"*. *New England Journal of Medicine*. 2015;372 (3):211-221.
17. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z, et al. *"Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial"*. *European Heart Journal*. 2011;32 (7):820-828.
18. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. *"Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial"*. *The Lancet*. 2019;394 (10208):1540-1550.
19. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. *"Patiomer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial"*. *European Heart Journal*. 2022;43 (41).
20. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. *"Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes"*. *American Journal of Nephrology*. 2017;46 (3):213-221.
21. Vifor Pharma Inc. *"Clinical Study Report: A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiomer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalaemia (EMERALD)"*. 2022.

22. European Medicines Agency (EMA). *"Anhang I - Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen (Polystyrolsulfonate)"*. 2021.
23. TEVA GmbH. *"Fachinformation CPS Pulver (Stand: August 2021)"*. 2021.
24. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *"Fachinformation Resonium® A (Stand: Juli 2021)"*. 2021.
25. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, Salaymeh F, et al. *"Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia"*. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2016;21 (5):456-465.
26. Di Palo KE, Sinnott MJ, Goriacko P. *"Assessment of Patiromer Monotherapy for Hyperkalemia in an Acute Care Setting"*. *Journal of the American Medical Association Network Open*. 2022;5 (1):e2145236.
27. Rafique Z, Liu M, Staggers KA, Minard CG, Peacock WF. *"Patiromer for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department: A Pilot Study"*. *Academic Emergency Medicine*. 2020;27 (1):54-60.
28. Xcenda GmbH (Part of Cencora). *"AMNOG-Report „Prevalence and Incidence of Patients with Hyperkalemia and the Adolescent Target Population of Patiromer (Veltassa®) in Germany"*. 2023.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fachinformation wurden der Fachinformation von Patiromer entnommen (1).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

In der Fachinformation von Patiromer sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik aufgeführt.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Besondere Anforderungen an die Ärzte oder an das weitere medizinische Personal sind nicht erforderlich.

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Kühl lagern und transportieren (2°C - 8°C).

Bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25°C) sollte Veltassa innerhalb von 6 Monaten nach der Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.

Unabhängig von der Lagerungsmethode sollte Veltassa aber nicht mehr nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums auf dem Beutel verwendet werden.

Die Mischung sollte innerhalb von einer Stunde nach Herstellung der Suspension eingenommen werden.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Der Wirkungseintritt von Veltassa erfolgt 4 - 7 Stunden nach der Verabreichung. Es sollte keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie ersetzen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Dosierung**

Veltassa wird einmal täglich verabreicht. Die empfohlene Anfangsdosis variiert je nach Alter. Es können mehrere Beutel verwendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

Die Tagesdosis kann je nach Serumkaliumspiegel und gewünschtem Zielbereich in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen angepasst werden. Das Serumkalium sollte überwacht werden, wenn klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlungsdauer sollte vom behandelnden Arzt festgelegt werden, entsprechend den Erfordernissen des individuellen Serumkalium-Managements. Wenn das Serumkalium unter den gewünschten Bereich fällt, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Die Einnahme von Veltassa sollte im Abstand von 3 Stunden zu anderen oral einzunehmenden Arzneimitteln erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Erwachsene*

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 8,4 g Patiromer einmal täglich. Die Tagesdosis kann um jeweils 8,4 g erhöht oder gesenkt werden, je nachdem, was zum Erreichen des Zielbereichs erforderlich ist. Die maximale Dosis beträgt 25,2 g täglich.

#### *Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren*

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 4 g Patiromer einmal täglich. Passen Sie die Tagesdosis Patiromer basierend auf Serumkaliumspiegel und gewünschtem Zielbereich bis zu einer maximalen Dosis von 25,2 g täglich an. Es wird empfohlen, die Beutel mit 8,4 g Patiromer zu verwenden, wenn Dosen über 7 g benötigt werden.

#### *Ausgelassene Dosen*

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wird, sollte diese Dosis möglichst bald noch am selben Tag eingenommen werden. Die vergessene Dosis sollte nicht mit der nächsten Dosis zusammen eingenommen werden.

#### ***Besondere Patientengruppen***

##### *Ältere*

Es liegen keine speziellen Empfehlungen für die Dosierung und Verabreichung bei dieser Patientengruppe vor.

##### *Dialysepatienten*

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Veltassa bei Dialysepatienten vor. In klinischen Studien wurden keine speziellen Richtlinien für die Dosierung und Verabreichung bei diesen Patienten angewandt. Pädiatrische Dialysepatienten wurden bislang nicht mit Patiromer behandelt.

##### *Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (TNI)*

Patiromer wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  untersucht.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Patiromer bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die Daten für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren sind auf eine Expositionsdauer von 6 Monaten begrenzt. Daher sollte eine Behandlung über 6 Monate hinaus bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### ***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen.

Veltassa sollte folgendermaßen mit Wasser vermischt und zu einer Suspension einheitlicher Konsistenz verrührt werden. Die empfohlenen Gesamtvolumina für die Vorbereitung der Suspension sind dosisabhängig:

- 1 g Patiromer: 10 ml
- 2 g Patiromer: 20 ml
- 3 g Patiromer: 30 ml
- 4 g Patiromer: 40 ml
- > 4 g Patiromer: 80 ml

Die Suspension sollte folgendermaßen zubereitet werden:

- Die erste Hälfte des für die erforderliche Dosis empfohlenen Flüssigkeitsvolumen in ein Glas geben. Anschließend die komplette Dosis Patiromer hinzufügen und verrühren.
- Die zweite Hälfte des empfohlenen Volumens hinzufügen und die Suspension erneut gut verrühren.

Das Pulver löst sich nicht auf. Zum Erreichen der gewünschten Konsistenz kann noch mehr Wasser hinzugefügt werden. Größere Volumen führen jedoch zu einer beschleunigten Sedimentation des Pulvers.

Die Mischung sollte innerhalb von einer Stunde nach Herstellung der Suspension eingenommen werden. Wenn im ausgetrunkenen Glas noch Pulverrückstände verbleiben, Wasser nachfüllen, umrühren und sofort austrinken. Dieser Vorgang kann so oft wiederholt werden, bis die gesamte Dosis eingenommen wurde.

Je nach persönlichen Präferenzen können die folgenden Flüssigkeiten oder weichen Nahrungsmittel anstelle von Wasser zum Herstellen der Mischung nach demselben, oben genannten Verfahren verwendet werden: Apfelsaft, Cranberrysaft, Ananassaft, Orangensaft, Traubensaft, Birnensaft, Aprikosennektar, Pfirsichnektar, Joghurt, Milch, Verdickungsmittel (zum Beispiel: Maisstärke), Apfelmus, Vanille- und Schokoladenpudding.

Der Kaliumgehalt der für die Herstellung der Mischung verwendeten Flüssigkeiten oder weichen Nahrungsmittel sollte als Teil der für jeden Patienten individuell empfohlenen Kaliumaufnahme mit der Nahrung berücksichtigt werden.

Ganz allgemein sollte der Konsum von Cranberrysaft auf moderate Mengen beschränkt bleiben (zum Beispiel auf weniger als 400 ml pro Tag), da eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln möglich ist.

Dieses Arzneimittel kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Es sollte nicht (z. B. in der Mikrowelle) erhitzt oder mit erhitzten Lebensmitteln oder Flüssigkeiten vermischt werden. Es sollte nicht in trockenem Zustand eingenommen werden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Niedrige Magnesiumwerte*

In klinischen Studien traten bei 9 % der mit Patiromer behandelten Patienten Serummagnesiumwerte  $< 1,4$  mg/dl (0,58 mmol/l) auf. Der mittlere Abfall des Serummagnesiums lag bei 0,17 mg/dl (0,070 mmol/l) oder weniger. In einer klinischen Studie mit pädiatrischen Patienten lag der mittlere Abfall des Serummagnesiums in Woche 26 bei 0,35 mg/dl (0,1440 mmol/l). Keine Patienten erreichten Serummagnesiumwerte  $< 1,4$  mg/dl (0,58 mmol/l) in der pädiatrischen klinischen Studie.

Das Serummagnesium sollte nach Einleitung der Behandlung mindestens einen Monat überwacht und während der weiteren Behandlung, wie klinisch angezeigt. Bei Patienten, die niedrige Serummagnesiumspiegel entwickeln, sollte die Gabe eines Magnesiumpräparats in Erwägung gezogen werden.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Patienten mit Darmverschluss oder einer größeren gastrointestinalen Operation, schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder Schluckbeschwerden in der Anamnese wurden nicht in die klinischen Studien aufgenommen. Bei anderen Kaliumbindern wurde über gastrointestinale Ischämien, Nekrosen und/oder Darmperforationen berichtet. Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Patiromer sollten vor und während der Behandlung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aktuellen oder früheren schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sorgfältig abgewogen werden.

#### *Absetzen von Patiromer*

Wird die Einnahme von Patiromer abgebrochen, kann der Serumkaliumspiegel wieder ansteigen, vor allem wenn weiterhin eine Behandlung mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) erfolgt. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Therapie nicht ohne vorherige Absprache mit ihrem Arzt abzubrechen. Ein Anstieg des Serumkaliumwerts kann bereits 2 Tage nach der letzten Patiromer-Dosis eintreten. Es liegen nur begrenzt Daten zu Serumkaliumspiegeln bei pädiatrischen Patienten vor, bei denen Patiromer abgesetzt wurde.



### *Serumkaliumspiegel*

Der Serumkaliumspiegel sollte bei klinischer Indikation gemäß klinischem Standard überwacht werden, u. a. wenn Veränderungen bei Arzneimitteln vorgenommen werden, die einen Einfluss auf die Serumkaliumkonzentration haben (z. B. RAAS-Hemmer oder Diuretika), und nach Anpassung oder Absetzen der Patiromer-Dosierung.

### ***Begrenztheit der klinischen Daten***

#### *Schwere Hyperkaliämie*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Serumkaliumkonzentrationen über 6,5 mmol/l vor. Bei Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen auf Patienten mit einem maximalen Serumkaliumspiegel von 6,2 mmol/l beschränkt. Veltassa sollte aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts nicht als Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Langzeitexposition*

In klinischen Studien mit Patiromer wurde keine Expositionsdauer von mehr als einem Jahr untersucht. In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten wurde keine Expositionsdauer von mehr als 6 Monaten untersucht. Daher sollte eine Behandlung über 6 Monate hinaus bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Vorsicht erfolgen.

### ***Informationen zu Sorbitol***

Veltassa enthält Sorbitol als Bestandteil des Gegenionkomplexes. Der Sorbitolgehalt entspricht ca. 4 g (10,4 kcal) pro 8,4 g Patiromer und ca. 0,5 g (1,2 kcal) pro 1 g Patiromer. Patienten mit einer hereditären Fructoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### ***Informationen zu Calcium***

Veltassa enthält Calcium als Bestandteil des Gegenionkomplexes. Das Calcium wird teilweise freigesetzt und ein Teil davon möglicherweise resorbiert (siehe Abschnitt 5.1). Nutzen und Risiken einer Verabreichung dieses Arzneimittels sollten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Hyperkalzämie-Risiko sorgfältig abgewogen werden. Das Serumcalcium sollte nach Einleitung der Behandlung mindestens einen Monat lang überwacht werden und während der weiteren Behandlung, wie klinisch angezeigt.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### ***Wirkung von Patiromer auf andere Arzneimittel***

Patiromer besitzt die Eigenschaft, einige oral verabreichte Arzneimittel zu binden, wodurch sich deren gastrointestinale Resorption vermindern könnte. Eine erhöhte Bioverfügbarkeit von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurde im Rahmen von Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln nicht beobachtet. Da Patiromer nicht vom Körper resorbiert oder metabolisiert wird, sind die Auswirkungen auf die Wirkungsweise anderer Arzneimittel begrenzt.

Aus Gründen der Vorsicht und aufgrund der unten zusammengefassten Daten sollte daher die Einnahme von Patiromer im Abstand von mindestens 3 Stunden zu anderen oral verabreichten Arzneimitteln erfolgen.

#### *In-vivo-Studien*

Die gleichzeitige Verabreichung von Patiromer hatte keinen Einfluss auf die anhand der Fläche unter der Kurve gemessenen Bioverfügbarkeit von Amlodipin, Cinacalcet, Clopidogrel, Furosemid, Lithium, Metoprolol, Trimethoprim, Verapamil und Warfarin. Bei diesen Arzneimitteln ist eine getrennte Verabreichung nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Verabreichung von Patiromer zeigte eine reduzierte Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin, Levothyroxin und Metformin. Es trat jedoch keine Wechselwirkung ein, wenn Patiromer und diese Arzneimittel im Abstand von 3 Stunden eingenommen wurden.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### *In-vitro-Studien*

In-vitro-Studien haben keine potenzielle Wechselwirkung von Patiromer mit folgenden Wirkstoffen gezeigt: Allopurinol, Amoxicillin, Apixaban, Acetylsalicylsäure, Atorvastatin, Azilsartan, Benazepril, Bumetanid, Canagliflozin, Candesartan, Captopril, Cephalexin, Dapagliflozin, Digoxin, Empagliflozin, Enalapril, Eplerenon, Finerenon, Fosinopril Glipizid, Irbesartan, Lisinopril, Losartan, Olmesartan, Perindopril, Phenytoin, Quinapril, Ramipril, Riboflavin, Rivaroxaban, Sacubitril, Sevelamer, Spironolacton, Tacrolimus, Torasemid, Trandolapril und Valsartan.

In-vitro-Studien haben eine potenzielle Wechselwirkung von Patiromer mit Bisoprolol, Carvedilol, Mycophenolat-Mofetil, Nebivolol, Chinidin und Telmisartan gezeigt.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Patiromer bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Gründen der Vorsicht sollte die Anwendung von Patiromer während der Schwangerschaft unterbleiben.

#### *Stillzeit*

Es werden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge erwartet, da die systemische Exposition der stillenden Mutter gegenüber Patiromer vernachlässigbar ist. Bei der Entscheidung, ob abgestillt oder die Patiromer-Therapie beendet/abgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Frau abzuwägen.

### *Fertilität*

Daten zu den Auswirkungen von Patiromer auf die Fertilität bei Menschen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Patiromer hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Überdosierung**

Da eine übermäßige Dosierung von Patiromer zu einer Hypokaliämie führen kann, sollten die Serumkaliumspiegel überwacht werden. Patiromer wird nach ca. 24 bis 48 Stunden ausgeschieden, je nach durchschnittlicher gastrointestinaler Transitzeit. Wenn festgestellt wird, dass eine medizinische Intervention erforderlich ist, sollten die geeigneten Maßnahmen zur Wiederherstellung des Serumkaliumwerts berücksichtigt werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Dosen höher als 25,2 g Patiromer pro Tag für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und höher als 12 g für Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren wurde nicht getestet. Da eine übermäßige Dosierung von Patiromer zu einer Hypokaliämie führen kann, sollten die Serumkaliumspiegel überwacht werden. Wenn festgestellt wird, dass eine medizinische Intervention erforderlich ist, sollten die geeigneten Maßnahmen zur Wiederherstellung des Serumkaliumwerts berücksichtigt werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es sind keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen zu nennen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II B (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und Anhang II C (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation von Veltassa<sup>®</sup> entnommen (2).

**Anhang II B: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch**  
Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **Anhang II C: Sonstige Bedingungen oder Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports (PSURs))***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Abs. 7 der Richtlinie der Europäischen Gemeinschaft (EG) 2001/83/EG vorgesehen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD (*European Union reference dates*)-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II D (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittel) der Produktinformation von Veltassa<sup>®</sup> entnommen (2).

#### ***Risk-Management-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*marketing authorisation holder*, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA)
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die im RMP aufgeführten routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-19 dargestellt (3).

Tabelle 3-19: RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz-Aktivitäten)
Hypomagnesiämie/ niedriger Magnesiumspiegel	<u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 und 4.8</li> </ul> Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2</li> </ul> Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Erhöhtes Risiko bei Patienten mit aktueller oder früherer Hypercalcämie	<u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4</li> </ul> Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2</li> </ul> Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung (Pharmakovigilanz-Aktivitäten)
Erhöhtes Risiko einer Darmperforation bei Patienten mit schweren Magen-Darm-Erkrankungen (aktuell oder in der Vorgeschichte)	<u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 4.4 Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 2 Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 4.6 Folgende Abschnitte der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 2 Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Langfristige Behandlung von Patienten < 18 Jahre	<u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> Folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: • Abschnitt 4.2 Status: Verschreibungspflichtiges Medikament <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Keine
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wird die Einnahme von Patiromer abgebrochen, kann der sK-Spiegel wieder ansteigen, v. a. wenn weiterhin eine Behandlung mit RAASi erfolgt. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Therapie nicht ohne vorherige Absprache mit ihrem Arzt abzubrechen. Ein Anstieg des sK-Werts kann bereits zwei Tage nach der letzten Patiromer-Dosis eintreten. Es liegen nur begrenzt Daten zu sK-Spiegeln bei pädiatrischen Patienten vor, bei denen Patiromer abgesetzt wurde (1, 2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 sind der aktuellen Fachinformation von Patiromer (1), dem EU-RMP (3) und der Produktinformation von Veltassa® (2) entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Fachinformation Veltassa 8,4 g/16,8 g/25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Januar 2024)". 2024.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. "Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels". 0000.
3. CSL Vifor. "Risk Management Plan (Stand: 06.11.2023)". 2023.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Mg <sup>2+</sup> -Bestimmung (GOP: 32248)	Das Serum-magnesium sollte nach Einleitung der Behandlung mindestens einen Monat überwacht und die Gabe eines Magnesiumpräparats bei Patienten, die niedrige Serum-magnesiumspiegel entwickeln, in Erwägung gezogen werden. (S. 1, Abschnitt 4.4)	Nein
2	K <sup>+</sup> -Bestimmung (GOP: 32081)	Der Serumkaliumspiegel sollte bei klinischer Indikation überwacht werden, u. a. wenn Veränderungen bei Arzneimitteln vorgenommen werden, die einen Einfluss auf die Serumkaliumkonzentration haben (z. B. RAAS-Hemmer oder Diuretika), und nach Anpassung der Patiromer-Dosierung. (S. 1, Abschnitt 4.4)	Nein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 2)			



*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: Januar 2024 (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.*

Die in Tabelle 3-20 genannten ärztlichen Leistungen werden im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vollständig abgebildet.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

EBM Stand: 1. Quartal 2024 (2)

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. *"Fachinformation Veltassa 8,4 g/16,8 g/25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Januar 2024)"*. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *"Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Quartal 2024)"*. 2024.