



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Patiomer

Vom 20. September 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10
6. Anhang.....	15
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	15
B. Bewertungsverfahren	17
1. Bewertungsgrundlagen.....	17
2. Bewertungsentscheidung	17
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
2.2 Nutzenbewertung	17
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	17
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
2.2.4 Therapiekosten.....	17
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	18
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	19
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	22
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	23
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	23
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	25
5.1 Stellungnahme Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH.....	25
5.2 Stellungnahme Dr. Jens Placke.....	58

5.3	Stellungnahme Prof. Dr. med. Michael Böhm	65
5.4	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI).....	73
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN).....	78
5.6	Stellungnahme Prof. Remppis, Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen, Dr. Helms, Peri Cor AG Kardiologie Reserch GmbH, Hamburg	92
5.7	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 99	
5.8	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).....	105
5.9	Stellungnahme Dr. Andrea Mitzner, Rostock	134
D.	Anlagen	142
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	142
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	158

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Patiomer ist der 1. April 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Patiomer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Patiromer nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Patiromer (Veltassa®) gemäß Fachinformation

Veltassa® ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zugelassen im Indikationsgebiet Hyperkaliämie sind Polystyrolsulfonate als Calcium- oder Natriumsalze.

Gemäß Fachinformation sollte Patiomer keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie ersetzen. Es wird daher vorausgesetzt, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer akut lebensbedrohenden und somit notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere medikamentöse und therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Demzufolge sind Elektrolytlösungen zur Hämodialyse, die auch im Rahmen einer bestehenden Hyperkaliämie zugelassen sind, für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht von Relevanz.

zu 2. Die patientenindividuelle Therapie umfasst als nicht-medikamentöse Behandlung eine Umstellung der Ernährung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kaliumarme Ernährung grundsätzlich für alle Patienten angezeigt. Dies trifft auch für Patienten zu, die mit Patiomer behandelt werden.

Zur Akutbehandlung kommen bei schweren Verläufen der Hyperkaliämie Hämodialyseverfahren in Betracht. Die Durchführung einer Hämodialyse stellt jedoch keine regelhafte Standardbehandlung der Hyperkaliämie dar. Zudem ist Patiomer nicht für die Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie zugelassen, sodass Hämodialyseverfahren im zu bewertenden Anwendungsgebiet der chronischen Therapiesituation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V im Indikationsgebiet der Hyperkaliämie vor.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Es liegen nur wenige Ergebnisse aus klinischen Studien höchster Evidenzstufe zur Behandlung der Hyperkaliämie vor.

Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik zweckmäßig ist. Eine patientenindividuelle Therapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie. In der vorliegenden Therapiesituation ist dies die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung und die Behandlung der Hyperkaliämie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss somit im Vergleichsarm einer Studie eine patientenindividuelle Anpassung der Standardtherapie gewährleistet sein. Diese umfasst Maßnahmen wie eine Ernährungsumstellung, eine Dosisanpassung und/oder ein Wechsel der bestehenden Begleitmedikation sowie ggf. die direkte Behandlung der Hyperkaliämie mit Polystyrolsulfonaten.

Elemente der patientenindividuellen Therapie kommen auch für Patienten infrage, die mit Patiomer behandelt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Patiromer wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie OPAL-HK. Die Studie umfasst insgesamt eine Studiendauer von 12 Wochen und unterteilt sich in zwei Phasen. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung, die auf eine stabile Therapie mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren (RAASi) eingestellt waren und eine Hyperkaliämie (Serumkaliumwert 5,1 bis < 6,5 mmol/l) aufwiesen sowie nicht dialysepflichtig waren.

Im ersten, einarmigen Teil A der Studie wurden alle eingeschlossenen Patienten (N = 243) für 4 Wochen mit Patiromer (in 2 verschiedenen initialen Dosierungen) behandelt. In dem zweiten, randomisierten Teil B der Studie wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die zum einen zu Beginn der Studie einen Serumkaliumwert > 5,5 mmol/l aufwiesen und zum anderen im Teil A der Studie auf die Behandlung mit Patiromer angesprochen haben (Serumkalium im Zielbereich 3,8 bis < 5,1 mmol/l) (N = 107). Anschließend wurden die in Teil B der Studie eingeschlossenen Patienten entweder auf die Fortführung der Behandlung mit Patiromer (N = 55) oder Placebo (N = 52) randomisiert. Teil B der Studie umfasste eine Studiendauer von 8 Wochen.

In Abhängigkeit des Serumkaliumspiegels konnte im Placeboarm die RAASi-Dosierung angepasst oder ganz abgesetzt werden. Im Interventionsarm konnte abhängig vom Serumkaliumspiegel die Patiromer-Dosierung angepasst werden, für die RAASi-Therapie war hingegen nur ein Abbruch der Therapie möglich. Begleitmedikationen, die bereits vor Studienbeginn eingenommen wurden, waren erlaubt, sollten aber konstant gehalten werden. Natrium- und Calciumpolystyrolsulfonate zur Behandlung der Hyperkaliämie waren explizit verboten.

Als Endpunkte wurden in der Studie die Veränderung des Serumkaliumspiegels, die Anpassung der RAASi-Therapie und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie. Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen, sind eine Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen (insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie), sowie gegebenenfalls eine Ernährungsumstellung. Entgegen einer patientenindividuell optimierten Therapie war jedoch in der Studie lediglich eine Änderung der bestehenden RAASi-Therapie als Reaktion auf eine wiederkehrende Hyperkaliämie erlaubt. Weitere Begleitmedikationen, wie z.B. Betablocker, sollten nicht angepasst, sondern nach Möglichkeit konstant gehalten werden. Auch die direkte Behandlung der Hyperkaliämie mit den in dieser Indikation einzig zugelassenen Natrium- und Calciumpolystyrolsulfonaten war nicht erlaubt. Somit erfolgte im randomisierten Teil B der Studie im Placeboarm keine patientenindividuell optimierte Therapie, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie OPAL-HK als nicht umgesetzt angesehen wird.

Darüber hinaus umfasst die Studiendauer des randomisierten Teils der Studie nur einen Zeitraum von 8 Wochen. Bei chronischen Erkrankungen wird jedoch eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens als notwendig erachtet. Demzufolge ist die Studiendauer mit 8 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens deutlich zu kurz.

Kritisch gesehen wird zudem die selektive Auswahl der Patienten für den randomisierten Teil der Studie. In dem randomisierten Teil B der Studie wurden nur jene Patienten eingeschlossen, die bereits nach vier Wochen ein Ansprechen auf die Therapie mit Patiomer gezeigt hatten. Patienten hingegen, die innerhalb der ersten vier Wochen nicht auf Patiomer angesprochen hatten, wurden nicht weiter beobachtet.

Außerdem konnten auch nur die Patienten in den Teil B der Studie gelangen, die bereits zu Studienbeginn einen Serumkaliumwert von $> 5,5$ mmol/l aufwiesen. Für Patienten mit einer Hyperkaliämie, deren Serumkaliumwert unter $5,5$ mmol/l lag, liegen demzufolge keine vergleichenden Daten vor.

Des Weiteren wurden in den randomisierten Teil B der Studie nur Patienten eingeschlossen, die in Teil A der Studie eine Initialdosis von $16,8$ g Patiomer pro Tag – statt der gemäß Fachinformation empfohlenen Initialdosis von $8,4$ g pro Tag – erhalten hatten. Somit weicht die Patiomer-Dosierung in der Studie von den Vorgaben der Fachinformation ab.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung wurde der randomisierte und placebokontrollierte Teil der Studie OPAL-HK mit einer Studiendauer von 8 Wochen eingereicht. Die Studie ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Patiomer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die Patienten des Vergleichsarms nicht im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Therapie behandelt wurden. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Darüber hinaus wird die Studiendauer von 8 Wochen des randomisierten Teils der Studie in der zu bewertenden chronischen Therapiesituation als zu kurz angesehen. In der Gesamtbetrachtung ist damit ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Den Angaben zu den Patientenzahlen werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Basierend auf einer GKV-Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2015 und definierter Aufgreifkriterien (z.B. eine stationäre Diagnostik plus eine Verordnung oder eine ambulante Diagnose statt ausschließlich eine stationäre Diagnose) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 61.702 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Anhand der Aufgreifkriterien werden keine Patienten eingeschlossen, die eine Notfallbehandlung erhalten haben. Somit wird dem Sachverhalt Rechnung getragen, dass Patiomer keine Notfallbehandlung darstellt.

Jedoch führen die Aufgreifkriterien auch dazu, dass potenziell Patienten ausgeschlossen werden, für die Patiomer zugelassen ist: Hierzu zählen beispielsweise Patienten, deren Hyperkaliämie bisher durch Anpassung der medikamentösen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen und/oder Ernährungsumstellung behandelt wurden. Weiterhin ist unklar, warum zuerst eine Verordnung oder eine ambulante Diagnose und anschließend eine stationäre Diagnose kein Aufgreifkriterium ist.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer bei der Hochrechnung auf die von ihm ermittelte Stichprobe eine zu geringe Patientenzahl zugrunde.

Insgesamt ist die Anzahl von 61.702 Patienten in der GKV-Zielpopulation somit als unterschätzt einzustufen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Veltassa[®] (Wirkstoff: Patiomer) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004180/WC500232689.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2018).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Patiomer	1 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ²	Jahresdurchschnittsverbrauch ²
Zu bewertendes Arzneimittel			
Patiomer	8,4 g	30 PSE	365 – 1.095 PSE
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße ²	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patiomer	30 PSE	390,27 €	1,77 €	21,00 €	367,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie ³	patientenindividuell unterschiedlich				

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018

² Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02_ifa_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien_Darreichungsformen.pdf):

PSE: Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

³ Elemente der patientenindividuellen Therapie fallen auch bei der Therapie mit Patiomer an.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Juni 2016 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. August 2016 statt.

Am 27. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Patiromer beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. März 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Patiromer beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 6. August 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	31. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. August 2018 28. August 2018 4. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisomer

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 25.09.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Patisomer wie folgt ergänzt:

Patiomer

Beschluss vom: 20. September 2018
In Kraft getreten am: 20. September 2018
BAnz AT 08.10.2018 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Juli 2017):

Veltassa[®] ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie:

ca. 61.700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Veltassa® (Wirkstoff: Patiromer) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004180/WC500232689.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Patiromer	4.471,25 € – 13.413,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie ¹	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹ Elemente der patientenindividuellen Therapie fallen auch bei der Therapie mit Patiromer an.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 8. Oktober 2018
BAnz AT 08.10.2018 B2
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Patiomer**

Vom 20. September 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. August 2018 (BAnz AT 25.09.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Patiomer wie folgt ergänzt:

Patiomer

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Juli 2017):

Veltassa® ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie gegebenenfalls Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie:

ca. 61 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Veltassa® (Wirkstoff: Patiomer) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004180/WC500232689.pdf

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Patiromer	4 471,25 € – 13 413,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie ¹	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. September 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Elemente der patientenindividuellen Therapie fallen auch bei der Therapie mit Patiromer an.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. März 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Patiomer eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patiromer](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patiromer

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Patiromer
- **Handelsname:** Veltassa®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hyperkaliämie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.07.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.07.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-04-01-D-351)

- [Modul 1 \(258,9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2366/2018-03-23_Modul1_Patiromer.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2366/2018-03-23_Modul1_Patiromer.pdf)
- [Modul 2 \(153,4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2367/2018-03-23_Modul2_Patiromer.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2367/2018-03-23_Modul2_Patiromer.pdf)
- [Modul 3 \(811,6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2368/2018-03-23_Modul3A_Patiromer.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2368/2018-03-23_Modul3A_Patiromer.pdf)
- [Modul 4 \(6,3 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2369/2018-03-23_Modul4A_Patiromer.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2369/2018-03-23_Modul4A_Patiromer.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(377,7 kB, PDF\)](#)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Patiomer (Veltassa)

Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: August 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.07.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(265,3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2370/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Patiomer-D-351.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2370/2018-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Patiomer-D-351.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.07.2018
- Mündliche Anhörung: 06.08.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 30.07.2018 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen

Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.07.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Patiromer%20-%202018-04-01-D-351>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Patiromer - 2018-04-01-D-351). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.08.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.07.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. August 2018 um 13.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Patiomer

Stand: 1. August 2018

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	23.07.2018
Dr. Placke, Kardiologische Praxis Rostock	17.07.2018
Prof. Böhm, Universitätsklinikum des Saarlandes	17.07.2018
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	18.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Prof. Fliser / Prof. Hoyer	19.07.2018
Prof. Remppis, Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen Dr. Helms, Peri Cor AG Kardiologie Reserch GmbH, Hamburg	22.07.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf- forschung (DGK) Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	23.07.2018
Nephrologische Praxis Rostock, Dr. Mitzner,	23.07.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH						
Neujean, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Müller, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hardt, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schleibner, Hr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Dr. Placke, Kardiologische Praxis Rostock						
Placke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Böhm, Universitätsklinikum des Saarlandes						
Böhm, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Prof. Fliser/ Prof. Hoyer						
Fliser, Hr. Prof. Dr.						
Prof. Remppis, Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen Dr. Helms, Peri Cor AG Kardiologie Reserch GmbH, Hamburg						
Remppis, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Helms, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung (DGK)						
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)						
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)						
Kreusser, Hr. PD Dr. (DGK)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Angermann, Fr. Prof. Dr. (DGK)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Fliser, Hr. Prof. Dr. (DGfN)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
von Haehling, Hr. Prof. Dr. (DGIM)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Nephrologische Praxis Rostock, Dr. Mitzner,						
Mitzner, Fr. Dr.						

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Datum	20.07.2018
Stellungnahme zu	Patiomer Sorbitex Calcium/Veltassa®
Stellungnahme von	<i>Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

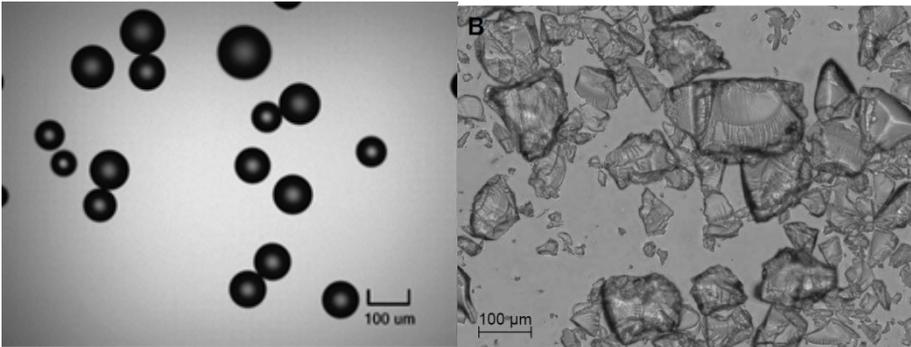
Stellungnehmer: *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Patiomer (Veltassa[®]) gemäß § 35a SGBV durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Nutzenbewertung wurde am 02.07.2018 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Patiomer zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt in vielen Punkten der Bewertung des IQWiG zu, kommt allerdings in der Gesamtschau zu einer anderen Einschätzung des Zusatznutzens.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme erläutert, in wieweit die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) aus Sicht des Unternehmens in der Studie OPAL-HK abgebildet wurde und, dass zudem auch ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Patiomer auf Grundlage der vorgelegten Evidenz belegt ist.</p>	
Gliederung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zusammenfassung der Stellungnahme 2. Ergänzende Hintergrundinformationen zum Produkt 3. Bewertung der vorgelegten Studien/Evidenz 4. Hintergrundinformationen zum Anwendungsgebiet 5. Zielpopulation 6. Ausmaß des Zusatznutzens von Patiromer <p>1. Zusammenfassung der Stellungnahme</p> <p>Patiromer/Veltassa[®] ist ein innovativer Kationenaustauscher zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen, der sich von herkömmlichen, bereits seit Jahrzehnten weltweit im Markt befindlichen Kationenaustauscherharzen durch eine neuartige Molekülstruktur unterscheidet und in Studien gute Wirksamkeit, Verträglichkeit, unkomplizierte Anwendung und Akzeptanz durch den Patienten zeigen konnte.</p> <p>Auch wenn die im Dossier vorgelegten Studien nach formalen Kriterien zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als nicht geeignet erscheinen, so können die erhobenen Daten dennoch den Nutzen und den Zusatznutzen von Patiromer darstellen.</p> <p>In der vorliegenden randomisiert kontrollierten Studie OPAL-HK konnte über 8 Wochen die deutliche Senkung des Kaliumspiegels, gegenüber dem der zVT weitestgehend</p>	

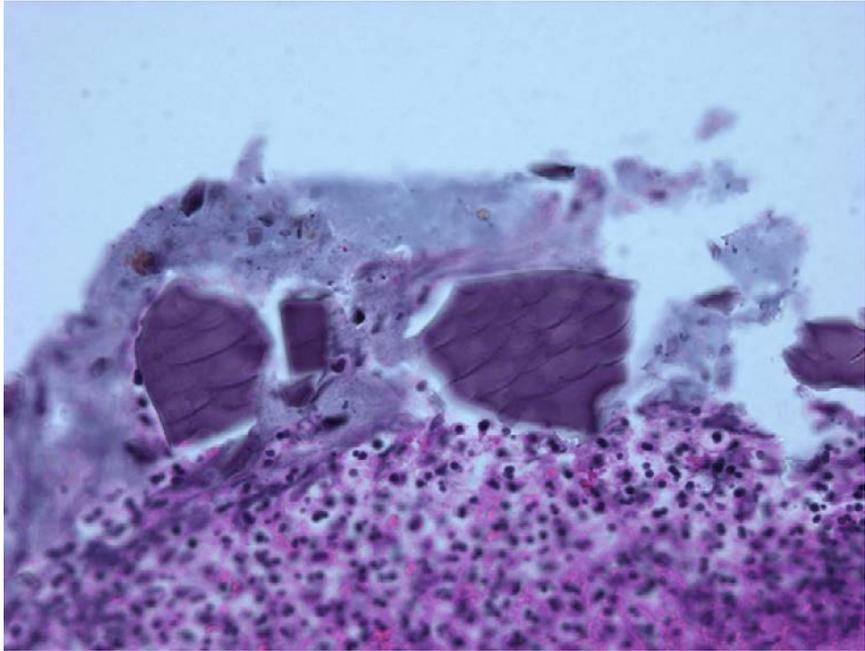
Stellungnehmer: *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entsprechenden Vergleichsarm, gezeigt werden.</p> <p>Mit der Studie AMETHYST-DN wurde nachgewiesen, dass der Kaliumspiegel langfristig, auch über einen Zeitraum von 52 Wochen, in den Zielbereich von 3,8-5,0 mmol/l gesenkt werden konnte.</p> <p>Der Zusatznutzen von Patiomer gegenüber der zVT basiert auf einer verringerten Morbidität mit einer Reduktion kardialer Ereignisse und dem Verzögern respektive Aufhalten einer Dialyse durch die Senkung und Stabilisierung des Kaliumspiegels, einer Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Beibehaltung der für Herz- und Niereninsuffizienz notwendigen RAASi-Therapie, sowie der leichten und sicheren Anwendung insbesondere bei der Langzeitbehandlung chronisch erkrankter Patienten.</p> <p>Betroffen von einer Hyperkaliämie waren im Jahr 2015 in Deutschland etwa 208.000 Patienten, davon kommen 62.000 Patienten für eine nicht-notfallmäßige Hyperkaliämie Behandlung mit Patiomer in Frage. Für diese Patienten besteht auf Grundlage der vorgelegten Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Bei ca. 32.000 Patienten besteht aufgrund einer chronischen, wiederkehrenden Hyperkaliämie ein besonderer Behandlungsbedarf.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Ergänzende Hintergrundinformationen zum Produkt</p> <p>Patiromer ist ein innovativer Kationenaustauscher, der im Vergleich zu anderen, bereits seit Jahrzehnten weltweit im Markt befindlichen Kationenaustauschern eine sphärische Partikelstruktur besitzt.</p> <p>Bild 1</p> <p>Patiromer [1] (links) vs Natrium-Polystyren-Sulfonat [2] (rechts)</p>  <p>Das Produkt wurde erstmals 2015 von der FDA zugelassen. Im US-amerikanischen Markt inzwischen sehr gut in der Behandlung der Hyperkaliämie etabliert, wurden bisher 50.000 Patienten mit über 5 Millionen Patiententherapietagen mit Patiromer behandelt (Stand: März 2018, Relypsa data on file). Nach der EMA Zulassung im Jahr 2017 wird Patiromer seit Anfang 2018 in den europäischen Märkten eingeführt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In präklinischen Studien konnten die Vorteile von Patiomer, wie eine höhere Kalium-Bindungs-Kapazität, geringere Quellrate und keine Natriumfreisetzung gegenüber den bisherigen Produkten gezeigt werden [1].</p> <p>Wie bereits im Dossier, Modul 1, S. 9, beschrieben, ist das Wirkprinzip der Kationenaustauscherharze zur Steigerung der enteralen Kalium-Ausscheidung ähnlich, pharmakodynamisch und pharmakokinetisch bestehen jedoch Unterschiede zwischen Patiomer und den in der Indikation Hyperkaliämie zugelassenen, der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in diesem Verfahren zugeordneten Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonaten (SPS/CPS).</p> <p>SPS bindet Kalium im Gastrointestinaltrakt nicht selektiv, sondern nach steigender Affinität, Wasserstoff < Natrium < Kalium < Ammonium < Magnesium < Kalzium (Kalzium höchste Affinität). Demgegenüber wird im Austausch Natrium freigesetzt und zu ca. 50% resorbiert. Zudem wird SPS/CPS in Spuren resorbiert (Fachinformation).</p> <p>Bei der Anwendung von SPS/CPS muss gemäß Fachinformationen (FI) der Kaliumspiegel täglich kontrolliert werden und die Produkte müssen ab einem Kaliumwert von 5,0 mmol/l abgesetzt werden, um eine Hypokaliämie zu vermeiden (FI SPS).</p> <p>Wie bereits von der EMA im Bewertungsbericht zu Patiomer, sowie auch durch das IQWiG in der vorliegenden</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung festgestellt wurde, liegen bisher keine robusten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu SPS/CPS vor. Lediglich 2 RCT mit jeweils 33 und 97 Patienten, die über einen Zeitraum von jeweils 7 Tagen und 3 Tagen durchgeführt wurden, können für die Bewertung herangezogen werden. Es zeigt sich bei wesentlich kürzerer Anwendungsdauer ein ähnliches Nebenwirkungsprofil bezüglich der Organmanifestationen. Die Fachinformationen der Produkte führen keine Häufigkeiten zu den einzelnen Nebenwirkungen auf, da diese auf Grundlage der verfügbaren Daten als nicht abschätzbar beschrieben sind.</p> <p>Allerdings liegen publizierte Fallberichte zu schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Polystyrolsulfonaten vor, insbesondere zu Kolon-Nekrosen [3]. Unter der Annahme, dass diese auf die gleichzeitige Gabe von Sorbitol zurückzuführen waren (SPS-Sorbitol-Kombinationsprodukte), hat die FDA in 2009 für diese Kombinationsprodukte die Zulassung entzogen.</p> <p>Es zeigte sich jedoch, dass auch nach der Gabe von SPS/CPS ohne Sorbitol weiterhin über gastrointestinale Nekrosen unter SPS/CPS berichtet wurde. Als Ursache für das Risiko, eine Kolon-Nekrose unter Anwendung von SPS zu entwickeln, könnte u.a. die Partikelgröße (8,2-124,2 µm) und Struktur von SPS angenommen werden [1].</p> <p>Die durch ein Mahlverfahren hergestellten, scharfkantigen Partikel, (siehe Bild 1) konnten in einigen Fällen im Bereich der Mukosa oder submukös identifiziert werden und mit granulomatösen Entzündungen bis hin zu perforierenden</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nekrosen mit fatalem Ausgang in Verbindung gebracht werden (histopathologischer Nachweis, Bild 2).</p> <p>Bild 2 [3]</p>  <p>Figure 1. Light microscopy of biopsy specimen of colonic tissue shows necrosis and sodium polystyrene sulfonate crystals. (Hematoxylin & eosin; original magnification, $\times 40$.)</p> <p>Die Herstellung von Patiromer in definierter Form und Größe ist ein wesentliche Faktor zur Vermeidung der systemischen Absorption des oral verabreichten Polymers. Die Partikel sind im</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durchmesser etwa 100 µm groß, so dass die Absorption durch transzelluläre oder parazelluläre Wege in intestinale Epithelzellen, die etwa einen Durchmesser von 50-100 µm aufweisen, verhindert wird [1].</p> <p>Damit unterscheidet sich die äußere Form von Patiromer erheblich von den splitterähnlichen Partikeln anderer Kationenaustauscher.</p> <p>Das moderate Nebenwirkungsprofil von Patiromer, das sich seit der Zulassung durch die FDA am 21.10.2015 auch langfristig in der Behandlungsroutine bestätigt hat, wird ergänzt durch die sichere und unkomplizierte Anwendung, unter anderem weil keine täglichen Kaliumkontrollen erforderlich sind, wie in den Fachinformationen der entsprechenden SPS/CPS Produkte gefordert.</p> <p>Dies stellt insbesondere in der Langzeitanwendung einen Zusatznutzen für die Patienten dar und ist aus Sicht der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH auch ohne den Nachweis einer direkt vergleichenden Studie wichtiger Bestandteil eines Zusatznutzens.</p>	
<p>3. Bewertung der vorgelegten Studien/Evidenz</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN sind nach Beurteilung des IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p>	

Stellungnehmer: *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie OPAL-HK konnte im Dossier nach §35a SGBV laut Einschlusskriterien für eine Nutzenbewertung in Abschnitt 4.2.2 bei der Studienregistersuche und bibliographischen Literaturrecherche nicht eingeschlossen werden, da die Studiendauer für die Untersuchung einer chronischen Erkrankung zu kurz ist und der Vergleichsarm, nach Einschätzung des IQWiG, die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abbildet.</p> <p>Auch wenn aus formal methodischen Gründen diese Aussage zum Teil bestätigt werden kann, ist die Begründung dazu aus Sicht der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH nur bedingt zutreffend, weshalb wir nachfolgend die Evidenz zu Patiromer noch einmal kurz zusammengefasst darstellen.</p> <p>Die benannte zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie.</p> <p>In der zu beratenden Therapiesituation ist dies die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie (z.B. RAASi), sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>Wie auch in der vom GBA herangezogenen Leitlinie vorgegeben, besteht die Therapie aus zwei Komponenten, der Optimierung der Grunderkrankungen und der möglichen direkten Behandlung der Hyperkaliämie.</p> <p>Zur Dossierbewertung des IQWiG, zVT:</p> <table border="1" data-bbox="152 687 1084 1388"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="152 687 1084 772">Gegenüberstellung der zVT und den Vorgaben in der Studie OPAL-HK</th> </tr> <tr> <th data-bbox="152 772 618 839">zVT gemäß G-BA</th> <th data-bbox="618 772 1084 839">Studie OPAL-HK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 839 618 1062">Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen (insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie)</td> <td data-bbox="618 839 1084 1062">Medikamentöse Therapie der Grund- und Begleiterkrankung optimiert vor Einschluss (z.B. Blutdruckkontrolle 180-110/110-60 mm HG)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1062 618 1206">Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, z. B. Diuretika</td> <td data-bbox="618 1062 1084 1206">Kaliumsenkende Diuretika</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1206 618 1388">Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, z. B. Adaptation der Medikation</td> <td data-bbox="618 1206 1084 1388">Anpassung RAASi-Therapie (Placebo-Arm Dosisanpassung, Intervention-Arm Abbruch RAASi, Dosisanpassung Patiromer)</td> </tr> </tbody> </table>	Gegenüberstellung der zVT und den Vorgaben in der Studie OPAL-HK		zVT gemäß G-BA	Studie OPAL-HK	Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen (insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie)	Medikamentöse Therapie der Grund- und Begleiterkrankung optimiert vor Einschluss (z.B. Blutdruckkontrolle 180-110/110-60 mm HG)	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, z. B. Diuretika	Kaliumsenkende Diuretika	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, z. B. Adaptation der Medikation	Anpassung RAASi-Therapie (Placebo-Arm Dosisanpassung, Intervention-Arm Abbruch RAASi, Dosisanpassung Patiromer)	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie. Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen, sind eine Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen (insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie), sowie gegebenenfalls eine Ernährungsumstellung. Entgegen einer patientenindividuell optimierten Therapie war jedoch in der Studie lediglich eine Änderung der bestehenden RAASi-Therapie als Reaktion auf eine wiederkehrende Hyperkaliämie erlaubt. Weitere Begleitmedikationen, wie z.B. Betablocker, sollten nicht angepasst, sondern nach Möglichkeit konstant gehalten werden. Auch die direkte Behandlung der Hyperkaliämie mit den in dieser Indikation einzig zugelassenen Natrium- und Calciumpolystyrolsulfonaten war nicht erlaubt. Somit erfolgte im randomisierten Teil B der Studie im Placeboarm keine patientenindividuell optimierte Therapie, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie OPAL-HK als nicht umgesetzt angesehen wird.</p>
Gegenüberstellung der zVT und den Vorgaben in der Studie OPAL-HK											
zVT gemäß G-BA	Studie OPAL-HK										
Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen (insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie)	Medikamentöse Therapie der Grund- und Begleiterkrankung optimiert vor Einschluss (z.B. Blutdruckkontrolle 180-110/110-60 mm HG)										
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, z. B. Diuretika	Kaliumsenkende Diuretika										
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, z. B. Adaptation der Medikation	Anpassung RAASi-Therapie (Placebo-Arm Dosisanpassung, Intervention-Arm Abbruch RAASi, Dosisanpassung Patiromer)										

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegebenenfalls eine Ernährungsumstellung	Ernährungsumstellung und Beratung in jedem Termin erfolgt	
Zugelassenes Arzneimittel in der Indikation Hyperkaliämie (Polystyrolsulfonate als Kalzium- oder Natriumsalze)	Die Gabe von SPS im Vergleichsarm wurde wegen fehlender prospektiver Daten, des Risikos von Darmnekrosen und als Standardtherapie nur für die akute Anwendung vorgesehen, als klinisch nicht angemessen, ausgeschlossen [4]	
<p>Da die Gabe des Austauschharzes SPS im Vergleichsarm als klinisch nicht angemessen beurteilt wurde, konnte anhand der Studie OPAL-HK der Zusatznutzen von Patiomer gegenüber der patientenindividuellen Therapie, ohne die Gabe von SPS, dargestellt werden.</p> <p>Zudem waren in die Studie Patienten mit Niereninsuffizienz und verschiedenen Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus Typ 2, Hypertonie und anamnestischem Herzinfarkt eingeschlossen. Gemäß Warnhinweisen in den Fachinformationen von SPS/CPS ist die Anwendung bei diesen Patienten mit einem erhöhten Risiko verbunden und daher nicht oder nur bedingt geeignet (zVT, Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel).</p> <p>Somit ist, abweichend von der Einschätzung des IQWiG, die</p>		

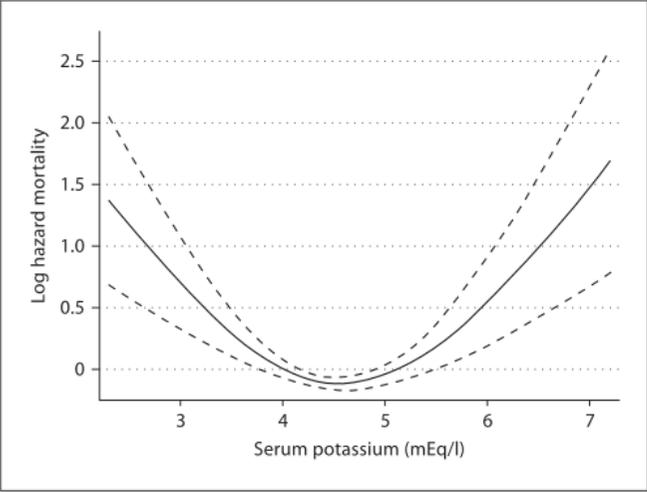
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer bestmöglich patientenindividuell optimierten Therapie in der Studie OPAL-HK weitestgehend abgebildet (Modul 4 auf S. 48ff).</p> <p>Obwohl die Studie OPAL-HK mit 12 Wochen Beobachtungsdauer (4 Wochen Beobachtungsphase + 8 Wochen Vergleichstherapie) formal nicht den Anforderungen des G-BA entspricht, reicht die Studiendauer jedoch aus, um den Nutzen von Patiromer und die Limitierungen der zVT zu zeigen (Hyperkaliämie bei 60% der Patienten bis Woche 8). Bei weiterer Fortführung der Studie hätte nach den vorliegenden Ergebnissen bei weiteren Patienten, nach mehrfachem Anstieg des Kaliumspiegels, die Studie mit dem Risiko einer Hyperkaliämie beendet werden müssen.</p> <p>Im Verum-Arm zeigten die Patienten, die Patiromer erhielten, signifikant bessere Kaliumwerte und signifikant seltener einen Anstieg des Kaliums (nur bei 15% der Patienten). Erst die Gabe von Patiromer ermöglichte somit sowohl die dauerhafte Senkung des Kaliumspiegels unter 5,0 mmol/l, als auch die Beibehaltung der RAASi Therapie.</p> <p>Die Studie OPAL-HK konnte daher vor allem zeigen, dass die Reduzierung einer bestehenden RAASi-Therapie allein, wie im Vergleichsarm gegeben, nicht zur Senkung des Kaliumspiegels ausreicht.</p> <p>Die langfristig stabilen Serumkaliumspiegel unter der Gabe von Patiromer werden durch die Studie AMETHYST-DN über einen Zeitraum von 52 Wochen bestätigt [5].</p>	<p>Die Studiendauer des randomisierten Teils der Studie umfasst nur einen Zeitraum von 8 Wochen. Bei chronischen Erkrankungen wird jedoch eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens als notwendig erachtet. Demzufolge ist die Studiendauer mit 8 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens deutlich zu kurz.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Hintergrundinformationen zum Anwendungsgebiet</p> <p>Zum weiteren Verständnis des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachfolgende Aussagen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zum Anwendungsgebiet Hyperkaliämie:</p> <ol style="list-style-type: none">I. Hyperkaliämie ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, von dem besonders Patienten mit chronischer Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz betroffen sindII. Die Möglichkeiten, eine Hyperkaliämie langfristig zu kontrollieren, sind beschränktIII. Es besteht der Bedarf nach einer neuen Behandlungsmöglichkeit insbesondere für chronische, wiederkehrende HyperkaliämieIV. Patiromer ermöglicht die langfristige Kontrolle insbesondere der chronischen, wiederkehrenden Hyperkaliämie <p>Zu I: Hyperkaliämie ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand, von dem besonders Patienten mit chronischer Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz betroffen sind</p> <p>Eine Hyperkaliämie liegt im Allgemeinen ab einem Serumkaliumspiegel von 5,0 mmol/L vor und kann, auch unabhängig von der Höhe des Kaliumspiegels, mit schwerwiegenden klinischen und ökonomischen Folgen wie</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arrhythmien, plötzlichem Herztod, Notaufnahme und Hospitalisierung und der Einschränkung therapeutischer Möglichkeiten verbunden sein [6].</p> <p>Eine Hyperkaliämie kann im Zusammenhang mit unterschiedlichen Grunderkrankungen auftreten, am häufigsten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD), Herzinsuffizienz, Diabetes, aber auch durch Medikamente, wie z.B. RAASi, verstärkt werden [7].</p> <p>Patienten mit Hyperkaliämie haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die nachfolgende Grafik aus der Publikation von Collins et al 2017 zeigt die Kalium-assoziierte Mortalität [8]. Die niedrigste Mortalitätsrate in den U-förmigen verlaufenden Kalium-assoziierten Mortalitätskurven liegt im Bereich Serum-Kalium 4,0-5,0 mmol/l vor.</p> <p><u>Grafik 1: U-Kurve Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom Kaliumwert</u> Collins et al, Am J Nephrol 2017, Fig. 2</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div data-bbox="168 399 981 890" data-label="Figure"> <p>The graph plots the predicted probability of mortality on the y-axis (ranging from 0 to 1.0) against the baseline serum potassium level in mEq/L on the x-axis (ranging from 2.5 to 8.0). Four curves are shown: a thick black line for 'HF, CKD, and DM', a red line for 'CKD HF', a blue line for 'DM', and a thin grey line for 'Control group'. All curves show a U-shaped relationship, with the lowest mortality risk occurring at a potassium level of approximately 4.5 mEq/L. The 'HF, CKD, and DM' group consistently shows the highest mortality risk across the range, while the 'Control group' shows the lowest.</p> </div> <div data-bbox="145 941 448 1149" data-label="Caption"> <p>Fig. 2. Spline analysis adjusted for covariates, showing serum potassium as a continuous variable with all-cause mortality over the distribution of potassium values (2.5–8.0 mEq/L) in HF, CKD, DM, and combined cohort compared to controls. Data for patients with baseline serum potassium of 8.1–10.0 mEq/L are not reported because the sample size was small ($n = 138$). CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus, HF, heart failure.</p> </div> <div data-bbox="145 1292 1086 1361" data-label="Text"> <p>Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Hayes, J., et al, wie in der Publikation von 2012 beschrieben:</p> </div>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hayes, J., et al., <i>Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race</i>. Nephron Clin Pract, 2012, Fig. 1 [9]</p>  <p>Fig. 1. Multivariable adjusted log hazards (solid line) and 95% CI (dashed lines) of all-cause predialysis mortality associated with serum potassium levels in the entire study population (n = 1,227). Associations were examined in time-varying Cox models adjusted for age, race, smoking status, CCI, DM, cardiovascular disease, BMI, the use of ACEI, ARBs, diuretics, potassium supplements, NSAIDs, beta-blockers, eGFR, serum albumin, bicarbonate, calcium, phosphorus, blood hemoglobin, and 24-hour urine protein.</p> <p>Patienten mit/ohne CKD, die einmal eine Hyperkaliämie hatten, weisen ein erhöhtes Risiko für eine wiederkehrende</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hyperkaliämie auf und sind daher in den therapeutischen Möglichkeiten, die die Grunderkrankung betreffen, also insbesondere die Behandlung mit RAASi, eingeschränkt.</p> <p>Entsprechend der Studie von Luo et al. sollten die Kaliumspiegel unter 6,0 mmol/l gehalten werden, da ab diesem Spiegel die Mortalität erheblich ansteigt [10]. Dies kann nur mit der gleichmäßigen Gabe eines Kationenaustauschers ermöglicht werden. Da SPS/CPS nur bedingt für die Dauerbehandlung geeignet sind, kann nur mit Patiromer ein sicherer gleichmäßiger Kaliumwert erzielt werden.</p> <p>Aufgrund der Chronizität der Grunderkrankungen CKD oder Herzinsuffizienz bestehen dauerhaft Störungen des Kaliumhaushalts mit einer dauerhaften Erhöhung des Serumkaliums.</p> <p>zu II: Die Möglichkeiten, eine Hyperkaliämie langfristig zu kontrollieren, sind beschränkt</p> <p>Bei einer dauerhaften Störungen des Kaliumhaushaltes mit einer dauerhaften Erhöhung des Kaliumspiegels ist die rein nicht-medikamentöse Behandlung einer Hyperkaliämie im Sinne einer Ernährungsberatung zu kaliumarmer Diät nicht mehr ausreichend (G-BA; zVT).</p> <p>Die leitlinienkonforme Anwendung von Diuretika kann, abhängig von der Funktionsfähigkeit der Niere und weiteren Grunderkrankungen, erfolgen [11].</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu SPS/CPS, in der Indikation zugelassenen Medikamenten, liegen nur begrenzte prospektive Langzeitdaten vor [36]. Die Limitationen von SPS/CPS sind im Dossier ausführlich beschrieben (Modul 2, S. 10 ff). Zudem erschweren im klinischen Alltag die Vorgaben der Fachinformationen von SPS/CPS eine langfristige Therapie von hyperkaliämischen Patienten, da SPS/CPS abgesetzt werden müssen, sobald ein Kaliumspiegel von 5,0 mmol/l erreicht ist.</p> <p>Durch Anpassung kaliumsparender Arzneimittel (Abbruch, Dosisreduktion) gerät die Pharmakotherapie der meist multimorbiden Patienten aus dem Gleichgewicht, und die Patienten verlieren z.B. die kardio- und nephroprotektiven Effekte einer RAASi Therapie [13].</p> <p>Die beschränkten Möglichkeiten eine Hyperkaliämie langfristig zu kontrollieren, führen in der Extremsituation zu einem erhöhten Kaliumspiegel (> 6,5 mmol/l) der nur noch mit einer Dialyse therapiert werden kann .</p> <p>Somit bedarf es einer frühzeitigen, langfristigen Kontrolle der Hyperkaliämie.</p> <p>zu III: Es besteht der Bedarf nach einer neuen Behandlungsmöglichkeit, insbesondere für chronische, wiederkehrende Hyperkaliämie</p> <p>Zur langfristigen Kontrolle steigender, hoher und schwankender Kaliumspiegel, auch zur Unterstützung und Regeneration des</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>körpereigenen "Kaliumpuffers" zur Kaliumregulation (Möglichkeit der schnellen Verschiebung des Kaliums in die Körperzellen), sind verträgliche Therapieoptionen notwendig, die eine leitliniengemäße Therapie (RAASi) der Grunderkrankung ermöglichen, zu weniger Hospitalisierungen führen und die Mortalität durch sichere, verbesserte und langfristige Regulation des Kaliumspiegels senken.</p> <p>Die Studie OPAL-HK konnte zeigen, dass die Änderung der bestehenden RAASi-Therapie allein nicht zu der gewünschten, anhaltenden Normokaliämie führt. Erst die Gabe von Patiromer ermöglicht sowohl die dauerhafte Normokaliämie, als auch die Beibehaltung der RAASi-Therapie.</p> <p>zu IV: Patiromer ermöglicht die langfristige Kontrolle insbesondere der chronischen, wiederkehrenden Hyperkaliämie</p> <p>Insbesondere die Langzeitstudie AMETHYST-DN mit Patiromer konnte zeigen, dass ein erhöhter Serumkaliumspiegel während der Anwendung signifikant und anhaltend bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gesenkt werden kann.</p> <p>Da die Chronizität der Grunderkrankungen, die selbst bereits eine Hyperkaliämie zur Folge haben, eine dauerhafte Behandlung mit einer RAASi-Therapie erforderlich macht, deren Wirkung dann zusätzlich die Hyperkaliämie verursachen/verstärken kann, ist von einem dauerhaft hohen Hyperkaliämie-Risiko auszugehen. Die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung sollte dann durch eine Therapie erfolgen, die nicht zu weiteren Schädigungen der Niere führt, sei es durch die Progredienz der Grunderkrankung aufgrund mangelnder RAASi-Therapie oder als Nebenwirkung der Therapie.</p>	
<p>5. Zielpopulation</p> <p>A) Population nach Indikation</p> <p>Entsprechend der Fachinformation ist das Anwendungsbiet von Patiomer die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie.</p> <p>Die Fachinformation weist auf eine begrenzte Datenlage ab einem Kaliumspiegel >6,5 mmol/l hin und führt aus, dass für einen Zeitraum >1 Jahr keine Daten vorliegen.</p> <p>Da die vorliegenden Leitlinien Kaliumbinder nicht für die Notfall-Behandlung der schweren Hyperkaliämie vorsehen, ist das Anwendungsgebiet die Behandlung der leichten, mittelschweren bis schweren Hyperkaliämie, falls keine Notfallbehandlung notwendig ist, vor allem bei Patienten mit chronischer, nicht reversibler CKD und/oder Herzinsuffizienz. Auch die Langzeitbehandlung dieser Patienten ist von der Zulassung umfasst, wobei bisher nur Daten bis zu einem Jahr vorliegen.</p> <p>Erhalten diese chronisch erkrankten Patienten eine leitliniengerechte Behandlung mit RAASi, kann durch diese das Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln steigen oder eine bereits bestehenden Hyperkaliämie verstärkt werden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Elimination des erhöhten Kaliums aus dem Körper sehen die Leitlinien neben der Reduktion der RAASi eine Therapie mit kaliumsenkenden Diuretika vor, sowie zusätzlich die Gabe eines Austauscherharzes. Sollten diese Maßnahmen nicht zu einer Senkung des Kaliumwertes führen, und/oder der Wert auf $\geq 6,5$ mmol/l ansteigen, bleibt im Allgemeinen nur noch die Dialyse. Allerdings sehen diverse Leitlinien auch zusätzlich zur Dialyse die Anwendung von Kaliumbindern vor.</p> <p>Die vom G-BA im Rahmen der Beratung vorgelegte Leitlinie zur Behandlung der akuten Hyperkaliämie unterteilt hier nicht in akute und chronische Behandlung, sondern beschreibt analog der Schweregrade der HK die jeweilige Erstlinientherapie. Die Dialyse ist damit, entsprechend dem klinischen Bild, patientenindividuell Therapie der ersten Wahl bei akuter Überschreitung des genannten Kalium Grenzwertes von 6,5 mmol/l.</p> <p>Gelingt es, den Kaliumspiegel dauerhaft im Normbereich zu halten, was vor allem durch das Verlangsamen und Aufhalten der weiteren Nierenschädigung durch unveränderte Gabe von RAASi möglich wird, kann die Notwendigkeit der Dialyse verhindert oder wenigstens verzögert werden. In einem prospektiven RCT konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung von RAASi die Notwendigkeit einer Dialyse um durchschnittlich 2 Jahre später eintrat [14].</p> <p>Daraus ergibt sich, dass Patiromer in der Versorgungsrealität entsprechend der gängigen nationalen, sowie internationalen Leitlinienempfehlungen, insbesondere bei Patientinnen und</p>	<p>Zur Akutbehandlung kommen bei schweren Verläufen der Hyperkaliämie Hämodialyseverfahren in Betracht. Die Durchführung einer Hämodialyse stellt jedoch keine regelhafte Standardbehandlung der Hyperkaliämie dar. Zudem ist Patiromer nicht für die Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie zugelassen, sodass Hämodialyseverfahren im zu bewertenden Anwendungsgebiet der chronischen Therapiesituation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten eingesetzt werden sollte, die unter einer chronischen Nieren- und/oder Herzinsuffizienz mit anhaltender/nicht mehr reversibler Störung des Kaliumhaushalts leiden.</p> <p>In dieser spezifischen Zielpopulation sind die relevanten, nicht-medikamentösen Therapieoptionen bereits ausgeschöpft, und im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich. Um diese Patienten vor einer weiteren organischen Schädigung und damit vor der Dialyse zu schützen, bleibt nur die konsequente dauerhafte Behandlung zur Senkung des Kaliumspiegels.</p> <p>B) Herleitung der Population (Ingef Analysen)</p> <p>Zur Bestimmung der Zielpopulation wurde eine retrospektive, nicht vergleichende Studie auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt. Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef).</p> <p>Gemäß Fachinformation beinhaltet die Zielpopulation von Patiromer Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer Hyperkaliämie (Quelle: Fachinformation). Da der Wirkeintritt von Patiromer vier bis sieben Stunden nach der Verabreichung eintritt (Quelle: Fachinformation), ist Patiromer für die Akutversorgung im Notfall nicht geeignet. Wie im Dossier dargelegt, wurden daher Patienten mit einer ausschließlich stationären Hyperkaliämie-Diagnose nicht</p>	<p>Den Angaben zu den Patientenzahlen werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Basierend auf einer GKV-Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2015 und definierter Aufgreifkriterien (z.B. eine stationäre Diagnostik plus eine Verordnung oder eine ambulante Diagnose statt ausschließlich eine stationäre Diagnose) ermittelt der pharmazeutische Unternehmer 61.702 Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Anhand der Aufgreifkriterien werden keine Patienten eingeschlossen, die eine Notfallbehandlung erhalten haben. Somit wird dem Sachverhalt Rechnung getragen, dass Patiromer keine Notfallbehandlung darstellt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt. Das methodische Vorgehen bei der Herleitung der Population wurde vom IQWiG als weitgehend nachvollziehbar bewertet.</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass möglicherweise Patienten ausgeschlossen werden, für die Patiromer/ Veltassa[®] indiziert ist. Das sind unter anderem solche Patienten, bei denen eine einmalige ambulante Hyperkaliämie Diagnose gestellt wurde und Anpassung der medikamentösen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen und/oder Ernährungsumstellung zum Erfolg geführt hat. Diese Patienten wurden ausgeschlossen, da eine einmalige ambulante Diagnose nicht den Anforderungen einer gesicherten Diagnose (M2Q-Kriterium) genügt.</p> <p>Weiterhin wurden Patienten nicht berücksichtigt, die zuerst eine Verordnung oder eine ambulante Diagnose und anschließend eine stationäre Diagnose erhielten.</p> <p>Der Faktor zur Hochrechnung der Patientenzahlen wurde mit der Datenbankpopulation berechnet, welche die im Kalenderjahr 2015 durchgängig versicherten Individuen, inklusive in 2015 verstorbener Individuen, umfasst (N=3.820.568).</p> <p>Diese Patientenzahl wurde gewählt, um das Verhältnis der Datenbankpopulation zu den GKV Versicherten im Jahr 2015 möglichst genau zu bestimmen, da die zur Berechnung des Faktors verwendete Zahl der GKV Versicherten ebenfalls auf dem Jahr 2015 basiert.</p> <p>Durch die Verwendung der vom IQWiG vorgeschlagenen</p>	<p>Jedoch führen die Aufgreifkriterien auch dazu, dass potenziell Patienten ausgeschlossen werden, für die Patiromer zugelassen ist: Hierzu zählen beispielsweise Patienten, deren Hyperkaliämie bisher durch Anpassung der medikamentösen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen und/oder Ernährungsumstellung behandelt wurden. Weiterhin ist unklar, warum zuerst eine Verordnung oder eine ambulante Diagnose und anschließend eine stationäre Diagnose kein Aufgreifkriterium ist.</p> <p>Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer bei der Hochrechnung auf die von ihm ermittelte Stichprobe eine zu geringe Patientenzahl zugrunde.</p> <p>Insgesamt ist die Anzahl von 61.702 Patienten in der GKV-Zielpopulation somit als unterschätzt einzustufen.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Population, welche die erweiterte Bedingung der Beobachtbarkeit in den Jahren 2014 und 2016 erfüllen muss (N=3.473.302), wäre ein größerer Faktor als das Verhältnis zwischen Datenbank und GKV Versicherten berechnet worden. Durch diesen würden Hyperkaliämie Patienten unter den nicht durchgängig beobachtbaren Patienten in der Hochrechnung einkalkuliert, die nicht direkt in der Datenbank identifiziert wurden. Eine solche Vorgehensweise impliziert die Annahme, dass die Prävalenzrate unter den Patienten, welche im betrachteten Zeitraum die Krankenkasse gewechselt haben, dieselbe ist, wie unter den durchgängig Beobachtbaren und Verstorbenen.</p> <p>Unser verwendeter Ansatz kann somit als reine Hochrechnung der identifizierten Patienten und als konservativer Ansatz verstanden werden, bei welchem Patientenzahlen unter den GKV Versicherten tendenziell eher unterschätzt werden.</p> <p>Im Gegensatz dazu, würde sich bei Verwendung der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik, die Zielpopulation in der GKV auf 67.871 Patienten (rund 10% mehr) belaufen, welche in Bezug auf Kassenwechsler eine tendenzielle Überschätzung der Population darstellt.</p> <p>Hochrechnung Kapitel 3.2.4 Zielpopulation</p> <p>Im Dossier verwendete Methode:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;">Fallzahl 3</p> <hr style="width: 50%; margin: auto;"/> <p style="text-align: center;">Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank 2015 * GKV Population 2015</p> $= \frac{3.333}{3.820.568} * 70.728.000 = \mathbf{61.702}$ <p>IQWiG Methode:</p> <p style="text-align: center;">Fallzahl 3</p> <hr style="width: 50%; margin: auto;"/> <p style="text-align: center;">Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank 2014 – 2016 * GKV Population 2015</p> $= \frac{3.333}{3.473.302} * 70.728.000 = 67.871$ <p>Hochrechnung Kapitel 3.3.6 Versorgungsanteile</p> <p>Im Dossier verwendete Methode:</p> <p style="text-align: center;">Fallzahl 4</p> <hr style="width: 50%; margin: auto;"/> <p style="text-align: center;">Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank 2015 * GKV Population 2015</p> $= \frac{1.693}{3.820.568} * 70.728.000 = \mathbf{31.414}$	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Methode:</p> $\frac{\text{Fallzahl 4}}{\text{Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank 2014 – 2016} \\ * \text{ GKV Population 2015}}$ $= \frac{1.693}{3.473.302} * 70.728.000 = \mathbf{34.473}$	
<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens für Patiomer</p> <p>Entsprechend der oben dargestellten Erkenntnisse stellt die Behandlung mit Patiomer eine zielführende und vor allem lebenserhaltende Ergänzung der bisher zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen dar.</p> <p>Für den entsprechend der Fachinformation vorgesehenen therapeutischen Indikationsbereich ermöglicht Patiomer insbesondere die langfristige Kontrolle der chronischen, wiederkehrenden Hyperkaliämie.</p> <p>Da bisher keine direkten Vergleichsstudien gegen die Therapie mit SPS/CPS vorliegen, wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiomer gegenüber SPS/CPS deskriptive, indirekte Vergleiche der verfügbaren Langzeitdaten zu beiden Therapien zugrunde gelegt. Es ist uns bewusst, dass diese rein deskriptiven Vergleiche nicht den formalen Anforderungen an indirekte Vergleiche genügen. Die bisherigen Erfahrungen aus der Anwendung zeigen, insbesondere bezüglich schwerwiegender</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde der randomisierte und placebokontrollierte Teil der Studie OPAL-HK mit einer Studiendauer von 8 Wochen eingereicht. Die Studie ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Patiomer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die Patienten des Vergleichsarms nicht im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Therapie behandelt wurden. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Darüber hinaus wird die Studiendauer von 8 Wochen des randomisierten Teils der Studie in der zu bewertenden chronischen Therapiesituation als zu kurz angesehen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist damit ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gastrointestinaler Nebenwirkungen, ein günstigeres Profil als die bisher verfügbaren Kaliumbinder (Relypsa, data on file).</p> <p>Im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie im Sinne einer Anpassung der bestehenden RAASi-Therapie zeigt sich in der Studie OPAL-HK eine signifikante Verbesserung unter Patiromer mit anhaltender Normokaliämie, wodurch die Beibehaltung der mortalitätsreduzierenden RAASi-Therapie ermöglicht wird.</p> <p>In der Literatur ist, wie im Dossier, Modul 2, S. 24 beschrieben, belegt, dass die Beibehaltung der RAASi-Therapie mit einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens einhergeht.</p> <p>Die unmittelbaren Vorteile von Patiromer gegenüber der zVT liegen in der langfristig Senkung des Kaliumspiegels und der damit verbundenen verringerten Morbidität mit einer Reduktion kardialer Ereignisse und dem Verzögern respektive Aufhalten einer Dialyse. Durch die Weiterführung einer RAASi-Therapie, kann zudem indirekt das Mortalitätsrisiko gesenkt werden. Ein weiterer Vorteil ist die unkomplizierte Anwendung insbesondere bei der Langzeitbehandlung chronisch kranker Patienten.</p> <p>Da zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zVT keine ausreichenden Vergleichsdaten vorliegen, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Die Datenbasis entspricht aus formalen Gründen nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung, daher kann die Aussagesicherheit derzeit als Anhaltspunkt eingeordnet werden.</p>	

Stellungnehmer: *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daraus ergibt sich in der Gesamtschau ein nicht quantifizierbarer qualitativer Zusatznutzen hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen, der Verbesserung der Lebensqualität sowie der Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Verlängerung des Überlebens.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5, 2.2, Tab. 4, b	<p>Anmerkung:</p> <p>Indikation entsprechend der Fachinformation Hyperkaliämie: „Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer akuten potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden, sondern dass z.B. im Rahmen einer chronischen Grunderkrankung eine andauernde oder wiederkehrende Erhöhung des Kaliumspiegels vorliegt.</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8, 2.5	<p>Zusatznutzen</p> <p>Anmerkung: Wie oben erläutert, wurde die Studie OPAL HK gegen einen Teil der zVT durchgeführt. Gegen diesen Teil der zVT konnte die signifikante Besserung der relevanten Parameter durch Patiromer gezeigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorgelegte Studie wurde gegen einen Teil der vom GBA festgelegten zVT durchgeführt und ist damit geeignet, den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nachgewiesen. Aufgrund des Studiendesigns und der Studiendauer der Studie OPAL HK findet sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Im randomisierten Teil B der Studie erfolgte im Placeboarm keine patientenindividuell optimierte Therapie, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie OPAL-HK als nicht umgesetzt angesehen wird.</p>
S. 9, Tab. 5 S. 20, Tab.7	<p>Zusatznutzen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Patiromer zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stimmt in vielen Punkten der Bewertung des IQWiG zu, kommt allerdings in der Gesamtschau zu einer anderen Einschätzung des Zusatznutzens.</p> <p>Auch wenn die im Dossier vorgelegten Studien nach formalen Kriterien zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet erscheinen, so können die erhobenen Daten dennoch den Nutzen und den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Patiromer darstellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Li, L., et al., Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016. 21(5): p. 456-65.
2. Zann, V., et al., *Palatability and physical properties of potassium-binding resin rDX7675: comparison with sodium polystyrene sulfonate*. *Drug Design, Development and Therapy*, 2017. 11: p. 2663-2673.
3. Watson, M.A., et al., *Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study*. *Am J Kidney Dis*, 2012. 60(3): p. 409-16.
4. Weir, M.R., et al., Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*, 2015. 372(3): p. 211-21
5. Bakris, G.L., et al., *Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2015. 314(2): p. 151-61.
6. Hoppe, L.K., et al., Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018.
7. Kovesdy, C., P., et al., Potassium homeostasis in health and disease: A scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2017.
8. Collins, A.J., et al., Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol*, 2017. 46(3): p. 213-221.
9. Hayes, J., et al., Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract*, 2012. 120(1): p. c8-16.
10. Luo, J., et al., Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. 11(1): p. 90-100.
11. Palmer, B.F., Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin Nephrol*, 2011. 31(6): p. 542-52.
12. Beccari, M.V. and C.J. Meaney, *Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review*. *Core Evid*, 2017. 12: p. 11-24.
13. Rossignol, P., et al., Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail*, 2014. 7(1): p. 51-8.
14. Brenner BM et al, *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9

5.2 Stellungnahme Dr. Jens Placke

Datum	13.07.2018
Stellungnahme zu	PATIROMER
Stellungnahme von	<i>Dr. Jens Placke</i>

Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Patisomer gemäß § 35a SGBV durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) A18-21 zu Patisomer. Die Nutzenbewertung wurde am 02.07.2018 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Jens Placke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Patiomer zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>	
<p>Die Unterscheidung der potenziell lebensbedrohlichen akuten und chronischen bzw. chronisch wiederkehrenden HK zieht ein unterschiedliches therapeutisches Konzept zum Erreichen eines normalen Serumkaliumspiegels nach sich. Dabei bleibt festzustellen, dass die Möglichkeiten einer langfristigen Stabilisierung des Kaliumwertes vor allem in der ambulanten Betreuung (in der sich die meisten von chronischer HK betroffenen Patienten befinden) deutlich eingeschränkt sind und die zweckmäßige Vergleichstherapie nur begrenzt einsetzbar ist. Dies wurde im Dossier des pU bereits deutlich gemacht (Einschränkung der Anwendbarkeit diätetischer Maßnahmen wie zum Beispiel eine fehlende Adhärenz).</p>	
<p>In der Betreuung chronisch erkrankter Patienten – insbesondere in der Gruppe schwer herzschwacher Patienten im Stadium NYHA III - die in einem komplexen therapeutischen Ansatz betreut werden müssen, ist das Auftreten einer Hyperkaliämie häufig die Ursache für eine Dosisreduktion der RAASi. Das ist mit einer Verschlechterung der optimalen medikamentösen Therapie verbunden. Daher besteht ein deutlicher Bedarf an zusätzlichen therapeutischen Optionen für bestimmte Patientengruppen, insbesondere im Bereich der Herzinsuffizienz.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jens Placke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Patiomer zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>	
<p>Die Datenlage ist limitiert. Trotzdem zeigt sich ein deutlicher Hinweis für den Nutzen bei Patienten mit Einschränkungen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie – insbesondere bei erforderlicher RAASi-Verordnung im Rahmen der optimalen Therapie herzinsuffizienter Menschen um die belegten Effekte auf Mortalität und Morbidität zu nutzen. Dieser Nutzen kann derzeit noch nicht quantifiziert werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Jens Placke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3, Tab. 2 (b)	<p>Anmerkung: Das IQWiG stellt in Ihrer Stellungnahme voraus, dass <i>„die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung“</i>. Eine kausale Verbindung von „potenziell lebensbedrohend“ und „daher notfallmäßig zu behandeln“ kann im Grundsatz nicht so hergestellt werden. Eine Hyperkaliämie steigert grundsätzlich das Risiko diverser letaler Komplikationen (1, 2, 3). Da Rezidivrisiko ist ebenfalls erhöht (4, 5, 6). Damit sind im Verlauf die therapeutischen Möglichkeiten häufig eingeschränkt. Mit dem chronischen Verlauf der Grunderkrankung (Nieren- und/oder Herzinsuffizienz) besteht das Risiko einer dauerhaften Störung des Kaliumhaushalts, insbesondere mit einer dauerhaften Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels. Somit ist aus therapeutischer Sicht die langfristige Sicherung eines normalen Serumkaliums als wichtige Grundlage zur Sicherung der übrigen Therapie notwendig. Die Gabe eines Kationenaustauschers kann diese Forderung erfüllen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auch bei chronischen/chronisch-wiederkehrenden Hyperkaliämien handelt es sich um potenziell lebensbedrohlich Zustände.</p>	<p>Gemäß Fachinformation sollte Patiromer keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie ersetzen. Es wird daher vorausgesetzt, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer akut lebensbedrohenden und somit notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere medikamentöse und therapeutische Maßnahmen zur Verfügung.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jens Placke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3, Tab. 2 7, 13ff	<p>Anmerkung: Das IQWiG bestätigt in der Nutzenbewertung für Patiromer die vom G-BA beschriebene zweckmäßige Vergleichstherapie, welche die Standardtherapie zur Behandlung einer Hyperkaliämie in der diskutierten Indikation darstellt. Die beschriebene zweckmäßige Vergleichstherapie ist <i>„die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere eine Anpassung der medikamentösen Therapie (sowie gegebenenfalls eine Ernährungsumstellung).“</i></p> <p>Eine kaliumarme Diät ist nicht ausreichend: mangelnde Compliance, fehlende Umsetzbarkeit und folgende Einschränkung von Lebensqualität sind diesbezüglich die wichtigsten Faktoren. Zudem steht mitunter eine kaliumarme Diät den diätetischen Empfehlungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz entgegen (7, 8).</p> <p>Die dauerhafte Gabe von Schleifendiuretika setzt nicht nur die Funktionsfähigkeit der Nieren voraus – gerade in der Patientenklientel NYHA-III-Gruppe ist mit einer Einschränkung der Nierenfunktion zu rechnen, die durch übermäßige Steigerung der Diuretika verschlechtert werden kann (Verminderung der renalen Perfusion durch Volumenminderung).</p> <p>Die Leitlinien empfehlen die Gabe von Austauschharzen ohne Angabe zur Dauer der Therapie. Die Gabe von SPS (Natrium-Polystyren-Sulfonat) und CPS (Kalzium-Polystyren-Sulfonat) ist nicht unproblematisch: Langzeitbehandlung (9), tägliche Kalium-</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jens Placke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontrollen, kein Einsatz bei Kaliumspiegeln unter 5 mmol/l und die Gefahr schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen, Kolonnekrosen „Resonium Ileus“ und Fremdkörpergranulome (10, 11) sind deutlich begrenzende Faktoren. Bei der Anwendung von SPS/CPS sollten außerdem Vorsichtsmaßnahmen bezüglich Natriumbelastung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Hinblick auf Hypertonie oder Ödeme getroffen werden (12). Da SPS/CPS nicht in allen Patientengruppen kontrollierbar für die Dauerbehandlung geeignet sind, erscheint es angebracht mit Patiomer einen schützenden gleichmäßigen Serum-Kalium Spiegel zu erzielen.</p> <p>Die Anpassung von kaliumsparenden Arzneimitteln (Abbruch, Dosisreduktion) bringt die Pharmakotherapie der meist multimorbiden Patienten häufig aus dem Gleichgewicht. Dadurch können die Patienten z.B. die kardio- und nephroprotektiven Effekte einer RAASi Therapie verlieren (8, 13, 14).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist im Grundsatz eingeschränkt, da die Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entweder nicht oder nur begrenzt möglich ist oder mit einer Verschlechterung der Einstellung chronischer Grundleiden verbunden ist.</p>	

Quellenverzeichnis

1. Hoppe, L.K., et al., Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018.
2. Colombo, M.G., et al., Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2018: p. 2047487318759694.
3. Aldahl, M., et al., Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *European Heart Journal*, 2017.
4. Rafique, Z., Expert Panel Recommendations for the Identification and Management of Hyperkalemia and Role of Patiromer in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure *JMCP*, 2017.
5. Fitch, K., et al., The Clinical and Economic Burden of Hyperkalemia on Medicare and Commercial Payers. *American Health & Drug Benefits*, 2017. 10(4).
6. Dunn, J.D., et al., The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care*, 2015. 21(15 Suppl): p. s307-15.
7. Cupisti, A., et al., Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function. *Nutrients*, 2018. 10(3).
8. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2016. 18(8): p. 891-975.
9. Beccari, M.V. and C.J. Meaney, Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. *Core Evid*, 2017. 12: p. 11-24.
10. Piron, L., J. Ramos, and P. Taourel, Colonic perforation associated with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use. *Diagn Interv Imaging*, 2018.
11. Watson, M.A., et al., Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*, 2012. 60(3): p. 409-16.
12. Watson, M., K.C. Abbott, and C.M. Yuan, Damned if you do, damned if you don't: potassium binding resins in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(10): p. 1723-6.
13. Pitt, B. and P. Rossignol, Mineralocorticoid Receptor Antagonists in High-Risk Heart Failure Patients With Diabetes Mellitus and/or Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*, 2017. 6(12).
14. Epstein, M., Evaluation of the Treatment Gap Between Clinical Guidelines and the Utilization of Renin-AngiotensinAldosterone System Inhibitors. *Am J Manag Care*, 2015.

5.3 Stellungnahme Prof. Dr. med. Michael Böhm

Datum	17.07.2018
Stellungnahme zu	Patiromer
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Michael Böhm</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Böhm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zur Dossierbewertung des IQWiG vom 27.06.2018</p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Patiomer zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Der Unterzeichner der vorliegenden Stellungnahme kommt in einigen Punkten der Bewertung des IQWiG zu einer anderen Einschätzung des Zusatznutzens. Dies wird nachfolgend dargelegt.</p> <p>Einleitung</p> <p>Die Herzinsuffizienz (HI) stellte in Deutschland im Jahr 2016 im Krankenhaus nach ICD.10-Kodierung für 455 680 Patientinnen und Patienten die Hauptdiagnose dar und war in 2015 bei weiblichen Patienten die 2. häufigste Todesursache, gefolgt von weiteren kardiovaskulären Erkrankungen.¹ Obwohl in den letzten 30 Jahren die Mortalitätsrate bei HI deutlich gesenkt werden konnte, besteht weiterhin und zunehmend die Notwendigkeit, in einer alternden Bevölkerung mit komplexen Ko-Morbiditäten, die Sterblichkeitsrate nach Krankenhauserlassung oder wiederholte Hospitalisierungen zu reduzieren.² Dies ist nur möglich, wenn die entsprechenden Medikationen patientenindividuell entsprechend den Leitlinien angewendet werden können.^{3,4}</p> <p>Hyperkaliämie in der Behandlung der Herzinsuffizienz</p> <p>Bereits in der Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Böhm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) zum DMP Herzinsuffizienz vom 13.11.2017 wurde im Rahmen der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz auf die, auch bei eingeschränkter Nierenfunktion trotz der Gefahr einer Hyperkaliämie notwendige, weil prognostisch günstig, konsequente Auftitration von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems hingewiesen.</p> <p>Im Servicedokument zum DMP Herzinsuffizienz mit sichtbar eingearbeiteten Änderungen für die Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. März 2018 wird, um die nachgewiesene Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion zu erreichen, unter engmaschiger Kontrolle der subjektiven Verträglichkeit, der Vitalparameter und der laborchemischen Befunde, eine vorsichtige Aufdosierung der HI-Medikation empfohlen.</p> <p>Das Erreichend der hierfür notwendigen Therapie und Dosierung soll unter Kontrolle des Serum-Kaliums erfolgen.</p> <p>In der Stellungnahme von DGK und DGPR (Deutsche Gesellschaft f. Prävention u. Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V.) wird allerdings der Einsatz von Styrol-Divinylbenzol-Copolymer zur Therapie einer Hyperkaliämie bei HI-Patienten abgelehnt, da zu Sicherheit und Wirksamkeit bei HI keine Evidenz vorliegt und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht.</p> <p>Durch die Kontrolle des erhöhten Kaliumspiegels, der auch im Rahmen einer progredienten Niereninsuffizienz als Komorbidität der Herzinsuffizienz anzusehen ist, bietet die Anwendung von Patiromer die Möglichkeit, die Prognose und Symptomatik der Erkrankung verbessernden Therapien anwenden zu können. Diese Situation tritt erst dann auf, wenn alle andere Methoden zur Senkung des Serumkaliums bereits ausgeschöpft oder aufgrund der</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Böhm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenindividuellen Symptomatik nicht indiziert sind.</p> <p>Die Daten aus QUALIFY zeigen, dass bei bis zu einem Drittel der Patienten die leitliniengemäße Dosierung einer HI-Medikation aufgrund einer Hyperkaliämie nicht eingesetzt wird.⁵</p> <p>Bei dem Kaliumwert an sich handelt es sich nicht nur um einen Laborparameter, die Entgleisung des Kaliumspiegels kann unmittelbar zu massiven kardiovaskulären Störungen bis hin zu Arrhythmien und Herzstillstand führen.⁶ Dies ist nicht an einen absoluten Grenzwert gebunden und kann sich unabhängig von einer vorhergehenden Symptomatik unmittelbar auswirken.</p> <p>Rossignol et al. konnten in der EMPHASIS-HF bei einem (< 9% Auftreten) Anstieg des Serumkaliums auf >5,5 mmol/l ein erhöhtes Mortalitätsrisiko beobachten.⁷ Diese unmittelbare Korrelation des Serumkaliumspiegels mit der Mortalitätsrate zeigte auch die Auswertung der prospektiven Nachbeobachtung von Patienten nach Hospitalisierung aufgrund einer akuten HI. Allein durch das Absenken des Kaliumspiegels konnte die Mortalitätsrate gegenüber der Patientengruppe, die weiterhin hyperkalämisch war, gesenkt werden. Eine mögliche Implikation dieser Studie kann das therapeutisch Ziel einer Normokaliämie, über die Erhaltung notwendiger Therapien hinaus, sein.⁸</p> <p>Eine Normokaliämie kann bei Patientinnen und Patienten (PAT) mit HI-Medikation durch Anwendung von Patiromer erreicht werden, wie in der Studie OPAL-HK gezeigt wurde. Der Kaliumspiegel konnte bei hyperkalämischen PAT im Schnitt von > 5,6 mmol/l auf < 5,0 mmol/l gesenkt werden und 76% der HI-PAT erreichten eine Normokaliämie. Dies ermöglichte mehr als doppelt so vielen PAT eine leitliniengemäße Therapie.⁹ Dies wurde auch über 52 Wochen in der Studie AMETHYST-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Böhm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DN bestätigt.¹⁰</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die Einschätzung als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ist nachvollziehbar, da die vorliegenden Studien den formalen Anforderungen einer Nutzenbewertung nicht entsprechen.</p> <p>Eine dauerhafte Erhaltung einer Normokaliämie, und damit Therapie einer chronischen Hyperkaliämie, spielt eine wesentliche Rolle für eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz.</p> <p>Die Bestätigung der Leitlinien-Empfehlungen und die große Bedeutung der leitliniengemäßen, patientenindividuellen Therapien und Dosierungen auf die Morbidität und Mortalität dieser therapeutisch kritischen Patientengruppe konnte durch einen aktuellen Review über 30 Jahre bestätigt werden. 11</p> <p>Aktuell gibt es aus kardiologischer Sicht keine ausreichende therapeutische Kontrolle der Hyperkaliämie v.a. bei dieser Patientengruppe.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Böhm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<p>Anmerkung: Aussage IQWiG 2.2 Tabelle 4 zu „Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es existiert neben einer akuten auch eine chronische Hyperkaliämie, die im Unterschied zur akuten Hyperkaliämie einer langfristigen Therapie bedarf.</p>		
	<p>Anmerkung: Aussage IQWiG 2.4 und 2.5 Zusatznutzen „Zusatznutzen nicht belegt“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Abweichend von der Bewertung durch das IQWiG ist Patiomer aber aus therapeutischer Sicht aufgrund der Heterogenität der Indikation und der Multimorbidität der oft älteren Betroffenen ein bedeutender Baustein in der patientenindividuellen Behandlung der Hyperkaliämie und daher, auch aufgrund der zur Substanz und Therapie vorliegenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit, von</p>		

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Böhm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	großem therapeutischen Nutzen.		

Literaturverzeichnis

- 1) <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/20DiagnosenInsgesamt.html>
- 2) Laribi S, Aouba A, Resche-Rigon M, Johansen H, Eb M, Peacock FW, Masip J, Ezekowitz JA, Cohen-Solal A, Jouglu E, Plaisance P, Mebazaa A., Trends in death attributed to myocardial infarction, heart failure and pulmonary embolism in Europe and Canada over the last decade, QJM. 2014 Oct;107(10):813-20. doi: 10.1093/qjmed/hcu083. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24729266
- 3) Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail, 2016. 18(8): p. 891-975.
- 4) DMP-Anforderungen-Richtlinie: Änderung der Anlagen 2 und 5, Ergänzung der Anlage 13 (DMP Herzinsuffizienz) und Anlage 14 (Herzinsuffizienz Dokumentation) Beschlussdatum: 19.04.2018, Inkrafttreten: noch nicht in Kraft, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3299/>
- 5) Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, Tavazzi L; QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. Eur J Heart Fail. 2016 May;18(5):514-22. doi: 10.1002/ejhf.510. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27095461
- 6) Rosano, G.M.C., et al., Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with RAAS-inhibitors - Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2018.
- 7) Patrick Rossignol, MD, PhD; Daniela Dobre, MD, PhD; John J.V. McMurray, MD; Karl Swedberg, MD; Henry Krum, MD; Dirk J. van Veldhuisen, MD; Harry Shi; Michael Messig, PhD; John Vincent, MD, PhD; Nicolas Girerd, MD; George Bakris, MD; Bertram Pitt, MD; Faiez Zannad, MD, PhD, Incidence, Determinants, and Prognostic Significance of Hyperkalemia and Worsening Renal Function in Patients With Heart Failure Receiving the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Eplerenone or Placebo in Addition to Optimal Medical Therapy - Results From the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), Circ Heart Fail, January 2014
- 8) Nunez, J., et al., Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. Circulation, 2017
- 9) Pitt, B., et al., Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. Eur J Heart Fail, 2015. 17(10): p. 1057-65.
- 10) Bakris, G.L., et al., Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA, 2015. 314(2): p. 151-61.
- 11) Komajda, M., et al., Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. Eur J Heart Fail, 2018.

5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	18.07.2018
Stellungnahme zu	Patiromer / Veltassa
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juli 2018 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Patiromer (Veltassa®) von viforpharma GmbH (im Folgenden pU) veröffentlicht. Es handelt sich dabei um die Erstbewertung.</p> <p>Patiromer ist indiziert zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. Die Zulassung der EMA erfolgte am 19.07.2017.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik fest.</p> <p>Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind nach Vorgabe des G-BA Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.</p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Patiromer zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, da die im Dossier vorgelegte Placebo-kontrollierte Studie OPAL-HK nicht geeignet ist, um einen Zusatznutzen von Patiromer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da der Vergleichsarm der Studie nicht der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Darüber hinaus ist die Studiendauer des randomisierten Studienteils von 8 Wochen deutlich zu kurz.</p> <p>Eine weitergehende Auseinandersetzung mit der vom pU vorgelegten Evidenz erfolgte daher nicht, obwohl nach § 5 Abs. 3 S. 3 AMNutzenv</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde der randomisierte und placebokontrollierte Teil der Studie OPAL-HK mit einer Studiendauer von 8 Wochen eingereicht. Die Studie ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die Patienten des Vergleichsarms nicht im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Therapie behandelt wurden. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Darüber hinaus wird die Studiendauer von 8 Wochen des randomisierten Teils der Studie in der zu bewertenden chronischen Therapiesituation als zu kurz angesehen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung ist damit ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die erstmalige Bewertung grundsätzlich auf Grundlage der Zulassungsstudien erfolgen soll.</p> <p><u>Position des Wirkstoffs in der Therapie</u></p> <p>Hyperkaliämie tritt häufig auf bei einer Schädigung der Nieren, wodurch die Ausscheidung von Kalium aus dem Körper herabgesetzt ist. Eine chronische Niereninsuffizienz wie auch eine chronische Herzinsuffizienz können zu einer chronisch beeinträchtigten renalen Ausscheidung führen mit dauerhaft erhöhten Kaliumspiegeln, die jedoch in ihrer Höhe schwanken können.</p> <p>Zusätzlich kann die renale Ausscheidung durch die Einnahme von Medikamenten beeinträchtigt werden, hier sind vor allem Medikamente betroffen, die auf das Renin Angiotensin System einwirken, sogenannte RAAS-Hemmer. RAAS-Hemmer wiederum stellen die Standardtherapie dar für die Behandlung von Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz, wodurch diese Patienten gerade in der Langzeitbehandlung eine besondere Herausforderung darstellen.</p> <p>Ein erhöhter Kaliumspiegel ist potentiell lebensbedrohlich und daher zwingend behandlungsbedürftig.</p> <p>Für die medikamentöse Behandlung der Hyperkaliämie stehen entsprechend der Zulassung die Kationenaustauscherharze SPS/CPS zur Verfügung. Diese sind zwar seit Jahrzehnten etabliert, die Behandlung ist jedoch mit zusätzlichen Nebenwirkungen wie Nekrosen im Darmbereich verbunden. Diese erschweren vor allem die Langzeitbehandlung.</p> <p>Die vom pU im Dossier vorgelegten Studien mit Patiromer zeigen dagegen auch in der Langzeitbehandlung ein günstiges Nebenwirkungsprofil, ohne das Risiko von Darmnekrosen.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Datum	19.07.2018
Stellungnahme zu	Patiromer / Veltassa
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser / Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer (für die *DGfM*)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. <u>Zu IQWiG-Bewertung Indikation – Hintergrundinformationen zum Anwendungsgebiet von Patiomer</u></p> <p>Hyperkaliämie ist eine Elektrolytstörung mit erhöhter Kaliumkonzentration im extrazellulären Raum. Sie kann zur kritischen Funktionsstörung von Muskelzellen führen und ist ein potentiell lebensbedrohlicher Zustand. Die klinische Symptomatik reicht von Herzrhythmusstörungen über muskuläre Schwäche und Lähmung bis hin zu vital bedrohlichen Komplikationen (Asystolie, Kammerflimmern) mit plötzlichem Herztod. Notfallbehandlungen und Hospitalisierungen sind oft Folge von Hyperkaliämien. Der (gezielt oder zufällig erhobene) Befund „Hyperkaliämie“ ist deshalb stets kontroll-, abklärungs- und ggf. therapiebedürftig (1).</p> <p>Ursachen einer Hyperkaliämie sind übermäßige Kaliumzufuhr (selten), gestörte Kaliumverteilung mit Freisetzung von Kalium aus den Zellen (selten) und gestörte Kaliumbilanz infolge einer verminderten Kaliumausscheidung durch die Nieren (sehr häufig) (2). Bei nierengesunden Menschen wird die Serum-Kaliumkonzentration in engen Grenzen zwischen 3,5 mmol/l und 4,9 mmol/l gehalten. Bei reduzierter Fähigkeit der Niere(n) zur Kaliumausscheidung kann eine ausgeglichene</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser / Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer (für die *DGfN*)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kaliumbilanz des Organismus nicht mehr aufrecht erhalten werden und es kommt zur Erhöhung des Serumkaliumwertes und infolge zur chronischen bzw. chronisch rezidivierenden Hyperkaliämie (3).</p> <p>Diese Form der Hyperkaliämie tritt auf</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als primär organogenetische Hyperkaliämie insbesondere bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min, CKD Stadium 4 und 5) (4). - Als medikamentös bedingte (im weitesten Sinne iatrogene) Hyperkaliämie in früheren Stadien der Niereninsuffizienz bei gleichzeitiger Verabreichung von Medikamenten, die die Fähigkeit der Niere(n) zur Kaliumausscheidung vermindern (5). <p>Auch bei Patienten mit chronischen bzw. chronisch-wiederkehrenden Hyperkaliämien können potenziell lebensbedrohliche Situationen eintreten.</p>	
<p><u>2. Zu IQWiG-Bewertung zweckmäßige Vergleichstherapie – Anmerkungen zur verfügbaren Vergleichstherapie zu Patiromer</u></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In jedem Fall ist eine adäquate und langfristige Behandlung der Hyperkaliämie durch Verbesserung der Kaliumbilanz (d. h. verminderte Kaliumbelastung des Körpers) erforderlich. Folgende Therapiemöglichkeiten stehen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschränkung der Kaliumzufuhr durch Diät (6). Die Empfehlung einer kaliumreduzierten Diät (speziell Meidung von Nahrungsmitteln mit hohem Kaliumgehalt) ist bei niereninsuffizienten Patienten mit chronischer Hyperkaliämie obligat. Durch Diät kann die tägliche Kaliumzufuhr mit der Nahrung von 4000 mg (durchschnittliche Kaliumzufuhr eines Mitteleuropäers) auf 2000 – 2500 mg gesenkt werden. Es sei angemerkt, dass strikte Kaliumreduktion in der Nahrung eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bedeuten und Fehlernährung zur Folge haben kann. - Gabe von Schleifendiuretika zur Steigerung der renalen Kaliumausscheidung. Schleifendiuretika sind aufgrund ihrer kaliuretischen Wirkung insbesondere bei Vorliegen einer Hypervolämie und/oder Ödemen angezeigt (7, 8). - Umstellung der Medikation, insbesondere Reduktion oder Absetzen von Medikamenten, die die Kaliumausscheidung der 	<p>Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik zweckmäßig ist. Eine patientenindividuelle Therapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie. In der vorliegenden Therapiesituation ist dies die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung und die Behandlung der Hyperkaliämie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss somit im Vergleichsarm einer Studie eine patientenindividuelle Anpassung der Standardtherapie gewährleistet sein. Diese umfasst Maßnahmen wie eine Ernährungsumstellung, eine Dosisanpassung und/oder ein Wechsel der bestehenden Begleitmedikation sowie ggf. die direkte Behandlung der Hyperkaliämie mit Polystyrolsulfonaten.</p> <p>Elemente der patientenindividuellen Therapie kommen auch für Patienten infrage, die mit Patiromer behandelt werden.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser / Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer (für die *DGfM*)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Niere(n) beeinträchtigen. In jedem Fall ist bei niereninsuffizienten Patienten mit Hyperkaliämie die bestehende Medikation zu überprüfen und ggf. zu modifizieren (9). Kaliumsparende Diuretika (Triamteren, Amilorid) und Aldosteron-Antagonisten sind nach deutscher Fachinformation bei Hyperkaliämie kontraindiziert; die Gabe anderer Medikamente (NSAR, Trimethoprim, Pentamidin, i.v. Penicillin G, β-Blocker, Digitalis-Präparate, Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin), ACE-Inhibitoren, Angiotensin-2-Rezeptor-Antagonisten) ist kritisch und interdisziplinär zu prüfen. Das Absetzen von nicht-steroidalen Antirheumatika wird vielfach empfohlen. Die Reduktion oder ein Absetzen anderer Medikamente, z.B. Calcineurin-Inhibitoren, kann schwerwiegende Komplikationen zur Folge haben. In vergleichbarer Weise ist die Reduktion bzw. das Absetzen von RAAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer, AT-2-R-Antagonisten) nur nach sorgfältiger Abwägung denkbar, da diese Medikamente organprotektiv und morbiditätsreduzierend sind. Internationale Therapieleitlinien (KDIGO) empfehlen bei Niereninsuffizienz eine Behandlung mit RAAS-Inhibitoren.</p> <ul style="list-style-type: none">- Therapie mit Ionenaustauscherharzen: Natrium-Polystyrolsulfone	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser / Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer (für die *DGfM*)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(SPS), Calcium-Polystyrolsulfonat (CPS). SPS und CPS sind zur Therapie der Hyperkaliämie wirksam und zugelassen (10). Bei Behandlung mit SPS und CPS sind nach Fachinformation häufige Kontrollen der Elektrolyte Natrium und Kalium im Serum und entsprechend häufige ärztliche Entscheidungen zur Therapie erforderlich. Die Langzeitbehandlung im ambulanten Bereich ist dadurch aufwändig und belastend (11). Robuste Daten zur Wirksamkeit und insbesondere zur Sicherheit der längerfristigen Therapie mit SPS und CPS liegen nicht vor. Bei Hypervolämie, stenosierenden Darmerkrankungen und eingeschränkter Darmmotilität sind SPS und CPS kontraindiziert. Es gibt eine Vielzahl von Einzelfallberichten (Kasuistiken) über Darmschädigung, Darmwandnekrosen und -perforationen; aus diesem Grund wird zu besonderer Vorsicht geraten (12). Eine ambulante Therapie mit SPS/CPS ist im Rahmen einer gut kontrollierten Behandlung wie der regelmäßigen Zentrumsdialyse darstellbar; bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz bestehen aufgrund der beschriebenen Komplikationen Bedenken gegen eine Langzeittherapie der Hyperkaliämie mit SPS/CPS.</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser / Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer (für die *DGfN*)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Beginn der regelmäßigen Nierenersatztherapie. Durch regelmäßige Dialyse (d.h. 3 x pro Woche) kann eine ausgeglichene Kaliumbilanz und eine gute Kontrolle der Hyperkaliämie sichergestellt werden (13). Allerdings ist die regelmäßige Dialysebehandlung für die Patienten mit erheblichen sozialen Einschränkungen und Zeitbelastung verbunden und wird dementsprechend als Einschränkung der Lebensqualität wahrgenommen.</p> <p>Damit bestehen in Gesamtschau der verfügbaren Therapie-Möglichkeiten im Speziellen bei einer chronischen bzw. chronisch-wiederkehrenden Hyperkaliämie diverse Limitierungen.</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser / Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer (für die *DGfN*)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. <u>Zu IQWiG-Bewertung zweckmäßige Vergleichstherapie - Bedarf an zusätzlichen Therapie-Optionen</u></p> <p>In der Zusammenschau der begrenzten Therapiemöglichkeiten einer chronischen Hyperkaliämie wird deutlich, dass ein dringender Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen besteht. Eine zuverlässige und sichere HyperkaliämieTherapie, die im ambulanten Bereich ohne Risiken und ohne Einschränkung der Lebensqualität praktikabel ist, bedeutet für Patienten eine wichtige Perspektive. Durch eine dergestalt optimierte Behandlung der Hyperkaliämie können belastende Restriktionen (strikte Diät), medikamentöse Unterversorgung (nicht leitliniengerechte Therapie aus nephrologischer Sicht) und individuell nicht abschätzbare Risiken (Darmschädigung durch SPS/CPS) vermieden werden. Der Bedarf nach besseren Behandlungsalternativen für Patienten mit chronischer Hyperkaliämie wurde auch in der wissenschaftlichen Diskussion wiederholt formuliert, weshalb innovative Wirkstoffe und Medikamente zur Verbesserung der Kaliumbilanz und zur Therapie von Hyperkaliämien entwickelt wurden.</p> <p>Die neuen Kaliumbinder würden die Möglichkeit zur Nutzung der vorhandenen leitliniengestützten medikamentösen Therapie</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser / Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer (für die DGfM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erweitern.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer / Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	<p>1. <u>Zu IQWiG-Bewertung vorgelegte Evidenz - Nutzen und Zusatznutzen Patiromer</u></p> <p>Am weitesten fortgeschritten ist die Entwicklung von Patiromer. Patiromer ist ein nicht resorbierbares Kationenaustauschpolymer, das einen Calciumsorbitolkomplex als Gegenion enthält. Patiromer erhöht die fäkale Kaliumausscheidung durch die Bindung von Kalium im Lumen des Gastrointestinaltrakts. Die Kaliumbindung lässt die Konzentration des freien Kaliums im Gastrointestinallumen absinken und führt so zur Verringerung der intestinalen Kaliumresorption und infolge dessen zur Verminderung des</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer / Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Serumkaliumspiegels. Das Medikament wird oral eingenommen und liegt als Pulver zur Herstellung einer Suspension vor. Die sphärischen Partikel in der Suspension haben einen Durchmesser von 40 – 100 µm und werden bei der Darmpassage nicht resorbiert.</p> <p>Die klinische Entwicklung von Patiromer als Medikament zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen umfasst eine Phase-2-Studie mit 52-wöchiger Behandlungsdauer (AMETHYST) und eine Phase-3-Studie mit insgesamt 12-wöchiger Behandlungsdauer (OPAL).</p> <p>Die Studie AMETHYST wurde als multizentrische offene Dosisfindungsstudie bei hyperkaliämischen Patienten mit Niereninsuffizienz im CKD Stadium 3 und 4 (eGFR 15-60 ml/min), Typ-2-Diabetes und Begleitmedikation mit RAAS-Inhibitoren durchgeführt (14). Primärer Endpunkt war die Veränderung des Serum-Kaliumwertes unter Patiromer-Medikation. Es konnte gezeigt werden, dass Patiromer in mittleren Tagesdosen von 12.8</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer / Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und 21.4 g zu einer signifikanten Senkung des Serumkaliumwertes führt. Die Medikamentenwirkung konnte frühzeitig (ab Tag 3 der Behandlung) nachgewiesen werden; unter Fortführung der Patiromer-Medikation konnte der Serum-Kaliumwert über die gesamte Behandlungszeit bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (98%) im angestrebten Normbereich gehalten werden. Das Medikament erwies sich als sicher und gut verträglich. Auf der Basis dieser Resultate (einer Protokoll-definierten Interim-Analyse) wurde das Design der Phase-3-Studie entwickelt.</p> <p>Die Studie OPAL wurde als zweiteilige, verblindete, multizentrische Studie bei hyperkaliämischen Patienten mit Niereninsuffizienz im CKD Stadium 3 (eGFR 30-60 ml/min) und gleichzeitiger Therapie mit RAAS-Inhibitoren durchgeführt (15). Die Dauer der randomisierten verblindeten Studienphase (Beibehaltung vs. Absetzen der Patiromer-Behandlung) wurde auf der Basis der AMETHYST-Ergebnisse in Absprache mit den US-Behörden auf 8</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer / Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wochen festgesetzt. Die Studie zeigte eine rasche und signifikante Senkung der Serum-Kaliumwerte unter Patiromer. In der zweiten Studienphase wurden Patienten nach Randomisierung mit Patiromer oder mit Placebo weiterbehandelt. Unter Patiromer bestand der normokaliämische Zustand fort, so dass auch die Therapie mit RAAS-Inhibitoren fortgesetzt werden konnte. Nach Absetzen von Patiromer kam es bei der Mehrzahl der Patienten zum Wiederauftreten der Hyperkaliämie, was eine Reduktion oder eine Beendigung der Therapie mit RAAS-Inhibitoren erforderte. Auch in dieser Studie erwies sich Patiromer als sicher und gut verträglich.</p> <p>Die Zusammenschau der Studien AMETHYST und OPAL zeigt, dass es unter Therapie mit Patiromer zur dauerhaften und sicheren Senkung von vorbestehend erhöhten Kaliumwerten in den angestrebten Normbereich kommt. Die Patiromer-Therapie ist unter ambulanten Bedingungen gut durchführbar und gut verträglich. Eine</p>	

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Joachim Hoyer / Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinien-konforme Therapie mit RAAS-Inhibitoren kann unter Behandlung mit Patiomer fortgesetzt werden. Durch die Verfügbarkeit von Patiomer zeigen sich erstmals neue und verbesserte Optionen zur Langzeitbehandlung von Patienten mit chronischer Hyperkaliämie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Zusammengefasst würde dies nach unserer Analyse für die Bewertung im Sinne eines nicht quantifizierbaren Nutzens sprechen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Luo, J., et al., *Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(1): p. 90-100.
2. Jain, N., et al., *Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease*. Am J Cardiol, 2012. **109**(10): p. 1510-3.
3. Palmer, B.F. and D.J. Clegg, *Diagnosis and treatment of hyperkalemia*. Cleve Clin J Med, 2017. **84**(12): p. 934-942.
4. DuBose, T., D., *Regulation of Potassium Homeostasis in CKD*. Advances in Chronic Kidney Disease, 2017. **24**(5): p. 305-314.
5. Tamargo, J., R. Caballero, and E. Delpon, *New Therapeutic Approaches for the Treatment of Hyperkalemia in Patients Treated with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors*. Cardiovasc Drugs Ther, 2018.
6. Cupisti, A., et al., *Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function*. Nutrients, 2018. **10**(3).
7. Palaka, E., et al., *Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: A systematic literature review*. Int J Clin Pract, 2018.
8. Palmer, B.F., *Metabolic complications associated with use of diuretics*. Semin Nephrol, 2011. **31**(6): p. 542-52.
9. Palmer, B.F., *Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system*. N Engl J Med, 2004. **351**(6): p. 585-92.
10. Watson, M., K.C. Abbott, and C.M. Yuan, *Damned if you do, damned if you don't: potassium binding resins in hyperkalemia*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(10): p. 1723-6.
11. Beccari, M.V. and C.J. Meaney, *Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review*. Core Evid, 2017. **12**: p. 11-24.
12. Piron, L., J. Ramos, and P. Taourel, *Colonic perforation associated with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use*. Diagn Interv Imaging, 2018.
13. Nesrallah, Gihad E., et al., *Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis*. Canadian Medical Association Journal , 2014. **186**(2): p. 112-117.
14. Bakris, G.L., et al., *Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2015. **314**(2): p. 151-61.
15. Pitt, B., et al., *Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors*. Eur J Heart Fail, 2015. **17**(10): p. 1057-65.

**5.6 Stellungnahme Prof. Remppis, Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen,
Dr. Helms, Peri Cor AG Kardiologie Reserch GmbH, Hamburg**

Datum	23. Juli 2018
Stellungnahme zu	Patiomer / Veltassa®
Stellungnahme von	Prof. Dr. B. Andrew Remppis, Chefarzt Kardiologie HERZ- UND GEFÄSSZENTRUM BAD BEVENSEN Dr. Thomas M. Helms, Direktor a. PERI COR ARBEITSGRUPPE KARDIOLOGIE RESEARCH GMBH / ASS. UCSF, HAMBURG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Thomas Helms und Prof. B. Andrew Remppis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Patiomer gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde am 02.07.2018 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht. Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung von Patiomer zusammenfassend zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass die eingereichte Studie OPAL-HK nicht geeignet sei, um einen Zusatznutzen von Patiomer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Der Vergleichsarm der Studie entspreche nicht der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus sei die Studiendauer des randomisierten Studienteils von 8 Wochen deutlich zu kurz. Für Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie lägen somit keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiomer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Wir nehmen die Nutzenbewertung mit dem Fokus auf formale Aspekte zum Anlass, aus der Versorgungsperspektive auf die Relevanz und Vorteile des Wirkstoffes Patiomer hinzuweisen. Wir schließen uns der Bewertung des IQWiG auf Basis unserer Erfahrungen ausdrücklich nicht an.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wurde der randomisierte und placebokontrollierte Teil der Studie OPAL-HK mit einer Studiendauer von 8 Wochen eingereicht. Die Studie ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Patiomer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die Patienten des Vergleichsarms nicht im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Therapie behandelt wurden. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Darüber hinaus wird die Studiendauer von 8 Wochen des randomisierten</p>

Stellungnehmer: Dr. Thomas Helms und Prof. B. Andrew Remppis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teils der Studie in der zu bewertenden chronischen Therapiesituation als zu kurz angesehen. In der Gesamtbetrachtung ist damit ein Zusatznutzen nicht belegt.
Die Stellungnahme adressiert die folgenden Aspekte der Nutzenbewertung: 1) Relevanz der Hyperkaliämie 2) Fehlende Therapieoptionen 3) Bewertung des Zusatznutzens aus Versorgungsperspektive	
1) Relevanz der Hyperkaliämie Mehr als 60.000 Menschen haben einen deutlich erhöhten Kaliumgehalt im Blut, eine sogenannte Hyperkaliämie. Die Stoffwechselerkrankung entsteht durch eine übermäßige Kaliumaufnahme, Kaliumumverteilungsstörungen oder eine verminderte renale Kaliumausscheidung. In den meisten Fällen entsteht eine Hyperkaliämie als Begleiterkrankung einer chronischen Nierenschwäche oder einer chronischen Herzinsuffizienz. Die Prävalenz der chronischen Hyperkaliämie reicht bis zu 50 % bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Diese Grunderkrankungen alleine sind schon eine hohe Belastung für die Patienten. Eine zusätzliche Hyperkaliämie erhöht allerdings noch stärker das Risiko, das Leiden und verringert die Lebensqualität erheblich. Patienten sind häufig gefährdet einen plötzlichen Herztod zu erleiden, Arrhythmien zu bekommen und haben vermehrt Krankenhausaufenthalte. Insgesamt haben Patienten mit Hyperkaliämie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.	
2) Fehlende Therapieoptionen Bei der Behandlung der Hyperkaliämie muss zwischen: a) akut und	

Stellungnehmer: Dr. Thomas Helms und Prof. B. Andrew Remppis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chronisch und b) chronisch-wiederkehrender Hyperkaliämie unterschieden werden. Beide Verläufe sind lebensbedrohlich, erfordern aber unterschiedliche Therapieansätze. Die bisherigen Möglichkeiten, eine Hyperkaliämie langfristig zu kontrollieren, sind allerdings alle mit Einschränkungen zu bewerten. Ernährungsumstellungen für eine kaliumarme Diät haben den Nachteil, dass eine gesunde Ernährung gefährdet ist, was wiederum den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität beeinflussen kann. Diuretika sind stark von der Nierenfunktion abhängig. Sie können eine Volumenreduktion verursachen und tragen zu einem erhöhten Risiko weiterer Komorbiditäten (Diabetes, Gicht, etc.) bei.</p> <p>Anpassung kaliumsparender Arzneimittel. Die Anpassung kaliumsparender Arzneimittel (Abbruch, Dosisreduktion) gefährden, dass Patienten z.B. die kardio- und nephroprotektiven Effekte einer RAASi Therapie verlieren. Deswegen sind die Therapieoptionen für akute Hyperkaliämie nur eingeschränkt auf das chronische Hyperkalimär-Management übertragbar.</p> <p>Das seit Juli 2017 zugelassene Patiromer stellt eine neue Therapieoption dar, die Hyperkaliämie dauerhaft gut behandeln zu können. Patiromer bindet Kalium im Magen-Darm-Bereich, wodurch der Körper vermehrt Kalium ausscheidet. Dies senkt den erhöhten Kaliumspiegel signifikant und anhaltend. Gleichzeitig kann eine RAASi Therapie fortgeführt werden und damit die Grunderkrankung problemlos ohne Einschränkungen und leitliniengerecht weiter behandelt werden.</p>	
<p>3) Bewertung des Zusatznutzens aus Versorgungsperspektive</p> <p>Für Hyperkaliämie-Patienten ist es wichtig, dass sie zu Verbesserungen in der Versorgung Zugang haben. In der Praxis erleben wir bei Hyperkaliämie-Patienten ein häufig ähnliches Patientenbild. Sie haben</p>	

Stellungnehmer: Dr. Thomas Helms und Prof. B. Andrew Remppis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>z. B. das gemeinsame Merkmal, das mehrfache Kaliumwerterhöhungen >5,5 mmol/l vorhanden sind. Es gehören ferner kardio-renale Patienten, Patienten mit diabetischer Nephropathie, Herzinsuffizienzpatienten, die sonst nicht Leitlinien gerecht behandelt werden könnten, Patienten mit Diuretikaresistenz und Patienten mit hoher Compliance dazu.</p> <p>Patiomer ermöglicht erstmalig, dass diese Patienten mit einer chronischen Hyperkaliämie bei fortlaufender leitliniengerechter Therapie der Grunderkrankung, erfolgreich behandelt werden können. Diese Patienten profitieren von einer supportiven Behandlung, da sich der Verlauf der Grunderkrankung verbessert. Für die betroffenen Patienten bedeutet dies eine enorme Steigerung ihrer Lebensqualität.</p> <p>Aus kardiologischer Sicht ist Patiomer daher effektiv zur Senkung des Serumkaliums bei Patienten mit Herzinsuffizienz und ermöglicht die Fortsetzung einer RAASi Therapie in evidenzbasierten Dosierungen.</p> <p>Aus kardiologischer Sicht profitieren Patienten mit klarer Indikation für eine RAAS-Blockade, bei denen die Gabe bzw. Ausdosierung der RAASi wegen zu hoher Kaliumwerte nicht möglich ist (Herzinsuffizienz, Proteinurie, therapieresistente Hypertonie), darunter vor allem Diabetiker (hyporeninämischer Hypoaldosteronismus) [1].</p> <p>Entsprechend sehen internationale Leitlinien Potenziale in den neuen Therapien: Die aktuellen ESC HF Leitlinien aus dem Jahr 2016 äußern sich zu Kaliumbindern wie folgt: „Zwei neue Kaliumbinder (Patiomer und Natrium-Zirkonium-Zyklosilikat) werden derzeit für eine Zulassung in Betracht gezogen. Erste bei Patienten mit HI ermittelte Ergebnisse stehen zur Verfügung und bestätigen die Wirksamkeit dieser Therapien bei der Reduzierung des Serumkaliumspiegels und bei der Verhinderung von rezidivierender Hyperkaliämie bei Patienten mit HI</p>	

Stellungnehmer: Dr. Thomas Helms und Prof. B. Andrew Remppis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Herzinsuffizienz) und CKD (chron. Niereninsuffizienz) im Rahmen der Behandlung mit RAAS Inhibitoren.“</p> <p>Aus unserer Sicht gibt es demnach trotz limitierter Datenlage zu Patiromer einen klaren und eindeutigen Hinweis auf den Zusatznutzen.</p> <p>Insbesondere im Vergleich zu den verfügbaren Therapieoptionen sehen wir einen vorhandenen noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Bakris, G.L., et al., Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA, 2015. 314(2): p. 151-61.

5.7 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.07.2018
Stellungnahme zu	Patiomer (Veltassa®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.07.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Patiomer (Veltassa®) der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Patiomer ist zugelassen zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte der G-BA wie folgt:</p> <p><i>„eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.</i></p> <p><i>Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.</i></p> <p><i>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“</i></p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte Placebo-kontrollierte Studie wurde dabei als nicht verwertbar eingestuft.</p>	
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachvollziehbar</p> <p>Es ist generell anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Zulassungsstudie OPAL-HK ausgeschlossen</p> <p>Das IQWiG hat die Studie OPAL-HK als nicht geeignet abgelehnt.</p> <p>Begründet wurde dies maßgeblich damit, dass die Vergleichstherapie der Studie nicht der Festlegung des G-BA entsprechen würde. Nach Ansicht des IQWiG entsprach der Vergleichsarm der Studie nicht der Festlegung „patientenindividuell optimierte Therapie nach Maßgabe des</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie. Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen, sind eine Optimierung der Behandlung der Grund- und</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arztes“, da nur eine unzureichende Optimierung der Behandlung von Grund- und Begleiterkrankungen (insbesondere der Anpassung der medikamentösen Therapie) stattfand.</p> <p>Das IQWiG begründet weiter, dass zwar eine Anpassung der bestehenden RAASi-Therapie als Reaktion auf eine wiederkehrende Hyperkaliämie erlaubt war, jedoch zugelassene Arzneimittel in der Indikation Hyperkaliämie (Polystyrolsulfonate als Kalzium- oder Natriumsalze) in der Studie explizit verboten waren und weitere Begleitmedikationen, wie z. B. Betablocker, soweit möglich, nicht angepasst werden sollten. Insgesamt hätte dies zur Folge, dass die Ergebnisse der Studie keine Aussagekraft über den Zusatznutzen von Patiromer haben würden.</p> <p>Aus Sicht des pU ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie OPAL-HK weitestgehend erfüllt. So wäre die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen (insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie) bereits vor Einschluss in die Studie umgesetzt worden (Blutdruckkontrolle 180-110/110-60 mm HG) und anschließend die Gabe von kaliumsenkenden Diuretika und eine Anpassung der RAASi-Therapie möglich gewesen. Zudem war eine Ernährungsumstellung möglich und Beratungen erfolgten in jedem Termin. Auf die zusätzliche Gabe von Hyperkaliämie-Arzneimitteln im Vergleichsarm, wie z. B. Natriumpolystyrolsulfonat wurde wegen fehlender prospektiver Daten zum Risiko von Darmnekrose in Absprache mit der FDA verzichtet.</p>	<p>Begleiterkrankungen (insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie), sowie gegebenenfalls eine Ernährungsumstellung. Entgegen einer patientenindividuell optimierten Therapie war jedoch in der Studie lediglich eine Änderung der bestehenden RAASi-Therapie als Reaktion auf eine wiederkehrende Hyperkaliämie erlaubt. Weitere Begleitmedikationen, wie z.B. Betablocker, sollten nicht angepasst, sondern nach Möglichkeit konstant gehalten werden. Auch die direkte Behandlung der Hyperkaliämie mit den in dieser Indikation einzig zugelassenen Natrium- und Calciumpolystyrolsulfonaten war nicht erlaubt. Somit erfolgte im randomisierten Teil B der Studie im Placeboarm keine patientenindividuell optimierte Therapie, sodass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie OPAL-HK als nicht umgesetzt angesehen wird.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA sollte unter Berücksichtigung des medizinischen Sachverständes der Fachgesellschaften prüfen, inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend abgebildet wurde und ob die vom Hersteller gesehene weitgehende Umsetzung in der Studie Aussagen zum Zusatznutzen ermöglicht. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass im Planungszeitraum der Studie das Instrument der gemeinsamen frühen Beratungen beim G-BA noch nicht in dem Maße etabliert war, wie zum aktuellen Zeitpunkt (die Studie wurde im Jahre 2013 durchgeführt).	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Datum	23. Juli 2018
Stellungnahme zu	Patiromer (Veltassa®)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) möchte gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin (DGIM) und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), von ihrem Recht Gebrauch machen, sich in das Stellungnahmeverfahren 2018-04-01-D-351 zur Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einzubringen. Die Dossierbewertung wurde am 02.07.2018 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beiderlei Geschlecht.</p> <p>Wir erlauben uns, in unserer Stellungnahme zunächst die Bedeutung von Kaliumhomöostase und Hyperkaliämie im Allgemeinen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) im Besonderen darzustellen, und zu beleuchten, welche Faktoren zu Hyperkaliämie beitragen, da sie aus unserer Sicht für die von uns vertretenen Argumentationslinien von grundsätzlicher Bedeutung sind. Die Stellungnahme nimmt weiter aus unserer Sicht besonders wichtige Aspekte der therapeutischen Kalium-Modulation in den Fokus und gliedert sich in folgende Abschnitte:</p>	
<ol style="list-style-type: none">1) Kaliumhomöostase2) Hyperkaliämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HI)3) Limitationen einer HI-Therapie nach Leitlinien bei Niereninsuffizienz (NI)	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4) Patientenindividuelle Therapieoptionen zur nicht notfallmäßigen Behandlung der chronischen Hyperkaliämie beim Erwachsenen</p> <p>A) Ernährungsanpassung B) Diuretikatherapie C) Anpassung der Therapie mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAASI) bzw. Antagonisten des Mineralocorticoid-Rezeptors (MRA) D) Natrium- und Kalziumpolystyrolsulphonate (SPS, CPS) E) Patiromer (Veltassa®) und Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Lokelma®)</p> <p>5) Nutzenbewertung</p> <p>6) Zielpopulation und Kosten der Therapie mit Patiromer</p> <p>7) Zusammenfassung und Schlussfolgerung</p>	
<p>1) Kaliumhomöostase</p> <p>Etwa 90% des täglich aufgenommenen Kaliums werden renal eliminiert. Renale Mechanismen der Steuerung der Kaliumhomöostase umfassen Filtration, Re-Absorption und Sekretion [1]. Bei Kalium-Mangel wird die Sekretion gehemmt, und Kalium wird reabsorbiert. Die Regulation der komplexen Mechanismen erfolgt über die Aldosteronkonzentration im Serum und die Natrium-Konzentration im distalen Tubulus der Glomerula der Niere. Die Aldosteronkonzentration im Serum wird über das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) und das Serum-Kalium gesteuert. Bei Herzinsuffizienz (HI) steigt infolge eines geringeren renalen Perfusionsdrucks in der Niere die Renin-Sekretion. Angiotensinogen wird über eine sequenzielle enzymatische Wirkung zuerst durch Renin und dann durch das Angiotensin-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Conversionsenzym zu Angiotensin II konvertiert. Angiotensin II stimuliert (wie auch hohe Kalium-Spiegel) die Sekretion von Aldosteron, welches seinerseits die Kaliumexkretion im distalen Tubulus befördert und dadurch das Serum-Kalium absenkt. Vermehrte Kaliumaufnahme führt zu Kaliurese, wobei hier offenbar auch Kaliumrezeptoren im Gastrointestinaltrakt, der Leber und möglicherweise der Hypophyse eine Rolle spielen [2]. Aus dem Gesagten wird deutlich, dass die Regulation der Kaliumhomöostase in komplexer Weise mit jenen Regulationssystemen verschaltet ist, welche im Rahmen der HI derangiert sind und bei der spezifischen HI-Pharmakotherapie zentrale Therapieziele darstellen.</p>	
<p>2) Hyperkaliämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz</p> <p>HI und einige ihrer häufigsten Komorbiditäten wie NI (30-50% aller HI Patienten) und Diabetes mellitus (25-40%), sowie zentrale zur Behandlung der HI eingesetzte Pharmakotherapeutika, nämlich RAAS Inhibitoren (RAASI), Aldosteron hemmende Mineralocorticoid-Rezeptor Antagonisten (MRA) und kaliumsparende Diuretika erhöhen kumulativ das Hyperkaliämierisiko auf unterschiedliche Weise: HI senkt den renalen Perfusionsdruck (s. oben) und soll gemäß Leitlinien [3] mit RAASI und MRA behandelt werden, da es breite Evidenz für günstige Auswirkungen dieser Pharmaka auf Todesfälle, Krankenhausaufnahmen und Lebensqualität der Patienten gibt [3]. Bei Diabetes mellitus führen Insulinmangel und Hyperglykämie dazu, dass Kalium trotzdem nicht in den intrazellulären Raum aufgenommen wird und so aus der Zirkulation eliminiert werden kann. Eine metabolische Azidose, wie sie zusätzlich vorliegen kann, verschiebt im Gegenteil Kalium von intra- nach extrazellulär. Nicht zuletzt bedingt ein höheres Lebensalter, wie es für HI Patienten typisch ist, oft eher verminderte</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Renin- und Aldosteronspiegel und erhöht so die Hyperkaliämieneigung [4]. Ältere Menschen nehmen zudem, aufgrund muskuloskelettaler Probleme, oft nicht-steroidale Antiphlogistika ein, die nephrotoxisch wirken und den Kaliumspiegel ebenfalls erhöhen können und trinken zu wenig. Diese Faktoren begünstigen also insgesamt chronische (also dauerhafte bzw. wiederkehrende) Hyperkaliämie.</p> <p><i>Jede Form der Hyperkaliämie stellt einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand dar.</i> Mit steigenden Kalium-Werten assoziiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Notaufnahmebesuche und Hospitalisierungen [5-7]; - Arrhythmien und Synkopen durch Arrhythmien [8,9]; - Plötzlicher Herztod [10]. <p>Eine Hyperkaliämie limitiert ferner den Einsatz der evidenzbasierten HI-Therapie [3].</p> <p>In der internationalen Fachliteratur wird die Hyperkaliämie üblicherweise in drei Schweregrade unterteilt [11-14]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leichte Hyperkaliämie: 5,0 mmol/l - 5,5 mmol/l; - Mittelschwere Hyperkaliämie: 5,5 mmol/l - 5,9 mmol/l; - Schwere Hyperkaliämie > 6,0 mmol/l. <p>Bei Patienten, die ins Krankenhaus aufgenommen werden, beträgt nach Literaturangaben die Inzidenz einer Hyperkaliämie 1.1 bis 10% ist also relativ häufig [15-17]. NI (77%), Medikamente (63%), und Hyperglykämie (49%) wurden in einer Beobachtungsstudie als wesentliche ursächliche Faktoren identifiziert [18].</p> <p>Das Mortalitätsrisiko ist sowohl bei Hypo- als auch bei Hyperkaliämie v.a. aufgrund tachy- oder bradykarder Herzrhythmusstörungen erhöht.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Es wird zusätzlich durch das Vorliegen von Komorbiditäten (besonders NI und Diabetes mellitus) moduliert und folgt einer U-förmigen Kurve: Das niedrigste Mortalitätsrisiko besteht in einem Bereich der Serum-Kalium-Werte zwischen 4,0 und 5,0 mmol/l, wenn keine Komorbiditäten vorliegen; leiden Patienten gleichzeitig an HI, Diabetes und NI, erhöht sich das Risiko auf das 2- bis 3-fache (Abbildung 1) [19].

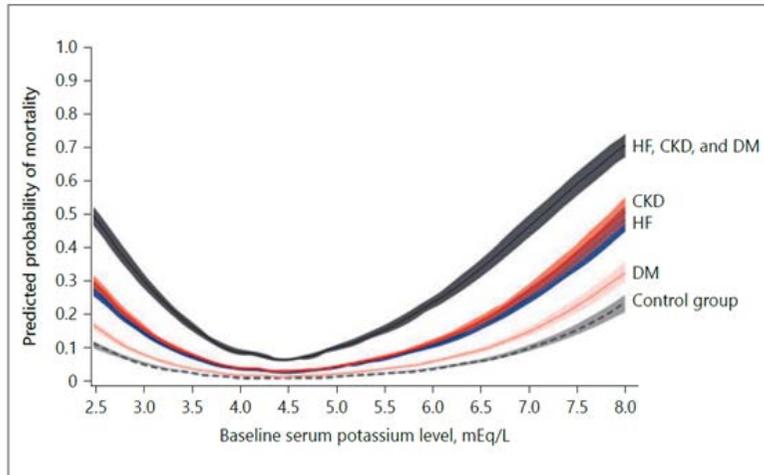


Abbildung 1 Spline Analyse der Wahrscheinlichkeit von Tod in Abhängigkeit vom Serum Kalium-Spiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) in Abhängigkeit vom zusätzlichen Vorliegen von chronischer NI (CKD) und Diabetes mellitus (DM) verglichen mit einer Kontrollgruppe (Control Group) [19].

Eine Therapie mit RAASI und MRA erhöht das Risiko der Hyperkaliämie, obwohl ihre prinzipiell günstige Auswirkung bei dieser Zielgruppe durch zahlreiche Studien der höchsten Evidenzstufe belegt ist [3]. Dass es Unterschiede bzgl. Hyperkaliämie-Inzidenz bzw.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswirkungen zwischen der Situation in klinischen Studien und dem klinischen Alltag gibt, verdeutlichen beispielhaft Effekte der Publikation der RALES-Studie, welche den MRA Spironolacton bei Patienten mit HI und einem Serum Kreatinin <2.5mg/dl testete [20]. In einer Publikation der vorgeschalteten Dosisfindungsstudie wurde bereits ein dosisabhängiger Kaliumanstieg berichtet mit einer Hyperkaliämieinzidenz von 5% bei Einnahme von 12.5 mg Spironolacton und 24% bei 75 mg Tagesdosis [21]. Trotzdem kam es nach Publikation der RALES Studie in der Routineversorgung zu einer signifikanten Zunahme Hyperkaliämie-assoziiierter Todesfälle als Folge einer breiten Umsetzung der Studienergebnisse (Abbildung 2) [22]. Viele Patienten, die aufgrund ihrer HI eine Therapie mit RAASI und MRA nötig hätten, tolerieren aufgrund von Hyperkaliämie-Entwicklung somit die Behandlung nicht bzw. können sie nur in verminderter Dosierung erhalten.</p> <p>Das Beispiel belegt einerseits die reale Hyperkaliämie-bedingte Lebensgefahr, der Patienten ausgesetzt werden, auch wenn sie Leitlinien-gemäß therapiert werden [3]. Es beweist andererseits, dass unter den Bedingungen engmaschiger Kontrolle in der Studiensituation die Hyperkaliämie den Überlebensvorteil unter Spironolacton nicht eliminierte, eine Beobachtung, die später auch in der EMPHASIS-HF Studie für Eplerenon bestätigt wurde [23].</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

1994 n=20,820 patients, 2001 n=32,283 patients

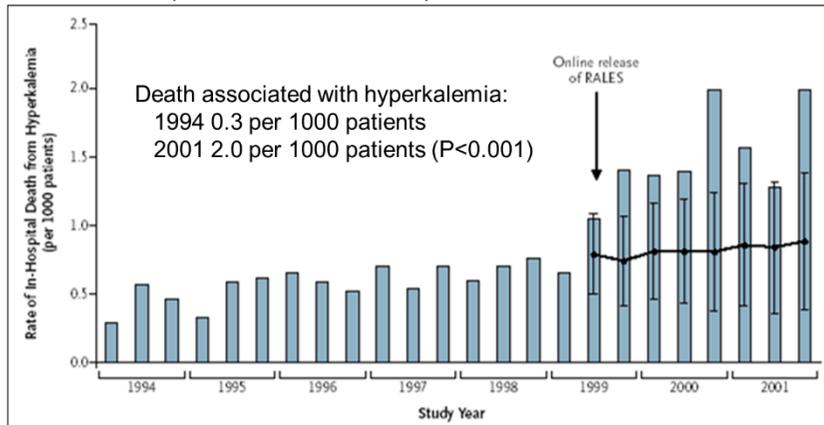
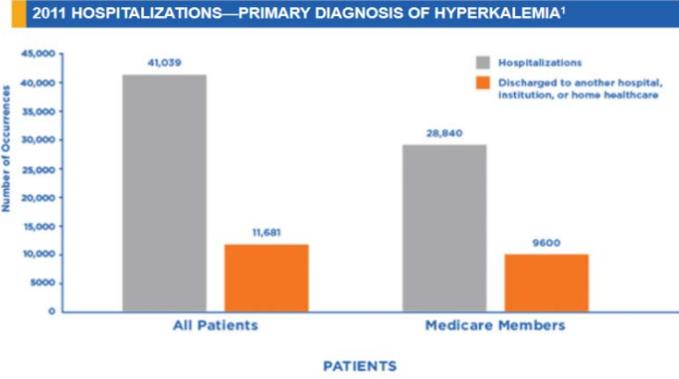


Abbildung 2 Rate Hyperkaliämie-assoziiertes Todesfälle in der Routineversorgung nach Publikation der RALES-Studie [22], die den Zusatznutzen einer Spironolacton-Therapie zur bisher üblichen Behandlung bei fortgeschrittener HI belegte [20].

Wie nach dem oben diskutierten häufigen Vorliegen von Hyperkaliämie bei Krankenhausaufnahmen zu vermuten hat dieser pathologische Zustand im Kontext seiner klinischen Effekte auch quantifizierbare ökonomische Konsequenzen [24, 25], Zum Beispiel betragen nach der Datenbank des US-Amerikanischen „Health Care Cost and Utilization (HCUP) Project“ 2011 die geschätzten Kosten für Medicare Patienten, die mit Hyperkaliämie hospitalisiert wurden, \$ 697 Mio., bei einer mittleren stationären Aufenthaltsdauer von 2-3 Tagen; ein signifikanter Anteil der Patienten wurde zudem weiterverlegt (Abbildung 3) [26]. Die Quelle berichtet außerdem, dass seit dem Jahr 1993 die Krankenhausaufnahmen aufgrund von Hyperkaliämie als Primärdiagnose um mehrere 100% gestiegen seien [26].

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
 <p>2011 HOSPITALIZATIONS—PRIMARY DIAGNOSIS OF HYPERKALEMIA¹</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PATIENTS</th> <th>Hospitalizations</th> <th>Discharged to another hospital, institution, or home healthcare</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All Patients</td> <td>41,039</td> <td>11,681</td> </tr> <tr> <td>Medicare Members</td> <td>28,840</td> <td>9,600</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 3 Hospitalisierungshäufigkeiten von Patienten mit der Primärdiagnose Hyperkaliämie (Datenbank des ‚Health Care Cost and Utilization Project 2011 [26].</p> <p>Nach den HCUP Analysen setzen sich die gesamten Gesundheitskosten für Hyperkaliämie aus Notaufnahmebesuchen, stationären Behandlungen, Kosten für Pharmakotherapeutika und krankheitsbedingten Todesfälle zusammen. Zusätzlich sahen die Autoren erhebliche, schwer quantifizierbare Kosten im Zusammenhang damit, dass es infolge suboptimaler RAASI- und MRA-Therapie bei Dosis-Verminderung oder Therapieunterbrechung aufgrund von Hyperkaliämie-Gefahr zu mehr Todesfällen und häufigeren Hospitalisierungen kommt; s. Website für weitere Details [26].</p> <p>Die Behandlungsoptionen für Hyperkaliämie haben sich in den letzten 50 Jahren kaum geändert. Gleichzeitig nimmt aufgrund der steigenden Lebenserwartung, der steigenden Inzidenzen und Prävalenzen von HI, NI und Diabetes mellitus sowie des Einsatzes evidenzbasiert</p>	PATIENTS	Hospitalizations	Discharged to another hospital, institution, or home healthcare	All Patients	41,039	11,681	Medicare Members	28,840	9,600	
PATIENTS	Hospitalizations	Discharged to another hospital, institution, or home healthcare								
All Patients	41,039	11,681								
Medicare Members	28,840	9,600								

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wirksamer, jedoch eine chronische Hyperkaliämie begünstigender Pharmaka auch die Inzidenz der Hyperkaliämie zu. Die Diagnose ist schwierig, weil sie nicht mit spezifischen klinischen Zeichen einhergeht; auch EKG-Veränderungen sind stark variabel bzw. teilweise fehlend und damit wenig zuverlässig. Leider stehen nach unserer Kenntnis aktuell noch keine Point-of-Care Geräte für die Kalium-Selbstbestimmung durch Patienten zur Verfügung.</p> <p>Für die Zulassung neuer Medikamente zur Behandlung der Hyperkaliämie und deren Vergütung besteht vor diesem Hintergrund aus ärztlicher Sicht ein großer Bedarf. Mit den verfügbaren Therapieoptionen, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unter dem Begriff „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ zusammenfasst, wurden <i>in praxi</i> in der Vergangenheit die oben dargestellten medizinischen Probleme nicht befriedigend gelöst, und systematische Untersuchungen dazu fehlen. Vor diesem Hintergrund <i>teilen wir die Auffassung des G-BA nicht</i>, „dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet“ (d.h. der [chronischen] Hyperkaliämie beim Erwachsenen) „nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden“, während für die Notfalltherapie andere Therapien zur Verfügung stehen (S. unter 2.1 der Dossierbewertung Tabs. 2, in 3, unter 2.2. Tabs. 4 und 5, sowie unter 4.2 Tab. 7). <i>Wir sind der Auffassung, dass es sich bei jeder Form der Hyperkaliämie um einen potenziell lebensgefährlichen pathologischen Zustand handelt.</i></p>	
<p>3) Limitationen einer HI-Therapie nach Leitlinien bei NI</p> <p>Aufgrund der zentralen Steuerungsfunktion der Niere in der Kaliumhomöostase ist das Risiko von Hyperkaliämie bei NI erhöht. Unter den 105 388 Patienten des ADHERE Registers (Acute</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Decompensated Heart Failure National Registry) hatten >60% eine NI [27]. Bei Patienten mit NI kann die Prävalenz von Hyperkaliämie bis zu 20% betragen und ist mit erhöhter Sterblichkeit, sowie einem höheren Risiko für MACE (major adverse cardiovascular events) und für das Absetzen einer RAASI Therapie assoziiert [5]. In der EuroHeart Failure Survey, die 3658 Patienten mit systolischer Funktionsstörung des linken Ventrikels einschloss, hatten beispielsweise 52.6% eine glomeruläre Filtrationsrate <60ml/Min/1.73qm, und die renale Dysfunktion war mit einer signifikant niedrigeren Verschreibungsrate von RAASI assoziiert (74% vs. 83%, p<0.001) [28]. Der Gebrauch von RAASI ist jedoch bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkt und HI, sowie Diabetes mellitus und NI prognostisch günstig [3, 29]. Auch bei herzinsuffizienten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium IV/V konnte durch RAASI in einer Studie die Überlebenszeit verlängert werden [30]. Viele frühere Pharmakotherapie-Studien schlossen allerdings Patienten mit fortgeschrittener NI von der Teilnahme aus, sodass bis heute die Evidenzlage zum Nutzen einer RAASI bzw. MRA Therapie bei dieser Patientenpopulation dünn ist [1, 3]. Diesen Patienten wurde wegen des Hyperkaliämie-Risikos bisher eine optimale HI-Therapie vorenthalten.</p>	
<p>4) Patientenindividuelle Therapieoptionen zur nicht Notfallmäßigen Behandlung der chronischen Hyperkaliämie beim Erwachsenen</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zu Patiromer) den Vorgaben des G-BA. Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, welche die Standardtherapie einer Hyperkaliämie darstellen, sind demnach die Optimierung der Grund- und Begleiterkrankungen. Explizit wird dabei</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unter 2.1 der Dossierbewertung auch noch einmal die Behandlung der Hyperkaliämie selbst als möglicher Teil dieser Standardtherapie hervorgehoben und auf Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate (SPS; CPS) als zugelassene Arzneimittel verwiesen. Ausgenommen wird im Dossier ausdrücklich die akute, schwere Hyperkaliämie, in deren Notfalltherapie rasch wirksame Maßnahmen zur elektrischen Membranstabilisierung, zum Kalium-Shift und zur Kalium-Elimination (Dialyse) angezeigt sind. Die möglichen Behandlungsoptionen der chronischen bzw. rezidivierenden Hyperkaliämie beim Erwachsenen werden im Folgenden aus Sicht unserer Sicht bewertet:</p> <p>A) Ernährungsanpassung</p> <p>Ernährungsanpassung zur Hyperkaliämie-Prophylaxe ($K^+ \leq 2$ bis 3 g/Tag (ca. 50 - 75 mEq/d) kann zwar eine metabolische Azidose bei NI bessern, jedoch ist Kalium in vielen Lebensmitteln enthalten, welche für die Lebensqualität der Patienten wichtig sind und daher nicht gern weggelassen werden. So wird bei Patienten mit HI zum Einsparen von Natrium zu Ersatzwürzen geraten, die kaliumreich sind und zur Hyperkaliämie führen können [31]. Völliges Weglassen von Würzung vermindert Lebensqualität und Adhärenz. Kaliumarme Nahrungsmittel sind zudem oft teuer, und eine kaliumarme Ernährung (z.B. DASH Diät) schränkt gesunde Ernährung ein [32], wie sie von den Leitlinien gefordert wird [3]. Bestimmte Lebensumstände (z.B. das Leben im Altenheim) können logistisch eine kaliumarme Diät erschweren; Kognitionsstörungen, die bei HI häufig sind, limitieren die Diättreue weiter. <i>Insgesamt stellt somit kaliumarme Diät aus</i></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>unserer Sicht bei vielen Patienten keine realistische Therapieoption dar.</i></p> <p>B) Diuretikatherapie</p> <p>Die Wirksamkeit von Diuretika hängt von der Funktionsfähigkeit der Niere ab. Diuretika können außerdem eine Volumenreduktion verursachen, wodurch die renale Perfusion vermindert und konsekutiv die renale Funktion (weiter) verschlechtert wird. Sie begünstigen eine Hyperurikämie und die Entstehung eines Diabetes mellitus. Eine Indikation zur Langzeitgabe zum Zwecke der Hyperkaliämie-Therapie bzw. - Prophylaxe besteht gemäß Leitlinie nicht [3].</p> <p>C) Anpassung der Therapie mit RAASI / MRA</p> <p>Nach der Europäischen wie auch anderen Leitlinien sollen RAASI entsprechend der in den Studien angewandten hohen Dosierung auftitriert werden, um durch Verminderung von Morbidität und Mortalität den optimalen therapeutischen Nutzen zu erzielen [3]. Eine Unterdosierung wegen möglicher Hyperkaliämie beeinträchtigt den Nutzen der RAASI-Therapie [3, 33]. Gemäß Leitlinien kann, um eine akute Hyperkaliämie (> 6.0 mmol/l) zu kontrollieren, eine kurzfristige Unterbrechung von RAASI (und anderen Kalium steigernden Substanzen) notwendig werden. Diese Unterbrechung sollte so kurz wie möglich sein, und RAASI sollten baldmöglichst unter Kaliumkontrolle wieder eingesetzt werden, da sich dies, wie oben detaillierter ausgeführt und mit Literatur belegt,</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>prognoseverbessernd auswirkt. <i>Behandlungsoptionen für das Kalium-Management, die erlauben würden, die RAASI-Therapie in ausreichender Dosierung weitgehend kontinuierlich fortzuführen, waren aus unserer Sicht bisher nicht verfügbar, böten aber potenziell einen großen therapeutischen Nutzen.</i></p> <p>D) Natrium- und Kalziumpolystyrolsulphonate (SPS, CPS) SPS und CPS sind zur Behandlung der Hyperkaliämie seit ca. 50 Jahren zugelassen. Dennoch gibt es nur erstaunlich begrenzte und wenig konsistente Daten zur Anwendung. In einer retrospektiven Studie an 122 Patienten zeigten z.B. Kessler et al die kaliumsenkende Wirkung einer Einmalgabe von SPS innerhalb von 24 Stunden [34]. Daher sind SPS/CPS nicht zur notfallmäßigen Therapie der schweren Hyperkaliämie geeignet. Größere randomisierte Studien wurden bisher nicht vorgelegt, jedoch wurde die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Präparate wiederholt in Frage gestellt [35]. Laut Fachinformation müssen während der Therapie tägliche Kaliumkontrollen erfolgen, da SPS und CPS bei K-Werten < 5,0 mmol/l kontraindiziert sind. Wiederholt, wenn auch selten, wurden schwere gastrointestinale Nebenwirkungen, Kolonnekrosen, „Resonium Ileus“ und Fremdkörpergranulome als Nebenwirkungen beschrieben [36, 38]. Gastrointestinale Stenosen und intestinale Ischämien traten unter SPS besonders bei gleichzeitiger Sorbitol-Anwendung auf. Daher wurde SPS,</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kombiniert mit 70% Sorbitol, im Jahr 2009 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) vom Markt genommen. Wegen Natriumbelastung durch SPS bestehen bei Patienten mit HI besonders bei Stauungszeichen Bedenken gegen die Anwendung. <i>Da es keine größeren systematischen und prospektiven Untersuchungen zu SPS/CPS bei HI gibt, das Nebenwirkungsprofil ungünstig ist, bisherige Anwendungsberichte auf 3-7 Tage begrenzt waren, und die tägliche Kaliumkontrolle auf Dauer nicht praktikabel wäre, stellen aus unserer Sicht SPS und CPS keine Therapieoption für die Langzeitbehandlung Hyperkaliämie-gefährdeter Patienten mit HI dar.</i> Auch gegen eine randomisierte Studie bei HI Patienten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von SPS/CPS mit anderen Kalium-senkenden Präparaten bestünden aus den o.g. Gründen Bedenken.</p> <p>E) Patiromer (Veltassa®) und Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Lokelma®)</p> <p>Im Oktober 2015 wurde durch die FDA erstmals seit mehr als 50 Jahren mit Patiromer ein neues Präparat zur Behandlung von Hyperkaliämie zugelassen [39]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) empfahl im Mai 2017, Patiromer (Veltassa®) zuzulassen. Im Mai 2018 wurde mit Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat (Lokelma®) ein weiteres Kalium-senkendes Präparat durch die FDA zugelassen [40]. Der</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA empfahl bereits in einer sogenannten „positive opinion“ die EU-Zulassung auch dieses Kaliumsenkers für die Behandlung bei Hyperkaliämie. Nachdem dieser Kaliumsenker jedoch noch nicht in Europa verfügbar ist und auch nicht Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung durch das IQWiG, wird an dieser Stelle auf die Darstellung der zu diesem Präparat verfügbaren Evidenz verzichtet.</p> <p>Patiomer ist ein nicht absorbierbares, nicht wasserlösliches Kationenaustauscher-Polymer mit einer durchschnittlichen Korngröße von 118 µm, das zur ausschließlich oralen Anwendung in 40 ml Wasser suspendiert wird. Patiomer tauscht im Darm Calcium gegen Kalium, Magnesium und Natrium, abhängig vom pH-Wert und der Konzentration der jeweiligen Kationen. Es hat in vitro eine Bindungskapazität von 8,5 bis 8,8 mmol Kalium/g. In vivo wurde bei Verabreichung von 8,4 g Patiomer eine tägliche fäkale Kaliumausscheidung von 45 mmol gemessen. Die Reduktion der Serum-Kalium-Konzentration trat 7 Std. nach Einnahme ein. Daher ist Patiomer nicht zur notfallmäßigen Therapie der schweren Hyperkaliämie geeignet. Patiomer wurde in einer open-label Phase-II-Studie (AMETHYST) [41]. und in einer teilverblindeten Phase-III-Studie (OPAL) [42] klinisch getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie AMETHYST-DN schloss insgesamt 304 Patienten ein. Einschlusskriterien waren Typ-2-Diabetes mellitus, 	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kompensierte NI mit einer eGFR von 15-60 mL/min/1.73qm, Hyperkaliämie (Serumkalium > 5,0 mmol/L) und Behandlung mit einem RAAS-Inhibitor. Patienten mit milder Hyperkaliämie (Serumkalium 5,0 bis 5,5 mmol/L) erhielten nach Randomisierung tägliche Patiromer-Dosen von 8,4 bis 25,2 g; Patienten mit mittelschwerer Hyperkaliämie (Serumkalium 5,5 bis 6,0 mmol/L) wurden mit täglichen Dosen zwischen 16,8 und 33,6 g behandelt. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Serum-Kaliums zu Woche 4. Die Therapie mit Patiromer wurde für insgesamt 52 Wochen fortgeführt. In allen Studienkohorten wurde zu Woche 4 eine signifikante Reduktion des Serum-Kalium festgestellt. Die Kalium-Normalisierung blieb über 52 Behandlungswochen erhalten [41].</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Studie OPAL-HK schloss insgesamt 243 Patienten ein. Einschlusskriterien waren kompensierte NI mit einer eGFR von 15-60 mL/min, Hyperkaliämie (Serumkalium zwischen 5,1 mmol/L und 6,5 mmol/L) und Behandlung mit RAASI. Für 4 Wochen (initiale Behandlungsphase) wurden alle Patienten mit Patiromer behandelt. Patienten mit milder Hyperkaliämie (Serumkalium 5,0 bis 5,5 mmol/L) erhielten eine tägliche Patiromer-Dosis von 8,4 g; Patienten mit mittelschwerer Hyperkaliämie (Serumkalium 5,5 bis 6,0 mmol/L) erhielten 16,8 g. Patienten mit Normokaliämie zu Woche 4 wurden randomisiert mit Patiromer oder mit Placebo weiterbehandelt. Die Studie zeigte bei allen Studienkohorten eine signifikante 	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reduktion des Serum-Kaliums in der initialen Behandlungsphase. Nach Absetzen von Patiromer kam es erneut zu Hyperkaliämie; wurde Patiromer fortgeführt, blieben die Kaliumwerte stabil [42].</p> <p>In den beiden Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit kompensierter NI und Hyperkaliämie durch Behandlung mit Patiromer</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Normalisierung der zuvor erhöhten Serumkalium-Werte erfolgte, - eine parallele Behandlung mit RAASI fortgesetzt werden konnte, und - eine wirksame und sichere Kalium-Senkung während ambulanter Dauertherapie realisierbar war. <p><i>Basierend auf diesen Studien kommen wir zu der Auffassung, dass Patiromer für Patienten mit Hyperkaliämie und HI und/oder NI eine sichere und wirksame Behandlungsoption für diesen pathologischen Zustand darstellt.</i></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5) Nutzenbewertung</p> <p>Wie unter 2.2. (Fragestellung) der Dossierbewertung festgestellt, wird die Bewertung anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der im Dossier vom Hersteller vorgelegter Studiendaten vorgenommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird dabei die vom G-BA festgelegte definiert. Für die Ableitung eines Zusatznutzens sollen randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen werden. Allerdings wird unter 2.3 des Dossiers (Informationsbeschaffung und Studienpool) festgestellt, dass beide Studien, die als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, diesen Kriterien nicht genügen. Als wesentliche Begründungen hierfür werden angeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die geringe Studiendauer der einzigen randomisierten Studie (OPAL, 2. Studienteil, 8 Wochen [42]), • die nicht der Vorgabe des G-BA entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie im Kontrollarm der Studie, insbesondere die fehlende Einsatzmöglichkeit von SPS/CPS • die fehlende Repräsentativität des Studienkollektivs, da nur 	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, bei denen ein Ansprechen auf Patiromer belegt war, in den randomisierten Studienteil aufgenommen wurden.</p> <p>Das IQWiG weist ferner darauf hin, dass (nachdem der Hersteller im Dossier selbst auf die von ihm geplante randomisierte Endpunktstudie DIAMOND verweist) in Zukunft Ergebnisse zu Patiromer bzgl. patientenrelevanter Endpunkte generiert werden würden, dass also die Situation der Unmöglichkeit bzw. Unangemessenheit, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, im Fall von Patiromer nicht vorliege. Folgerichtig kommt unter 2.4. der Dossierbewertung das IQWiG in seiner Nutzenbewertung für Patiromer zusammenfassend zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Patiromer nicht belegt sei. Unter 2.5 wird ergänzend nochmals festgestellt, dass die vorgelegten Daten nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Diese Feststellung ist aus unserer Sicht formal korrekt und entspricht der Datenlage, wenn man als patientenrelevante Endpunkte lediglich Mortalität und andere kardiovaskuläre Endpunkte anerkennt. <i>Allerdings sehen wir auch die Hyperkaliämie selbst als patientenrelevanten Endpunkt an</i>, weil auch sich allmählich entwickelnde, chronische oder chronisch rezidivierende Hyperkaliämien, wie unter Punkt 2 ausführlich begründet, lebensbedrohlich sind. Die vorliegenden Daten zeigen, dass</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patiomer bei guter Verträglichkeit Kaliumspiegel bei Hyperkaliämie wirksam und anhaltend senken kann. Vor dem Hintergrund eines klar belegten Wirkmechanismus weisen die vorliegenden Studien an einem ausreichend großen Patientenkollektiv eine signifikante Reduktion des Serum-Kaliums innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Patiomer-Verabreichung, sowie eine Stabilisierung des Serum-Kalium-Spiegels bei < 5 mEq/l bei Patienten mit milder/mittelschwerer Hyperkaliämie ab Therapiewoche 4 bis Woche 52 nach. Drei Tage nach Absetzen von Patiomer (nach 52 Wochen) wurde bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, ein erneuter Anstieg des Serum-Kaliums beobachtet. Die Gabe von Patiomer ermöglichte in der OPAL Studie eine dauerhafte Normokaliämie und Beibehaltung der RAASI Therapie [42].</p> <p>Wir sehen in diesen Studiendaten einen ausreichenden Nachweis der Wirksamkeit und eines therapeutischen Nutzens von Patiomer bzgl. der Senkung des Serum-Kaliums bei Hyperkaliämie. Im Vergleich zu SPS/CPS ist das Nebenwirkungsrisiko geringer. Wir weisen nochmals darauf hin, dass mit SPS und CPS keine Erfahrungen in der Langzeittherapie vorliegen, dass SPS und CPS bei HI nicht erprobt wurden, dass auch aufgrund pathophysiologischer Erwägungen grundsätzliche Bedenken gegen eine Anwendung von SPS bei HI bestehen, dass die Behandlung mit SPS und CPS wegen täglich nötiger</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kaliumbestimmungen logistisch aufwändig und teuer wäre, und dass SPS und CPS daher für Patienten mit HI aus unserer Sicht keine realistische therapeutische Alternative für die Dauertherapie darstellen. <i>Im Hinblick auf den derzeit nicht gedeckten medizinischen Bedarf (unmet medical need) einer wirksamen und standardisierten das Serum-Kalium senkenden Therapie bei bestimmten Risikokollektiven plädieren wir dafür, einen aktuell noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patiomer anzuerkennen. Angesichts der Verfügbarkeit des Präparates erscheint es aus unserer Sicht nicht vertretbar, Risiko-Patienten mit Hyperkaliämieeignung diese Therapiemöglichkeit solange vorzuenthalten, bis in mehreren Jahren die erste klinische Endpunkt-Studie vorgelegt werden wird.</i></p>	
	<p>6) Zielpopulation und Kosten der Therapie mit Patiomer</p> <p>Das IQWiG folgt im Wesentlichen in der Nutzenbewertung unter 3.1.1 der Dossierbewertung der Herleitung der Zielpopulation gemäß der Fachinformation für Patiomer. Der therapeutische Bedarf wird unter 3.1.1.2 gemäß Herstellerformulierung nochmals korrekt wiedergegeben. Unter 3.1.3 wird eine Analyse von GKV-Routinedaten wiedergegeben, die der Hersteller zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation vorgelegt hat und in der die Größe der Zielpopulation mit 61,702 Patienten beziffert wird. Das IQWiG weist zu Recht darauf hin, dass diese Abschätzung möglicherweise die Zielpopulation nicht korrekt ist, da</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sie Patienten, bei denen bisher Hyperkaliämie durch Anpassung der medikamentösen Therapie von Grund- und Begleiterkrankungen, d.h. submaximale oder fehlende RAASI oder MRA Therapie bisher vermieden wurde, nicht berücksichtigt. Letztlich sind aus unserer Sicht nur prospektive Registerstudien geeignet, die Größe der Zielpopulation korrekt zu ermitteln, in Anbetracht der hohen Prävalenz von NI und der zunehmenden Häufigkeit von Diabetes mellitus könnte tatsächlich die Zielpopulation die Schätzung des Herstellers übersteigen.</p> <p>In Anbetracht der unter 3.2.5 bezifferten erheblichen Jahrestherapiekosten pro Patient für Patiromer wäre es aus unserer Sicht erforderlich und sinnvoll, hier die im Kontext von Hyperkaliämie entstehenden potenziell ebenfalls erheblichen Gesundheitskosten (wie unter Punkt 2 diskutiert) gegenzurechnen. Wir regen an, auch hierzu GKV-Routinedaten von Patienten mit der primären stationären Einweisungsdiagnose „Hyperkaliämie“ zu analysieren, um so die Kostensituation noch ausgewogener und damit besser zu erfassen.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7) Zusammenfassung und Schlussfolgerung</p> <ul style="list-style-type: none">• Hyperkaliämie kann akut auftreten oder chronisch bzw. chronisch rezidivierend sein. Beide Formen der Hyperkaliämie sind potenziell lebensbedrohlich. Sie werden mit unterschiedlichen Therapieansätzen behandelt.• Das Risiko einer chronischen bzw. chronisch rezidivierenden Hyperkaliämie kann eine optimale Therapie von Herzinsuffizienz mit RAASI und MRA verhindern bzw. einschränken, mit der möglichen Folge eines schlechteren Überlebens der betroffenen Patienten.• Im Hinblick darauf, dass auch die sich allmählich entwickelnde, chronische oder chronisch rezidivierende Hyperkaliämie lebensbedrohlich ist, sehen wir die Hyperkaliämie selbst als patientenrelevanten Endpunkt an.• Die therapeutischen Möglichkeiten, eine chronische bzw. chronisch rezidivierende Hyperkaliämie längerfristig zu kontrollieren, sind bisher unzureichend, so dass aus unserer Sicht ein dringender Bedarf an zusätzlichen Therapie-Optionen besteht.• Basierend auf den vom Hersteller vorgelegten Daten kommen wir	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu der Auffassung, dass die Gabe von Patiromer eine sichere und wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Senkung eines erhöhten Kaliumspiegels bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder Niereninsuffizienz darstellt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Der formal korrekten Beurteilung des IQWiG, das anhand der vorliegenden Daten einen Zusatznutzen von Patiromer als nicht belegt ansieht, schließen wir uns im Hinblick darauf, dass der Bedarf an einer erweiterten und besseren Versorgungsmöglichkeit für die definierte Zielpopulation dringend gegeben ist, nicht an.• Trotz limitierter Datenlage und fehlenden klinischen Endpunktstudien plädieren wir vor diesem Hintergrund dafür, einen aktuell noch nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patiromer bereits heute zumindest vorläufig anzuerkennen.• Aus unserer Sicht wäre daneben sinnvoll, zumindest in der Anfangsphase die Kostenerstattung an die wiederholte Dokumentation erhöhter Kalium-Werte vor Behandlungsbeginn und die verpflichtende Teilnahme der behandelten Patienten an einer prospektiven Registerstudie zu binden, um valide Daten	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum Krankheits- und Therapieverlauf unter den Bedingungen des Versorgungsalltags und auch zur Wirkung von Patiromer bei schwereren Hyperkaliämieformen als zusätzliche Grundlage für eine spätere endgültige Bewertung zu gewinnen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Wir nehmen an, dass bei künftiger Verfügbarkeit weiterer standardisierter und wirksamer Medikamente zur Kalium-Senkung die Wettbewerbssituation zu Preiskorrekturen bei• den aktuell noch sehr teuren kaliumsenkenden Präparaten führen wird.	

Literaturverzeichnis

- 1) Sarwar CM, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, Gheorghiade M, Butler J, *Hyperkalemia in Heart Failure*. J Am Coll Cardiol., 2016 Oct 4; 68(14): p1575-89. PMID: [27687200](#) DOI: [10.1016/j.jacc.2016.06.060](#)
- 2) Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn JH, Kone BC, *Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia*. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):619-25. DOI: [10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00008](#)
- 3) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J. 2016 Jul 14; 37(27):2129-2200. PMID: [27206819](#) DOI: [10.1093/eurheartj/ehw128](#)
- 4) Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J, *Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man*. Kidney Int. 1975 Nov;8(5):325-33. (Zugriff URL: 23.07.2018) <https://core.ac.uk/download/pdf/82163355.pdf>
- 5) Luo J, et al., *Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function*. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11(1): p. 90-100. PMID: [26500246](#) DOI: [10.2215/CJN.01730215](#)
- 6) Jain N, et al., *Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease*. Am J Cardiol, 2012. 109(10): p. 1510-3. PMID: [22342847](#) DOI: [10.1016/j.amjcard.2012.01.367](#)
- 7) Thomsen RW, et al., *Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors, and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study*. J Am Heart Assoc, 2018 Jun 5; 7(11): e008912. Published online 2018 May 22. PMID: [29789332](#) DOI: [10.1161/JAHA.118.008912](#)
- 8) Hoppe LK, et al., *Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. Cardiovasc Drugs Ther, 2018 Apr; 32(2):197-212. PMID: [29679302](#) DOI: [10.1007/s10557-018-6783-0](#)
- 9) Colombo MG, et al., *Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Prev Cardiol. 2018 Apr; 25 (6):576-595. PMID: [29473462](#) DOI: [10.1177/2047487318759694](#)
- 10) Aldahl M, et al., *Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients*. European Heart Journal, 2017 Oct 7;38(38):2890-2896. PMID: [29019614](#) DOI: [10.1093/eurheartj/ehx460](#)
- 11) NICE - Chronic kidney disease in adults: assessment and management, (Zugriff URL: 23.07.2018) <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>
- 12) Rosano GMC, et al., *Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with RAAS-inhibitors - Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, Volume 4, Issue 3, 1 July 2018, Pages 180–188, (Zugriff URL: 23.07.2018) <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy015>
- 13) Kovesdy CP, et al., *Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis*. Eur Heart J. 2018 May 1; 39(17):1535-1542. PMID: [29554312](#) DOI: [10.1093/eurheartj/ehy100](#).
- 14) Montford JR, Linas S, *How Dangerous Is Hyperkalemia?* J Am Soc Nephrol, 2017 Nov; 28(11):3155-3165. PMID: [28778861](#) DOI: [10.1681/ASN.2016121344](#)

- 15) Paice B, et al., *Hyperkalaemia in patients in hospital*. BMJ. 1983 Apr 9; 286(6372):1189-92. **PMID: 6404388**
- 16) Moore ML, Bailey RR, *Hyperkalaemia in patients in hospital*. N Z Med J. 1989 Oct 25;102(878):557-8. **PMID: 2812582**
- 17) Shemer J, Modan M, Ezra D, Cabili S, *Incidence of hyperkalemia in hospitalized patients*. Isr J Med Sci. 1983 Jul; 19(7):659-61. **PMID: 6885354**
- 18) Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, et al. *Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines*. Arch Intern Med. 1998 Apr 27; 158(8):917-24. **PMID: 9570179**
- 19) Collins AJ, et al., *Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes*. Am J Nephrol, 2017. 46(3): p. 213-221. **PMID: 28866674 PMCID: PMC5637309 DOI: 10.1159/000479802**
- 20) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17. **PMID: 10471456 DOI: 10.1056/NEJM199909023411001**
- 21) [No authors listed] *Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES])*. Am J Cardiol. 1996 Oct 15;78(8):902-7. **PMID: 8888663**
- 22) Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA, *Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study*. N Engl J Med. 2004 Aug 5;351(6):543-51. **PMID: 15295047 DOI: 10.1056/NEJMoa040135**
- 23) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. *Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms*. N Engl J Med. 2011 Jan 6;364(1):11-21 **DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363**
- 24) Fitch K., et al., *The Clinical and Economic Burden of Hyperkalemia on Medicare and Commercial Payers*. Am Health Drug Benefits. 2017 Jun;10(4):202-210. **PMID: 28794824 PMCID: PMC5536196**
- 25) Dunn JD, et al., *The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease*. Am J Manag Care, 2015. 21(15 Suppl): p. s307-15. **PMID: 26788745**
- 26) HCUP Data Bases Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). 2011. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Accessed at <http://www.hcup-us.ahrq.gov/databases.jsp> on July 14, 2018 **PMID: 26788745**
- 27) Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. *Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)*. Am Heart J. 2005 Feb;149(2):209-16 **PMID: 15846257 DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005**
- 28) Lainscak M, Cleland JG, Lenzen MJ, Follath F, Komajda M, Swedberg K *International variations in the treatment and co-morbidity of left ventricular systolic dysfunction: data from the EuroHeart Failure Survey*. Eur J Heart Fail. 2007 Mar;9 (3):292-9. **PMID: 17023204 DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.07.007**
- 29) Butler J, Givertz MM, *Response to Sexton: Inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with heart failure and renal dysfunction: common sense or nonsense?* Circ Heart Fail. 2014 May;7(3):537-40. **DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000981**
- 30) Edner M, et al., *Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study*. Eur Heart J, 2015. 36(34): p. 2318-26. **PMID: 26069212 DOI: 10.1093/eurheartj/ehv268**

- 31) Hoye A, Clark A, *Latrogenic hyperkalaemia*. Lancet. 2003 Jun 21;361(9375):2124. **PMID: 12826437**
- 32) Cupisti A, et al., *Dietary Approach to Recurrent or Chronic Hyperkalaemia in Patients with Decreased Kidney Function*. Nutrients. 2018 Mar; 10(3): 261. **PMID: 29495340 DOI: 10.3390/nu10030261**
- 33) Epstein M, et al., *Evaluation of the Treatment Gap Between Clinical Guidelines and the Utilization of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors*. Am J Manag Care. 2015 Sep;21(11 Suppl):S212-20. **PMID: 26619183**
- 34) Kessler C, Ng J, Valdez K, Xie H, Geiger B, *The use of sodium polystyrene sulfonate in the inpatient management of hyperkalemia*. J Hosp Med. 2011 Mar;6(3):136-40. **PMID: 21387549 DOI: 10.1002/jhm.834.**
- 35) Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S, *Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective?* J Am Soc Nephrol. 2010 May;21(5):733-5. **PMID: 20167700 DOI: 10.1681/ASN.2010010079**
- 36) Piron L, Ramos J, Taourel P, *Colonic perforation associated with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use*. Diagn Interv Imaging. 2018 Apr 4. pii: S2211-5684(18)30061-5. **PMID: 29627281 DOI: 10.1016/j.diii.2018.02.003.**
- 37) Watson MA, et al., *Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study*. Am J Kidney Dis, 2012. 60(3): p. 409-16. **PMID: 22683337 DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.04.023**
- 38) Watson M, Abbott KC, Yuan CM, *Damned if you do, damned if you don't: potassium binding resins in hyperkalemia*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5(10): p. 1723-6. **PMID: 20798253 DOI: 10.2215/CJN.03700410**
- 39) US Food and Drug Administration. FDA approves new drug to treat hyperkalaemia. Accessed at https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/UCM468546_F on July 14, 2018
- 40) FDA Drug Approval Package: Lokelma (sodium zirconium cyclosilicate). Accessed on https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207078Orig1s000TOC.cfm on July 17, 2018
- 41) Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA; AMETHYST-DN Investigators, *Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2015 Jul 14;314(2):151-61. **PMID: 26172895 DOI: 10.1001/jama.2015.7446**
- 42) Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators, *Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors*. N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):211-21. **PMID: 25415805 DOI: 10.1056/NEJMoa1410853**

5.9 Stellungnahme Dr. Andrea Mitzner, Rostock

Datum	20.07.2018
Stellungnahme zu	Patiromer
Stellungnahme von	<i>Dr. Andrea Mitzner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Andrea Mitzner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Patiomer gemäß § 35a SGBV durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) A18-21 zu Patiomer. Die Nutzenbewertung wurde am 02.07.2018 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Patiomer zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Meine Zusammenfassung</p> <p>Unseren ersten Erfahrungen im Praxisalltag nach stellt Patiomer eine entscheidende Therapieoption bei niereninsuffizienten Patienten, die infolge eines kardiorenenalen Syndroms erkrankt sind, dar. In Zusammenarbeit mit unseren kardiologischen Kollegen gelingt eine suffizientere Behandlung der Herzinsuffizienz durch Ausschöpfung der kompletten Blockade des RAAS. Der dabei oft gesehenen gefährlichen Komplikation einer Hyperkaliämie kann durch Patiomer effektiv und sicher entgegen getreten werden. Dabei spielt Patiomer angesichts seines Wirkungseintritts nicht in der akuten Hyperkaliämie-Notfallbehandlung eine Rolle sondern gewinnt in der Therapie chronischer/chronisch-rezidivierender Hyperkaliämien bei Patienten an tragender Bedeutung. Auch wenn die Datenlage noch limitiert ist und unsere eigenen Erfahrungen noch gering, stellt sich eine klare Therapieoption mit Nutzen bei dieser Patientenzielgruppe heraus.</p>	

Stellungnehmer: Dr. Andrea Mitzner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hyperkaliämie-Episoden mit einem Kalium >5,5 mmol/l erhöhen die Mortalität (1).</p> <p>Aus Angst vor Hyperkaliämie –assozierten lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen wird eine vollständige RAAS-Blockade mit ACE-I, AT2RA und Aldosteronantagonisten häufig vermieden oder die Patienten sind unterdosiert. Dabei profitieren die Patienten mit Herzinsuffizienz prognostisch gerade von dieser Therapie (2,3). Eine optimale Herzinsuffizienztherapie führt wiederum zu einer besseren Lebensqualität mit Zunahme des Leistungsvermögens und oft zu einer Steigerung der Ejektionsfraktion, was sich positiv auf die Nierendurchblutung auswirkt. Ein rascher Progress der Niereninsuffizienz kann bei dieser Patientengruppe dadurch verringert und ein Beginn der Dialysetherapie verzögert werden. Patiomer wäre ein Bestandteil dieser Herzinsuffizienz-Therapie bei Hyperkaliämie. Inwieweit eine Vermeidung von hyperkaliämischen Zuständen selber einen Einfluss auf den Dialysezeitpunkt hätte, wäre durchaus Gegenstand weiterer Untersuchungen/Studien.</p> <p>Auch aus nephrologischer Sicht kann seit Einführung von Patiomer eine Versorgungslücke bei Dialysepatienten mit chronisch rezidivierender Hyperkaliämie geschlossen werden. Unser ärztliches Bestreben, unseren Patienten nach Ausreizung aller anderen konservativen Maßnahmen (Umstellung der Ernährung, Absetzen oder Umstellung von Medikamenten mit Hyperkaliämie-Risiko, Kaliumbinder) eine effektive Therapiealternative umzusetzen, wird mit Patiomer erreicht.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p>	

Stellungnehmer: Dr. Andrea Mitzner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hyperkaliämie muss behandelt werden und es müssen Maßnahmen getroffen werden, um nach erfolgter Akuttherapie ein Wiederauftreten der Hyperkaliämie zu verhindern. Diätregeln sind ein erster Schritt; leider ist in vielen Fällen eine kaliumarme Diät als alleinige Maßnahme nicht wirksam. Es besteht die Möglichkeit, bei Patienten mit Wassereinlagerung Diuretika (Thiazide, Schleifendiuretika) zu verabreichen. Die langfristige oder hochdosierte Gabe von Diuretika zur Behandlung einer Hyperkaliämie ist abzulehnen, da Diuretika neben unerwünschten Wirkungen auf Kreislauf und Stoffwechsel ihrerseits zur Verschlechterung der Nierenfunktion beitragen. Umstellung der Begleitmedikation (s.o.) ist immer zu prüfen; speziell im Fall von Selbstmedikation (Antirheumatika) ist eine Intervention geboten. Medikamente, die mit dringender/absoluter Indikation verordnet wurden (z.B. Immunsuppressiva nach Organtransplantation, leitliniengerechte RAAS-I-Therapie) sollten keinesfalls ohne Absprache mit Kolleginnen/Kollegen anderer Fachrichtungen aus der Therapie entfernt werden, da diese Veränderungen schwerwiegende Konsequenzen für die Patienten nach sich ziehen können. Eine Therapie mit Polystyrolsulfonaten ist im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung praktikabel; in der ambulanten Versorgung wegen der gebotenen Laborkontrollen (Natrium, Kalium) und der engmaschigen klinischen Überwachung (Darmtätigkeit, Volumenhaushalt, Komplikationsrisiko) nicht verantwortbar.</p> <p>Insbesondere die Tatsache, dass unter der Therapie mit Natriumpolystyren sulfonat mehr Natrium aufgenommen als Kalium im Darm abgegeben wird, stellt für Ärzte und Patienten ein Problem dar. Bei einer Hypernatriämie droht eine Entgleisung des Blutdruckes. Oder die Patienten entwickeln unter Umständen ein ausgeprägtes</p>	

Stellungnehmer: Dr. Andrea Mitzner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durstgefühl, welches zu einer Hyperhydratation führen kann, was besonders bei anurischen Dialysepatienten gefährlich ist.</p> <p>Als ultima ratio ist die Aufnahme eines Patienten in das chronische Dialyseprogramm zu nennen. Bei vorbestehender hochgradiger chronischer Niereninsuffizienz kann dies (beim Versagen anderer Maßnahmen zur Behandlung der Hyperkaliämie) aus vitaler Indikation erforderlich sein (4).</p> <p><u>Nutzen und Zusatznutzen von Patiomer - Anmerkungen zum ungedeckten Bedarf und zur individuellen Konsequenz für die Patienten</u></p> <p>Für Patienten mit chronischer Hyperkaliämie besteht ein dringender Bedarf nach wirksamer und sicherer Langzeitbehandlung und Rückfall-Prophylaxe. Mit Patiomer steht erstmals ein Medikament zur Verfügung, das, gestützt auf aussagekräftige Studiendaten, eine reale Perspektive für nephrologische Patienten mit Elektrolytstörungen (i.S.e. erhöhten Serumkaliums) aufzeigt. In der nephrologischen Praxis ist das Prinzip „vermehrte enterale Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen bei Niereninsuffizienz“ seit Jahrzehnten erfolgreich in Gebrauch: Zur Normalisierung erhöhter Phosphatwerte erhalten Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz regelmäßig phosphatbindende Medikaments. Dieses bewährte Behandlungsverfahren kann jetzt auf nephrologische Patienten mit Hyperkaliämie übertragen werden. Patiomer eröffnet die Möglichkeit zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer RAAS-I-Therapie in wirksamer Dosierung. Aktuell werden RAAS-I-Medikamente wegen des Risikos einer Hyperkaliämie in vielen Fällen unterdosiert – mit weitreichenden Konsequenzen für die</p>	

Stellungnehmer: Dr. Andrea Mitzner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Langzeitprognose der Patienten. Für nephrologische Patienten, die wegen unbeherrschbarer Hyperkaliämie frühzeitig in das chronische Dialyseprogramm aufgenommen werden müssen, bietet Patiromer-Behandlung die Möglichkeit, chronische Dialysbehandlung zu vermeiden oder zumindest den Beginn der chronischen Dialysetherapie auf einen späteren Zeitpunkt zu terminieren. In jedem Einzelfall ist dies mit der Beibehaltung sozialer Integration, der Aufrechterhaltung von Aktivitäten im Tages- und Wochenablauf und der Wahrung gefühlter Lebensqualität verbunden.</p> <p>Dies würde nach meiner Einschätzung für die Bewertung im Sinne eines nicht quantifizierbaren Nutzens sprechen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Andrea Mitzner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Aussage IQWiG 2.4 und 2.5 Zusatznutzen „Zusatznutzen nicht belegt“ Vorgeschlagene Änderung: Dies würde nach meiner Einschätzung für die Bewertung im Sinne eines nicht quantifizierbaren Nutzens sprechen.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1: Nakhoul, Georges N., et al. "Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease." *American journal of nephrology* 41.6 (2015): 456-463.
2. Sexton, Donal J. "How Should We Modify Recommended Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibition When Facing the Cardiorenal Syndrome?." *Circulation: Heart Failure* 7.3 (2014): 536-536.
3. Butler, Javed, and Michael M. Givertz. "Response to Sexton: Inhibiting the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Patients With Heart Failure and Renal Dysfunction: Common Sense or Nonsense?." *Circulation: Heart Failure* 7.3 (2014): 537-540.
4. Nesrallah, Gihad E., et al. "Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis." *Canadian Medical Association Journal* 186.2 (2014): 112-117.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Patisomer

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. August 2018
von 13.02 Uhr bis 14.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Hardt

Herr Dr. Müller

Herr Neujean

Herr Schleibner

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Sauerbruch

Herr Prof. Dr. von Haehling

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK):**

Frau Prof. Dr. Angermann

Herr PD Dr. Kreusser

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Fliser

Angemeldeter Teilnehmer vom **Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen (HGZ):**

Herr Prof. Dr. Remppis

Angemeldeter Teilnehmer für **Peri Cor AG Kardiologie (Peri Cor):**

Herr Dr. Helms

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS):**

Herr Prof. Dr. Böhm

Angemeldeter Teilnehmer **Einzelstellungnehmer:**

Herr Dr. Placke

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, frühes Nutzenbewertungsverfahren Patiomer. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni, die wir kennen und zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, dann von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, dann als Kliniker von Frau Dr. Andrea Mitzner, von Herrn Dr. Jens Placke, von Herrn Professor Michael Böhm und von Herrn Professor Andrew Remppis und Herrn Dr. Thomas Helms, dann vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der pharmazeutischen Industrie.

Da wir Wortprotokoll führen, muss ich zunächst für das Protokoll die Anwesenheit kontrollieren. Für Fresenius müssten da sein Herr Dr. Hardt, Herr Dr. Müller, Herr Neujean und Herr Schleibner; gut. Dann müsste da sein Herr Professor Dr. Sauerbruch, der fehlt aber noch; wir hoffen, dass er noch eintrifft, abgemeldet ist er nicht. Dann Herr Professor Dr. von Haehling, den habe ich gesehen; Frau Professor Dr. Angermann ist auch da, ebenso Herr PD Dr. Kreusser von der DGK, dann Herr Professor Dr. Fliser von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Herr Dr. Placke als Einzelstellungnehmer, Herr Professor Böhm vom UKS, Herr Dr. Helms von der Peri Cor Arbeitsgruppe Kardiologie, und dann wieder Herr Rasch und Herr Werner. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? Jawohl, ich habe Sie: Herr Professor Remppis vom Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen. Dann haben wir Sie alle. Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen, Namen, entsendende Institution, Fachgesellschaft, Firma nennen.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend die wesentlichen Punkte darzustellen. Wir sollten uns und müssen uns darüber unterhalten, welche therapeutischen Maßnahmen im Versorgungsalltag zur Senkung des Kaliumspiegels durchgeführt werden. Dann müssen wir darüber sprechen, dass das einzig zugelassene Arzneimittel in der Indikation Hyperkaliämie die Polystyrolsulfonate als Natrium- oder Calciumsalze sind, SPS oder CPS, die in der Studie OPAL-HK explizit verboten waren. Welche Patienten kommen für eine Therapie mit diesen Arzneimitteln infrage? Relativ wichtige Frage jetzt bezogen auch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das sind aber nur zwei Punkte von vielen, die selbstverständlich erörtert werden können. Wer beginnt für den pharmazeutischen Unternehmer? - Herr Neujean.

Herr Neujean (Fresenius): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, verehrtes Gremium, vielen Dank für die Möglichkeit, Ihnen heute im Rahmen des Prozesses der Nutzenbewertung von Patiomer Rede und Antwort stehen zu können. Mein Name ist Pascal Neujean, ich bin Geschäftsführer der Firma Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland und die wiederum ist innerhalb des Vifor Pharmakonzerns mit der Vermarktung von Patiomer in Deutschland betraut. Ich freue mich natürlich, ein sachkundiges Team neben mir zu haben, das möchte ich auch gleich kurz vorstellen: Zu meiner Linken Dr. Werner Müller, unser medizinischer Direktor und gleichzeitig auch Facharzt für Allgemeinmedizin. Herr Dr. Müller ist Ansprechpartner für alle klinischen und spezifischen Fragen rund um Patiomer, zu

meiner Rechten Herr Schleibner, Herr Schleibner ist ebenfalls Humanmediziner und verantwortet als unser Medical Manager die wissenschaftliche Begleitung von Patiromer, das heißt, die mit Patiromer zusammenhängenden Studien und alle anderweitig relevanten Studiendaten. Neben Herrn Schleibner sitzt Dr. Thomas Hardt; Herr Dr. Hardt ist unser Leiter Market Access und damit für alle Fragen rund um Versorgungsrealität und Kosten zuständig. Unser heutiges Ziel ist es, Patiromer und seinen Innovationscharakter noch einmal zu erläutern. Patiromer ist konkret der erste seit mehr als fünfzig Jahren neu zugelassene Kationenaustauscher und unterscheidet sich von den herkömmlichen weltweit im Markt befindlichen Kationenaustauscherharzen vor allem durch eine neuartige Molekülstruktur mit anderer Partikelform und Partikelgröße. Dadurch ergibt sich für die relevanten Patienten sowohl eine bessere Wirksamkeit als auch eine einfachere Anwendung und ein Mehr an Sicherheit. Ganz speziell möchten wir heute auch Hinweisen und Fragen, die sich aus zahlreichen Gesprächen mit Ärzten bzw. Anwendern in den letzten Monaten, aber auch aus dem Stellungnahmeverfahren und der Nutzenbewertung ergeben haben, nachgehen und ergänzend sehr gerne beantworten. Was die Nutzenbewertung von Patiromer betrifft, kommt das IQWiG zusammenfassend zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Wir stimmen in vielen Punkten mit der Bewertung des IQWiG überein, kommen allerdings in der Gesamtschau zu einer anderen Einschätzung hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens. Die wesentlichen Punkte hierfür möchten wir noch einmal zusammenfassend vorneweg stellen und, sehr geehrter Herr Vorsitzender, wenn Sie erlauben, möchte ich dafür gerne noch das Wort an meinen Kollegen Herrn Schleibner weitergeben.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, lassen Sie mich kurz einen Überblick geben über Patiromer, die Indikation Hyperkaliämie, die wesentlichen therapeutischen Möglichkeiten, und dann werde ich noch einmal auf das Patiromer und die Nutzenbewertung zurückkommen.

Patiromer ist seit dem Jahr 2017 in Europa zugelassen unter dem Handelsnamen Veltassa zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. Die Zulassung beruhte vor allem auf der randomisiert-kontrollierten Studie OPAL-HK, die wir ebenfalls für die frühe Nutzenbewertung herangezogen haben. Zur Indikation Hyperkaliämie: Eine erhöhte Serumkaliumkonzentration ist keine klinische Blickdiagnose, ist auch kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern zunächst einmal ein Laborbefund. Die assoziierten Symptome sind inkonstant und sind unspezifisch beschrieben, sind Kribbelgefühle in den Extremitäten, Müdigkeit. Hyperkaliämie ist aber auf jeden Fall ein Alarmsignal und ein Warnzeichen, denn unkontrollierte Hyperkaliämie kann zu Störungen des Herzrhythmus bis zum Herzstillstand führen, das heißt, Hyperkaliämie erfordert in jedem Fall Kontrolle, Abklärung und Therapie. Die Leitlinien geben die Therapiemöglichkeiten der Hyperkaliämie vor, und die Leitlinien betonen auch, dass fallweise vom behandelnden Team entschieden werden muss, wie der Kaliumspiegel gesenkt werden kann. Fraglos ist bei schwerer Hyperkaliämie eine stationäre Behandlung der Patienten zur notfallmäßigen Therapie und zur Überwachung unumgänglich. Hyperkaliämie tritt häufig bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz auf. Diese Patienten werden bevorzugt mit einer bestimmten Medikamentengruppe behandelt, mit Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, abgekürzt RAAS. Diese Medikamente ihrerseits haben das Potenzial, den Kaliumstoffwechsel im Körper zu verschieben, deshalb gilt für diese Patienten in besonderem Maße Kontrolle der Kaliumwerte und gegebenenfalls Therapie. Lassen Sie mich an dieser Stelle darauf hinweisen in Richtung Hyperkaliämie, dass Patiromer die Notfallbehandlung der lebensbedrohlichen Hyperkaliämie

nicht ersetzen soll; so steht es auch in der Fachinformation. Bei anhaltender Störung der Nierenfunktion kommt es zur chronischen Hyperkaliämie, da die Kaliumausscheidung durch die Nieren dann beeinträchtigt ist. Die medizinische Behandlung dieser Patienten ist oftmals erschwert oder verzögert. Ein Beispiel: Mit einem Kalium von 6 besteht keine Narkosefähigkeit, das heißt, invasive Diagnostik, operative Therapie können nicht oder nur verzögert durchgeführt werden, das natürlich zum Nachteil der Patienten, und deshalb ist Langzeitbehandlung vonnöten, um die Versorgung dieser Patienten zu optimieren, um schwerwiegenden Komplikationen, Rhythmusstörungen, Herzstillstand vorzubeugen und um wiederholte Notfallbehandlungen und Hospitalisierungen abzuwenden.

Welche Möglichkeiten gibt es zur Langzeitbehandlung der chronischen Hyperkaliämie? Die sind eingeschränkt. Die Reduktion der Kaliumzufuhr durch Diätbeschränkungen wird als nicht ausreichend dargestellt; wir wissen auch, dass es schwierig ist, eine Diät über längere Zeiträume einzuhalten. Die Gabe von harntreibenden Medikamenten, Schleifendiuretika, kann die Urinausscheidung erhöhen und die Kaliumausscheidung steigern; wir wissen, dass diese Medikamente nicht immer verträglich und nicht immer wirksam sind. Gleichzeitig ist das behandelnde Team immer aufgefordert, die Begleitmedikation im Auge zu behalten und abzuklären, ob man durch Revision der Begleitmedikation eine Verbesserung der Hyperkaliämie erzielen kann. Relativ leicht ist das bei zum Beispiel Antirheumatika, schwierig und kritisch wird es bei den schon genannten RAASi-Inhibitoren, da diese Medikamente als leitlinienkonforme Therapeutika der ersten Wahl bei Herzinsuffizienz und auch bei Niereninsuffizienz verabreicht werden, ohne diese Medikamente verschlechtert sich die Prognose der Patienten.

Wenn Diät und Medikamentenanpassung nicht ausreichend sind, kann die Hyperkaliämie auch durch die Gabe von Polystyrolsulfonaten therapiert werden; Sie haben das ja einleitend angesprochen. Zur medikamentösen Therapie zugelassen sind die Polystyrolsulfonate, kurz SPS und CPS, allerdings mit strengen Auflagen. Tägliche Laborkontrollen sind vorgeschrieben, dazu muss der Patient täglich die Arztpraxis oder das Labor aufsuchen. Die Therapieentscheidung „Behandlung mit SPS/CPS“ muss täglich neu getroffen werden. SPS muss bei einem Kaliumwert von < 5 abgesetzt werden. Die Fachinformation und auch die wissenschaftliche Literatur weisen auf Nebenwirkungen, schwerwiegende Nebenwirkungen, nämlich Nekrosen des Magen-Darm-Traktes, hin. Die Patienten müssen während der Therapie dauerhaft überwacht werden, und jedem Hinweis auf Veränderungen des Gastrointestinalsystems muss nachgegangen werden. Polystyrolsulfonate sind als Medikament zur dauerhaften Sicherung einer Normokaliämie also nur bedingt geeignet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine chronische Hyperkaliämie sicher und dauerhaft behandelt werden muss, die Möglichkeiten einer dauerhaften Behandlung jedoch eingeschränkt sind, das heißt, es besteht ein Bedarf nach Kaliumsenkern, die eine zuverlässige, sichere und patientenverträgliche Langzeitanwendung ermöglichen, ohne dass täglich der Kaliumspiegel kontrolliert werden muss. Dieser neue Therapieansatz wird mit Patiomer beschritten. Wir haben anhand der vorgelegten Studien AMETHYST und OPAL gezeigt, dass mit Patiomer erstmals die Möglichkeit einer zuverlässigen, sicheren und verträglichen Langzeitanwendung besteht. Das Therapieprinzip ist bekannt, eine unzureichende Kaliumausscheidung durch die Nieren wird kompensiert durch Bindung im Darm und enterale Kaliumausscheidung. Neu und anders bei Patiomer ist ein neues Molekül, die Größe und Form der Partikel ist neu, die Dosierung ist neu, und wir verfügen erstmals über prospektiv erhobene Daten einschließlich Langzeitdaten zur Wirksamkeit und

zur Sicherheit des Produktes. Patienten mit chronisch rezidivierender Hyperkaliämie haben einen Bedarf nach sicherer Langzeittherapie und wurden deshalb als Patientengruppe für die klinischen Entwicklungsstudien der Phasen II und III gewählt. Sie kennen diese Studien, wir haben sie im Dossier vorgestellt: die Studie AMETHYST, eine Phase-II-Dosisfindungsstudie über zwölf Monate, und die Studie OPAL, eine randomisierte und kontrollierte Studie mit einer Gesamtdauer von zwölf Wochen. Die Studie AMETHYST zeigte, dass bei Patienten mit chronischer Hyperkaliämie durch Gabe von Patiromer innerhalb weniger Tage eine anhaltende Normokaliämie erreicht wurde. Die Studie zeigte auch, dass Patiromer in der täglichen Anwendung, Dauertherapie über zwölf Monate, effektiv und sicher ist. Die Ergebnisse einer Zwischenauswertung dienten der Dosisfestlegung für die nachfolgende Studie OPAL. In der Studie OPAL konnten wir im randomisierten Anteil zeigen, dass bei Medikation mit Patiromer Normokaliämie bestand und eine bestehende Therapie mit RAASi-Inhibitoren fortgeführt werden konnte. Im Vergleichsarm, in dem die Patienten zusätzlich zur patientenindividuellen Therapie ein Placebo erhielten, traten erneut bei mehr als der Hälfte der Patienten Hyperkaliämien auf. Diese Hyperkaliämien wurden durch Intervention wie Gabe von Schleifendiuretika, Modifikation der Medikation nicht befriedigend kontrolliert.

Es wurde also in Studien gezeigt, dass durch Patiromer eine chronische Hyperkaliämie gut und sicher behandelt werden kann. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Patiromer die leitliniengerechte Dauertherapie herz- und niereninsuffizienter Patienten mit RAASi-Inhibitoren ermöglicht. Wir sind uns der Limitierungen der vorgelegten Evidenz bewusst. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar und die Aussagesicherheit ist begrenzt. Wir sehen aber – das wird uns auch durch die Behandlungsroutine berichtet –, dass Patiromer eine sehr gute Akzeptanz hat durch den Wegfall der täglichen Laborkontrollen, die – das sei angemerkt – natürlich auch einen enormen psychischen Stress für die Patienten bedeuten. Patiromer weist eine gute Verträglichkeit auf, eine geringe Zahl von Nebenwirkungen und keine Bedenken wegen des Auftretens von Darmnekrosen. In der Summe besteht ein deutlicher Vorteil für die Patienten durch die Anwendung von Patiromer als Therapie der Hyperkaliämie. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese heutige Anhörung möchten wir gern nutzen, um die Wertigkeit und die Bedeutung der Befunde darzulegen und zu diskutieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich möchte anschließen mit der ersten Frage an das, was Sie gerade gesagt haben. Die Frage richtet sich an die Kliniker. Das IQWiG hat ja gesagt, dass die zVT nicht umgesetzt wurde; Sie haben gerade dargestellt, dass im Rahmen der Zulassungsstudie, die ja Placebo-kontrolliert war, die zVT zumindest bedingt umgesetzt worden sei, weil eben eine Optimierung der medikamentösen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen vor Einschluss in die Studie erfolgt sei, Anpassung der RAASi-Therapie und Gabe von kaliumsenkenden Diuretika erfolgt sei. Des Weiteren sei eine Ernährungsumstellung und Beratung bei jedem Termin erfolgt, die Gabe des Austauschcharzes SPS sei für den Vergleichsarm nicht klinisch angemessen; das ist das, was wir gehört haben. Da ist aber doch die Frage, die sich mir stellt, wenn ich jetzt beurteilen muss, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt worden, wir haben hier eine rein Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie: Ist da im Einzelfall – das kann ja eigentlich nicht der Fall sein – eben dann eine Abwägungsentscheidung getroffen worden, lagen jetzt Kontraindikationen für die von Ihnen sicherlich zu Recht als in manchen Fällen kritisch beschriebene RAAS-Inhibitoren oder für SPS und CSP vor? Das wird auch in den

Stellungnahmen der Kliniker so ein bisschen deutlich, indem dort geschrieben wird, dass Patiomer zumindest die Möglichkeit zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer RAAS-Inhibitorentherapie in wirksamer Dosierung ermögliche, aktuell aber hier wegen des Risikos von Hyperkaliämien in vielen Fällen eben nur eine unterdosierte Anwendung erfolgt - das ist ja auch alles richtig, mag ja auch so sein, aber die Frage ist: Ist das hier irgendwie dokumentiert, ist das hier sauber abgeschichtet worden? Sie verweisen auf die weitreichenden Konsequenzen für die Langzeitprognosen von Patienten, für mich ist die entscheidende Frage, und die stelle ich jetzt an die Kliniker: Wenn das im Einzelfall jetzt im Rahmen einer nachgelagerten Studie patientenindividuell dokumentiert worden wäre, „für den kommt eine RAAS-Inhibitorentherapie nicht infrage, für den kommt etwas anderes nicht infrage“, so dass man hier sagt, da ist man am Ende der Kette und muss jetzt patientenindividuell hier in die Wirkstoffklasse umswitchen, dann wäre das für mich nachvollziehbar. Aber das gab es ja bei der Zulassungsstudie nicht. Da haben wir Placebo versus den in Rede stehenden Vergleichsarm gehabt, und da möchte ich gern von den Klinikern, soweit Sie sich dazu einlassen möchten, wissen: Wie hätte man so eine Abschichtung hinbekommen können, oder ist das im Rahmen der Zulassungsstudie erfolgt? Nach meiner Wahrnehmung nicht, weil da wirklich nur Placebo als weitere Medikamentengabe in Betracht kam und der Hinweis auf Ernährungsumstellung – das ist ja selbst gesagt worden von Ihnen, das halten die Leute nicht durch –, das ist alles ein bisschen schwierig. Das macht es für mich ein bisschen komplex. Dann Studiendauer, für mich auch ein wichtiger Punkt. Wir sagen normalerweise bei chronischen Erkrankungen 24 Wochen; alles, was drunter ist, ist hübsch, bringt uns vielleicht auch der Wahrheit näher, ist aber doch hochproblematisch, um daraus eine Nutzenbewertung abzuleiten. Da hätte ich gerne auch von den Klinikern eine Aussage, wenn Sie das tun möchten. Wer möchte? Keiner? Dann fangen wir an, Herr Professor Böhm.

Herr Prof. Dr. Böhm (UKS): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, geht es um zwei Punkte hier. Das eine ist die Nichtverwendung einer Therapie, und das zweite ist, was Sie als „Abschichtung“ sagten, die Dokumentation der Herzinsuffizienz begleitenden – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wieso eben eine Alternativtherapie nicht in Betracht kam.

Die notwendige Therapie mit RAAS-Inhibitoren ist gut dokumentiert in der RAAS-Inhibitions-Studie, was RAAS-Inhibitoren angeht und mineralokortikoide Antagonisten. Unter Patiomer haben doppelt so viele Patienten diese Therapie vertragen, also unter kontrollierten Bedingungen. Also dieser Punkt ist dokumentiert in Studien wie OPAL und anderen. Das zweite ist die Vergleichstherapie. Es gibt aus meiner Sicht als Kliniker keine Vergleichstherapie; SPS und so Dinge habe ich persönlich nur akut eingesetzt unter Inkaufnahme vieler Nebenwirkungen und eines lebensbedrohlichen Ileus. Das Internet ist voll von den Darmperforationen, das ist kein abstraktes Problem, das heißt, die Behandlungsintensität in den Herzinsuffizienten-Kollektiven ist so niedrig, dass es gar keine verlässlichen Zahlen gibt, weil jeder Kliniker davor abschrecken würde, es auf Dauer zu nehmen, und auch eine Therapie über diese Wochen wäre nicht möglich gewesen. Also aus meiner Sicht, in meinen Situationen gibt es zwei Dinge. Erstens, ich muss eine Studie designen, und zweitens, ich sitze in einer Ethikkommission. Punkt eins: Im Design einer Studie so eine Vergleichstherapie zu initiieren würde zu so vielen Therapieabbrüchen führen, dass die Studie schon in der Planung ad absurdum geführt werden würde. Das Zweite ist: Als Mitglied einer Ethikkommission würde ich dem wahrscheinlich nicht zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Böhm. – Herr Professor von Haehling bitte und dann hat Herr Helms – – Sie hatten sich auch gemeldet? Sie hatten jedenfalls genickt, dann sind Sie der Nächste. – Herr von Haehling bitte.

Herr Prof. Dr. von Haehling (DGIM): Ich kann Herrn Professor Böhm da nur zustimmen an der Stelle, dass es keine vergleichbare Therapie gibt, weil es gerade auch für die natriumhaltigen Kationenaustauscharze so ist, dass man gerade bei den Herzinsuffizienten große Schwierigkeiten hat, sie einzusetzen, weil es zu einer Verschiebung des Wasserhaushaltes kommen kann. Dazu kommt, dass die Studien, die Zulassungsstudien für das SPS zum Beispiel, im Schnitt nur zwischen einem bzw. sieben Tagen Dauer waren, das heißt, es gibt keine Langzeitdaten. Auch ich habe dieses Resonium, um das es hier ja im Wesentlichen geht, äußerst selten eingesetzt und habe es wenn, dann eben tatsächlich nur über wenige Tage eingesetzt, weil man die Risiken kennt und weil es tatsächlich gerade in der Herzinsuffizienz praktisch keine Sicherheitsdaten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Haehling. – Herr Dr. Helms und dann Frau Professor Angermann.

Herr Dr. Helms: Ich wollte nur noch einmal ergänzend sagen zu dem, was Professor Böhm Ihnen mitgeteilt hat: Es erlaubt uns, eben eine leitlinienkonforme RAASi-Therapie beizubehalten, weil häufig Medikationen wie Aldactone und andere Substanzen reduziert oder abgesetzt werden müssten. Das ist bei diesem Medikament ein extremer Vorteil für uns als Behandler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Als Nächste Frau Professor Angermann.

Frau Prof. Dr. Angermann (DGK): Danke, dass ich hier für die Deutsche Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung sprechen darf. Ich bin Kardiologin und Herzinsuffizienzspezialistin und habe vielleicht aus diesem Hintergrund eine besondere Perspektive. Ich wollte noch einmal den Punkt hier zur Diskussion bringen, dass es, etwas anders als im Dossier bzw. der Dossierbewertung dargestellt, sich bei der chronischen Hyperkaliämie ebenso wie bei der akuten Hyperkaliämie um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild handelt, was unsere Möglichkeiten beim Studiendesign auch einschränkt. Wir müssen einfach sicherstellen, dass diese Patienten gut kontrolliert und sicher therapiert werden. Das bedeutet, dass wir bestimmte Patienten, also Patienten mit schwerer Hyperkaliämie, Werte über 5,5 Millimol pro Liter, überhaupt in solche Studien nicht gerne einschließen würden. Man setzt solche Patienten in einem lebensbedrohlichen oder potenziell lebensbedrohlichen Zustand auch nicht gern dem Risiko aus, eine unsichere Diätberatung und Therapie oder mit Nebenwirkungen behaftete Therapie zu erhalten. Noch sind solche älteren, oftmals gehbehinderten alleinstehenden und immobilen Patienten gut in der Lage, zu täglichen Kaliumkontrollen in Praxen aufzuschlagen. Es gibt ja leider noch keine Point-of-Care-Bestimmungen von Kalium und Natrium. Solche Dinge sind aber in der Entwicklung; das ist interessant, es wird auch diese Art der Therapie sehr beeinflussen und die Kosten, die dafür entstehen. Aber diese Patienten brauchen eine durch Evidenz gesicherte sichere Therapie, sodass wir vonseiten der DGK eigentlich gerne zur Diskussion stellen wollen, dass auch Kaliumspiegel, Hyperkaliämie, per se ein patientenrelevanter Endpunkt ist und dass die Senkung durch die Studienlage, anders als die Effekte auf klinische Endpunkte wie Tod und Hospitalisierung, eigentlich recht gut und überzeugend dargelegt sind, sodass wir auch aus Sicht der DGK für einen nicht bestimmbareren Zusatznutzen plädieren würden. Tatsächlich würden wir andererseits aber auch mehr

Wissen darüber, in welcher Schichtung solche Therapien dann im Einzelfall erfolgen, gerne haben und daher eben eigentlich auch darum bitten, diesen limitierten Zusatznutzen einerseits zu gewähren, andererseits aber auch systematische Dokumentation der Therapieverläufe anmahnen, sodass wir über die Therapieintensität, Effekte, dauerhafte Wirkungen, eventuell auch Nebenwirkungen, noch mehr Daten und auch an größeren Kollektiven gewinnen können.

Einen letzten Punkt wollte ich gerne gleich hier auch anschließen. Der betrifft letztlich die Kosten der Hyperkaliämie. In der Dossierbewertung gibt es ja einen Kostenabschnitt, und aus Balancegründen würde ich eigentlich sehr begrüßen und dafür plädieren, dass man auch die Kosten der Hyperkaliämie per se, gemessen in Krankenhausaufnahmen wegen Hyperkaliämien und Todesfällen, die aus diesem Grund eintreten, in diese Kostenrechnung mit einbezieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Angermann. Zum letzten Punkt will ich nur sagen: Wir machen – ich sage: Gott sei Dank – hier an der Stelle üblicherweise keine Kosten-Nutzen-Bewertung und keine gesundheitsökonomische Bewertung dergestalt, dass wir Langzeitbetrachtungen, die wir ja bei vielen anderen Erkrankungen auch haben, Hospitalisierungen, etc. pp., in die Bewertung mit einbeziehen. Sie haben für eine Nachbeobachtung, um den Evidenzkörper zu vergrößern, und, damit verbunden, für eine Befristung sich ausgesprochen, damit man nach zwei oder drei Jahren schauen kann: Wie bildet sich das in der Versorgungspraxis auch in der Realität ab? Herr Remppis dazu? – Ja.

Herr Prof. Dr. Remppis (HGZ): Wir haben es hier mit Erkrankungen zu tun, die eine sehr, sehr hohe Mortalität haben. Gerade die Herzinsuffizienz und die Niereninsuffizienz in Kombination, zudem noch mit Diabetes sehr häufig gemeinsam auftretend, haben eine Mortalität, die schlimmer noch ist als neoplastische Erkrankungen, als Tumorerkrankungen, und in der täglichen Routine wie wir sie auch in der Entwicklung großer Herzinsuffizienzregister in Deutschland erlebt haben, die wir selber mit aufgebaut haben, stehen wir täglich einer Versorgungslücke gegenüber. Wir wissen aus großen Studien, dass maximal 30 Prozent der Patienten leitliniengerecht aufdosiert werden mit den Medikamenten, die das Leben verlängern. Bis zu 15 Prozent der Patienten haben überhaupt keine Therapie. Das ist sehr, sehr häufig geschuldet eben gerade der Tatsache der Hyperkaliämie, und wir benötigen gerade ... (akustisch unverständlich) wegen dieser Medikamente, dieser lebensrettenden Medikamente eine gesicherte Langzeittherapie, um die Hyperkaliämie als solche zu verhindern. Jetzt kommt noch etwas dazu: Aus der täglichen Routine ist im Allgemeinen der Kardiologe immer noch dazu angetan, hohes Kalium zu haben oder zu glauben, die kardiologische Katastrophe, der Rhythmustod, würde dadurch zurückgedrängt. Wir wissen jetzt aus verschiedensten Studien, dass wir einen sehr engen Bereich haben für Kalium, in dem wir optimal agieren können. Der ist so eng gefasst, dass wir den im Grunde genommen in der Routine ständig überlaufen. Wir müssen uns aber von den großen Studien auch vorhalten lassen, dass bereits bei leichter, moderater Hyperkaliämie bereits die Mortalitätskurve ansteigt. Wer da wo die Grenze ziehen mag, das sollen Statistiker entscheiden, aber wir sind täglich eigentlich schon über das normale Maß hinaus, haben uns daran gewöhnt. Wenn man sich die Daten anguckt, darf man das eigentlich nicht tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diesen Hinweis und für diese Darstellung. – Frau Wieseler und Herr Heckemann.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde vielleicht noch einmal kurz auf Ihr Statement zurückkommen, dass wir die Studie nicht anerkannt haben, weil vielleicht nicht bei allen Patienten diese Polystyrole eingesetzt wurden. Sie haben beschrieben, dass eine solche Studienplanung nicht möglich wäre und es auch nicht möglich wäre, eine solche Studie durch eine Ethikkommission zu bekommen. Das war überhaupt nicht die Anforderung, die wir an eine Studie oder an eine Umsetzung der zVT gehabt hätten. Die zVT des G-BA ist ja eben genau diese patientenindividuelle Anpassung des gesamten Therapieumfelds, das in diese Hyperkaliämie hineinwirkt, und eben nicht die Behandlung aller Patienten mit zum Beispiel den zugelassenen Polystyrolen. Genau diese patientenindividuelle Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten haben wir nicht gesehen in der Studie. Sie haben beschrieben, die Therapie der Patienten sei vor der Studie optimiert worden in Bezug auf das Problem Hyperkaliämie. Das sehen wir in Ihrem Protokoll nicht. Also das Protokoll beschreibt genau nicht, dass die Patienten – damit meine ich jetzt alle Medikamente, die in diesen Komplex hineinwirken, dass die angepasst oder optimiert werden sollten vor der Studie, was ja vielleicht auch gar nicht möglich ist, weil Sie eigentlich ja eine Reaktion auf die akute Situation benötigen. Also, Sie haben vor der Studie keine Optimierung in Bezug auf das Problem, dazu kommt, dass Sie in der Studie außer bei den RAASi-Inhibitoren keine Anpassung der Begleitmedikation erlaubt haben. Sie haben vielmehr explizit darauf hingewiesen, dass die andere Therapie stabil gehalten werden sollte, zum Beispiel Betablocker. Auch so etwas wirkt der patientenindividuellen notwendigen Anpassung entgegen. Aus diesen Gründen haben wir die zVT des G-BA als „nicht umgesetzt“ angesehen, und nicht, weil nicht jeder Patient die Polystyrole bekommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie das kommentieren? – Herr Schleibner, bitte.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Wir waren und wir sind der Meinung, dass in der kontrollierten Studie OPAL die zweckmäßige Vergleichstherapie weitgehend umgesetzt wurde. Dazu kurz zu Ihren aufgeführten Punkten. Das Studienprotokoll schrieb vor, dass die Patienten hinsichtlich Grunderkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, gut eingestellt sein mussten. Das Studienprotokoll erlaubte oder schrieb vor, die Diätberatung als obligates Mittel. Bei der Begleitmedikation macht das Studienprotokoll zwei Aussagen. Einmal im Sinn der Auswertbarkeit die Begleitmedikation nach Möglichkeit konstant zu halten, gleichzeitig aber auch patientenindividuell nach medizinischer Notwendigkeit die Begleitmedikation zu modifizieren, das heißt, Schleifendiuretika ansetzen, Dosis erhöhen, RAASi-Medikation in der Dosis modifizieren bis absetzen. In der Summe glauben wir, dass die Begleitmedikation und die anderen Maßnahmen der zVT gut abgebildet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Heckemann bitte.

Herr Dr. Heckemann: Ich hätte da noch eine ein bisschen theoretischere Frage: Es gibt ja von diesem Medikament drei verschiedene Dosierungen, kann man damit, also mit der höchsten Dosierung, jede Hyperkaliämie in den Griff bekommen, also in den Normbereich, den man haben will? Das wäre die erste Frage, die zweite wäre: Es gibt ja offensichtlich ein wesentlich geringeres Hypokaliämierisiko als bei Resonium, und da wäre für mich einfach die chemische Erklärung dafür, warum das so ist, schon noch einmal interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Die Dosierung wurde angesprochen. Die Studien AMETHYST und OPAL wurden einer Nachauswertung unterzogen im Rahmen der

Medikamentenzulassung. Dabei wurde festgestellt, dass eine Tagesdosis von 8,4 Gramm die wirksamste Dosis darstellt in dem Sinn, dass bei dieser Dosierung eine Wirksamkeit nachweisbar ist. Die Zulassung lässt uns dann einen Korridor zwischen 8,4 und 25,2 Gramm, sodass patientenindividuell im Bedarfsfall eine Aufdosierung möglich ist. Für Ihre zweite Frage erlaube ich mir, an meinen Kollegen Dr. Thomas Hardt weiterzuleiten.

Herr Dr. Thomas Hardt (Fresenius): Zu Ihrer Frage des geringeren Hypokaliämierisikos. Die Ursache ist, dass Patiromer eben nicht hochspezifisch wirkt und nicht hochselektiv, sodass mit nachlassender Kaliumkonzentration im Darmvolumen auch die Menge an Kalium, die entfernt wird, sinkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Die erste Frage war jetzt noch nicht beantwortet. Sie hatten ja nur gesagt, die Wirkung, Dosiswirkungsbeziehung lässt dann nach bei einer höheren Dosierung, bei der dreifachen; aber meine Frage war, ob man jede Hyperkaliämie damit in den Normalbereich bekommt. Die Antwort hatte ich jetzt noch nicht gehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Wie gesagt, die Therapie wird in jedem Fall patientenindividuell gestaltet. Wir können dokumentieren, dass wir im Einzelfall durch sozusagen Auftitration befriedigende Behandlungsergebnisse erzielen. Wir können Ihnen aber nicht garantieren, dass in jedem Fall ein Patient durch Patiromer normokaliämisch wird. In diesem Fall gibt es andere Therapiemöglichkeiten, und die muss man dementsprechend auch nutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lack.

Herr Lack: Dann habe ich hier noch eine Frage. Die Studie war doch aber so aufgebaut, dass nur in den ersten vier Wochen Patiromer eingesetzt wurde, und nur die Patienten, die damit in den Zielbereich kamen in den ersten vier Wochen oder ausreichend angesprochen haben, wurden dann fortgeführt, und das waren doch weniger als die Hälfte der Patienten, mit denen die Studie fortgeführt wurde in dem randomisierten Teil, in Teil B. Das heißt also, in vier Wochen erreichen Sie bei mehr als der Hälfte der Patienten eben nicht diesen Normbereich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Es ist tatsächlich so, dass der angestrebte Normbereich bei der Mehrzahl der Patienten, nicht bei der Hälfte, sondern bei der Mehrzahl der Patienten erreicht wurde und dass protokollkonform dann eine Selektion der Patienten vorgenommen wurde, die in den randomisierten Bereich eintraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Remppis nein, Herr Lack wird gleich noch einmal nachfragen, nehme ich an, – Herr Remppis, aber jetzt zunächst noch einmal Herr Lack und danach Herr Korst.

Herr Lack: Wenn ich das jetzt gerade richtig verstanden habe, sind also ungefähr 60 Prozent nicht in den Normbereich gekommen; Sie sagen ja auch, mehr als die Hälfte, die Mehrzahl, das ist ja richtig, und nur mit denen haben Sie die Behandlung fortgeführt. Ist das denn zeitabhängig? Würden die 60 Prozent oder die im weiteren Verlauf der Studie Ausgeschlossenen irgendwann auch noch einmal in den Normbereich kommen? Mir erschließt sich jetzt nicht so richtig die Rationale, warum man die Studie nur mit einem Teil

der Patienten fortführt, warum nur mit denen, die in den Normbereich kommen, und die anderen lässt man dann außen vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Wir haben hier einen Streitpunkt um die 60 Prozent, die Sie postulieren. Nur tatsächlich ist es so, dass durch die Gabe von Patiromer 90 Prozent der Patienten in den gewünschten Kaliumbereich kamen. Das Protokoll machte Vorschriften. Die Vorschriften waren in Absprache mit regulatorischen Behörden, dass nicht alle diese Patienten in den randomisierten Bereich herübergenommen werden sollten oder durften. Aber tatsächlich ist es so, dass durch Gabe von Patiromer die große Mehrzahl der Patienten normokaliämisch wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da muss ich jetzt doch nachfragen. Also entweder hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung hier fehlerhafte Angaben gemacht oder Sie. Mir erschließt sich aus den zugrundeliegenden Daten, die ich habe, dass bei annähernd 60 Prozent der Patienten der Kaliumspiegel nicht zwischen den 3,8 und 5,1 Millimol-Prozentbereich lag und deswegen die Patienten nicht in die B-Phase eintraten. Welche denn von Ihnen, von den regulatorischen Behörden gemachten Absprachen oder Kriterien gab es denn, die Patienten nicht in B zu lassen, wenn es denn nicht der Kaliumwert war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Die regulatorischen Behörden haben die sozusagen Auflage erteilt, dass nur Patienten, die mit einem Kaliumwert von $> 5,5$ in die Studie eintreten in die Phase B kommen. Das war der wesentliche Grund, warum in der randomisierten Phase eben nur 60 Prozent der Patienten drin sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Verstehe ich nicht mehr.

Herr Prof. Dr. Remppis: Aber noch einmal: 90 Prozent kommen in den Normbereich, ja? 90 Prozent kommen in den Normbereich. Aber jetzt sprechen Sie davon, im Teil B waren nur die, die über 5,5 waren?

(Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Initial.)

– Ach, initial. Warum hat man die anderen dann überhaupt eingeschlossen, wenn die gar keine Chance hatten, in Teil B zu kommen? Oder gab es da noch einmal zwischendurch eine Absprache mit der Zulassungsbehörde? Aber die hätten doch gar keine Chance, mit einem anderen Ausgangswert in den Teil B zu kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Wir kommen gerne zu gegebener Zeit –

Herr Dr. Müller (Fresenius): Dazu möchte ich vielleicht etwas sagen. Diese Studien, OPAL, sind natürlich mit einem ganz anderen Hintergrund aufgesetzt worden, wir können diese Daten gerne nachreichen, was die genauere Rationale der Einschlüsse in die Phase A, Phase, B war. Auf Ihre Frage –das war ja der Trigger von Ihnen, Herr Heckemann – bezüglich der Dosierung 8,4 Gramm können alle Hyperkaliämien mit dieser Auftitration bis zu 25,2 Milligramm therapiert werden: Da vielleicht einfach die historischen Daten, die wir jetzt in den USA seit zwei Jahren am Markt sehen. Meines Wissens bekommen dort 85 Prozent der Patienten mit diagnostizierter Hyperkaliämie die 8,4-Dosierung und nur ein sehr, sehr

geringer Prozentsatz muss auftitriert werden, um egal welche Hyperkaliämie in den Griff zu bekommen. Bezüglich der Studiendaten: Wie gesagt, da können wir diese Frage von Ihnen gerne nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Remppis und Herrn Korst.

Herr Prof. Dr. Remppis (HGZ): Es gab vorher noch die Frage nach einem theoretischen Grund, warum Hypokaliämien nicht drohen unter der Therapie. Die Regulation des Kaliumhaushaltes im Körper ist deutlich komplexer, als man sich das so vorstellt, und es wird nicht nur über die Niere das Kalium eliminiert. Man weiß, dass gerade bei kranken Patienten mit Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diabetes usw. aufgrund erhöhter Kaliumwerte Ersatzausfuhrmechanismen in Gang treten; so ein ganz wichtiger Ausfuhrmechanismus führt über den Darm. Der wird deutlich hochgefahren, gerade für Nephrologen ist interessant, dass es über den Darm vermehrt über die Expression von Kaliumpumpen zu einer weiteren Ausscheidung von Kalium kommt. Das ist sehr gut vorstellbar, dass, wenn wir das Kalium senken, dieser Druck auf diese Ersatzausfuhr nachlässt und das sozusagen langsam zurückgeht, und wir somit eine sanfte Landung in den Kaliumbereich bekommen. Das also, weil es vorhin eine Frage zum theoretischen Verlauf der Kaliumkurven gab. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war die zweite Frage von Herrn Heckemann. – Jetzt hat sich Herr von Haehling gemeldet. Herr Professor von Haehling, bitte.

Herr Prof. Dr. von Haehling (DGIM): Ich wollte aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin auch noch einmal betonen, wie extrem wichtig tatsächlich die Auftitration für die herzinsuffizienten Patienten von dem Spironolacton und damit dem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten ist, die als Nebeneffekt in der Zulassungsstudie in 5 bis 25 Prozent zu Hyperkaliämie geführt haben. Aber diese Substanzen wiederum führen zu einer bis zu 25-prozentigen Reduktion des relativen Risikos zu sterben. Man kann die Bedeutung dieser Substanzen wirklich nicht überbewerten. Leider ist die Therapie häufig mit einer Hyperkaliämie, die, – das haben wir ja bereits gehört – in vielen Fällen als durchaus lebensbedrohlich anzusehen ist, assoziiert. Ich wollte nur noch einmal die Bedeutung der verschiedenen RAASi-Inhibitoren für die Therapie herausstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Korst bitte.

Herr Korst: Ich habe noch eine Frage zum Studiendesign. Aus der EMA-Studie bzw. dem EMA-Zulassungsdokument oder aus der OPAL-Studie geht hervor, dass die Patientengruppen „chronische Nierenerkrankung im Stadium V, die nicht an der Dialyse sind“, aber auch „chronische Nierenpatienten im Stadium V, die an der Dialyse sind“, sehr stark unterrepräsentiert waren, also zumindest wird bei der Zusammenfassung davon gesprochen, dass nur begrenzte klinische oder halt keine Daten vorliegen für Dialysepatienten, gut, Kinder, ist klar, aber auch Patienten mit terminaler Nierenerkrankung. Dann ist auch unklar, wie halt die Langzeitsituation aussieht, wobei, wie gesagt, ich noch sagen muss: Bei Dialysepatienten spielt das Thema natürlich schon eine große Rolle und es wäre auch schon wünschenswert, wenn neben der Ernährungsberatung eine weitere Möglichkeit wäre. Aber gerade für diese Patientengruppe gibt es da keine belastbaren Daten. Oder gibt es mittlerweile mehr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? Ja, Herr Schleibner.

Herr Dr. Schleibner (Fresenius): Im Rahmen der Studienplanung, die unter Zulassungsaspekten durchgeführt wurde, kam man damals überein, dialysepflichtige Patienten nicht in die Studie aufzunehmen, um ein möglichst greifbar homogenes Patientengut zu erzielen. Sie haben Recht, bei Dialysepatienten gibt es auch diese Fragestellung. Die Fragestellung, wie man mit Patiromer bei Dialysepatienten therapeutisch eingreifen kann, wird durch diese Studie nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Sie haben in Ihrem Dossier ja beschrieben, dass Sie eine Langzeitstudie begonnen haben oder planen – das ist mir nicht ganz klar –, eine RCT mit patientenrelevanten Endpunkten gegen die zVT des G-BA. Sie sprechen da von Endpunkten wie Arrhythmien, Mortalität und Hospitalisierung; das ist ja sicherlich etwas, was interessant ist. Können Sie absehen, wann diese Studie abgeschlossen sein wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Dr. Müller (Fresenius): Das möchte ich ganz gern beantworten. Wesentlich der Limitierungen der Studiendaten, die wir im Dossier eingereicht haben, haben wir natürlich, sobald wir vor circa 15 Monaten mit in die Verantwortung kamen nach Kauf dieses Produktes dieser Firma in den USA, alles daran gesetzt, die zweckmäßige Vergleichstherapie im Early Advice mit dem G-BA in jede Studienplanung mit aufzunehmen, die zu diesem Produkt fortgeführt wird. Wir wissen momentan für diese DIAMOND-Studie, – die ist noch in der Planungsphase, in der Diskussion –, das ist eine aus der Expertengruppe aus den USA getriebene Studie zusammen mit unserem Headquarter in Zürich. Es wird Studienzentren in Deutschland geben, also wir haben hier sofort genau die zweckmäßige Vergleichstherapie mit genau den Punkten, die Sie beschrieben haben, also auch longitudinale Dokumentation der entsprechenden Anpassung von Ernährung, von Medikamenten, definitiv kein Ausschluss von SPS, also auch SPS in dem Basket der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufrechtzuerhalten; das haben wir alles eingebracht. Die Studie ist wie gesagt in Planung, und sobald wir mehr darüber wissen, sobald wir Details haben, möchten wir dazu natürlich sehr, sehr gerne mit dem G-BA in eine entsprechende Diskussion gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Professor Fliser und dann Frau Angermann.

Herr Prof. Dr. Fliser (DGfN): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, ich sitze hier für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie und möchte ein bisschen zurück auf die Frage kommen, wie der Versorgungsalltag von Patienten mit präterminaler oder terminaler Niereninsuffizienz, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz aussieht. Wir haben das Glück, dass wir seit diesem Jahr zum ersten Mal zuverlässige und verlässliche Daten haben zu diversen Aspekten der präterminalen Niereninsuffizienz aus der DOPPEL-Studie. Lassen Sie mich ganz kurz sagen, was das ist. Das ist eine weltweite Studie, in der mittlerweile 14 000 Patienten beobachtet werden. Sie ist prospektiv, sie ist sehr streng randomisiert, und zwar werden in allen Ländern – das sind die USA, Japan, Brasilien, Frankreich und Deutschland – die Zentren und die Patienten randomisiert ausgesucht. In Deutschland haben 30 niedergelassene Praxen teilgenommen, es wurden 3 000 Patienten randomisiert untersucht. Hier habe ich die ersten Daten, die übrigens auch jetzt in Kopenhagen bei der europäischen Gesellschaftstagung der Nephrologie vorgestellt wurden. Wir haben bei Patienten, die eine präterminale Niereninsuffizienz im Stadium 4 haben, das heißt, wenn man das so salopp sagen darf, eine Nierenfunktion deutlich unter 30 Prozent,

etwa 10 Prozent Patienten mit einer Hyperkaliämie von über 5,5 Millimol, und Sie können glauben, das sind alle Patienten, bei denen alle Maßnahmen ausgeschöpft wurden, weil diese Patienten in 5 bis 9 Prozent der Fälle eine kurzfristige Gabe eines Kalium-Binders, – in dem Fall war das natürlich SPS in Deutschland oder CPS – bekommen haben. Übrigens interessante Daten: In den Vereinigten Staaten gibt es diese Gabe praktisch nicht, weil die amerikanischen Ärzte angehalten sind, SPS nicht mehr zu verordnen wegen der gefährlichen Nebenwirkungen. Also in Amerika haben wir 0,2 Prozent Einnahme von SPS; bei uns immerhin 5 bis 9 Prozent. Trotzdem haben wir eine Hyperkaliämie in 2 Prozent dieser Patienten von über 6 Millimol pro Liter, das heißt, hier haben Sie nur noch eine einzige Möglichkeit, nämlich Hämodialyse anzufangen, und ich glaube, versorgungstechnisch, – das sind sehr belastbare Daten – wäre ein Medikament, das das noch ein bisschen hinauszögert, wunderbar. Auf Ihre Frage zurückkommend: Wir haben solche Daten auch aus der DOPP-Studie; das ist die Studie, die speziell Dialysepatienten führt. Dort haben bis zu 16 Prozent aller Dialysepatienten permanent ein Kalium von über 6 Millimol pro Liter, permanent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Angermann bitte.

Frau Prof. Dr. Angermann (DGK): Ich möchte sehr gern auch in Anlehnung an Ihre Frage noch einmal auf die in Planung befindliche DIAMOND-Studie zurückkommen und ergänzen, dass wir aus Sicht der Fachgesellschaft glauben, dass die aktuelle Datenlage zu dem klinisch relevanten Endpunkt Hyperkaliämie, dessen Implikationen wir sehr, sehr genau kennen, eigentlich recht ausreichend ist, auch wenn jetzt nicht sehr viele Patienten in diesen Studien waren, dass wir tatsächlich als Fachgesellschaft nicht gerne warten wollen, bis mehrere Jahre später diese Endpunktstudie fertig ist; denn ich denke, diese Dreiecksbetrachtung, dass wir die deletären Auswirkungen von Hyperkaliämie einerseits sehr genau kennen und dass die gut belegt sind, und dass wir andererseits den verlässlichen und sicheren Effekt auf die Hyperkaliämie durch diese Studien ganz gut belegt haben, dass das für uns als Fachgesellschaft eigentlich ausreicht, dieses Medikament möglichst zeitnah sehr gerne zur Verfügung haben zu wollen, ähnlich wie es vielleicht die Kollegen, die präterminal niereninsuffiziente Patienten versorgen, auch empfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Angermann. – Weitere Fragen? Sehe ich nicht. Wen haben wir dort hinten? – Herr Dr. Placke, bitte.

Herr Dr. Placke: Ich komme aus Rostock und betreibe dort eine Herzinsuffizienz-Schwerpunkt-Praxis, die zertifiziert ist. Wir haben in den letzten drei Jahren eine Verdopplung unserer NYHA-3-Patienten in der ambulanten Betreuung und unsere Aufgabe ist es, zu verhindern, dass die Patienten in die Klinik müssen, und da benötigen wir eine optimale Therapie, eben mit RAASi, und wir haben in der letzten Zeit zwei Patienten eingeschlossen, die wirklich von dieser RAASi-Therapie auch profitiert haben, die kompensiert durch den Alltag gehen und mit einer Hyperkaliämie konfrontiert wurden, die dann dazu geführt hätte, dass man die RAASi absetzen oder reduzieren müsste mit der Folge, dass die Therapie nicht mehr optimal ist. Also das ist so aus der Versorgungsrealität einfach einmal ein Einblick. Wir sehen uns mit einer zunehmenden Anzahl auch dieser Konstellationen konfrontiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einschätzung, Herr Dr. Placke. Dann schaue ich noch einmal in die Runde. Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich

dem pU noch die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, aus Ihrer Sicht den Verlauf der letzten guten Stunde darzustellen. – Bitte schön, Herr Neujean.

Herr Neujean (Fresenius): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, verehrtes Gremium, vielen Dank für die Möglichkeit einer abschließenden Bewertung aus Firmenperspektive. Ich glaube, die Fragen haben recht deutlich gemacht, dass wir die vorliegende Evidenz zu Patiomer betreffend zweifelsohne noch Informationslücken füllen müssen. Die Diskussionsbeiträge konnten gleichzeitig aber auch, denken wir, unterstreichen, dass mit Patiomer im Vergleich zu den bis dato verfügbaren Therapieoptionen nun eine wichtige Versorgungslücke geschlossen werden kann. Zusammenfassend möchten wir daher festhalten, dass erstens wir die vorliegende Evidenz innerhalb dieses Verfahrens für bewertbar und verwertbar halten, zweitens, dass wir formale Lücken in der Evidenz durch unser zukünftiges in Planung befindliches Studienprogramm zu schließen hoffen, drittens, dass die Therapie der chronisch wiederkehrenden Hyperkaliämie bis dato nur unzureichend bzw. mit großen Limitationen möglich war und viertens, dass wir mit Patiomer nun erstmalig ein Produkt in den Händen halten, das Patienten die langfristige sichere Kontrolle der chronischen wiederkehrenden Hyperkaliämie ermöglicht ohne den Aufwand und Stress täglicher Laborkontrollen. Abschließend, fünftens, dass Patiomer unter Berücksichtigung dieser Punkte ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen zugestanden werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an die Vertreter des Unternehmens, die Vertreter der Fachgesellschaften, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Entscheidungsfindung mit einzubeziehen haben, was hier diskutiert worden ist. Ich bedanke mich dafür, dass Sie da waren. Dann können wir diese Anhörung beenden. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-04-01-D-351 Patiromer

Stand: August 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Patiromer Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Poly(styrol-co-divinylbenzol)-sulfonsäure, als Calcium- oder Natriumsalz
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse zur Hyperkaliämie vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Patiromer ATC: V03AE Name: Veltassa™	Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen.
Poly(styrol-co-divinylbenzol)-sulfonsäure, als Salz ATC: V03AE01 (z.B. Resonium A®, CPS Pulver®, ...)	Behandlung der Hyperkaliämie.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Fischer Taxe

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2016-B-082 (Patiromer)

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29.06.2016

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	2
Indikation:.....	3
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	3
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews.....	4
Systematische Reviews	6
Leitlinien	6
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	12
Literatur:.....	14
Anhang:.....	15

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hyperkaliämie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.06.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 117 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 2 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

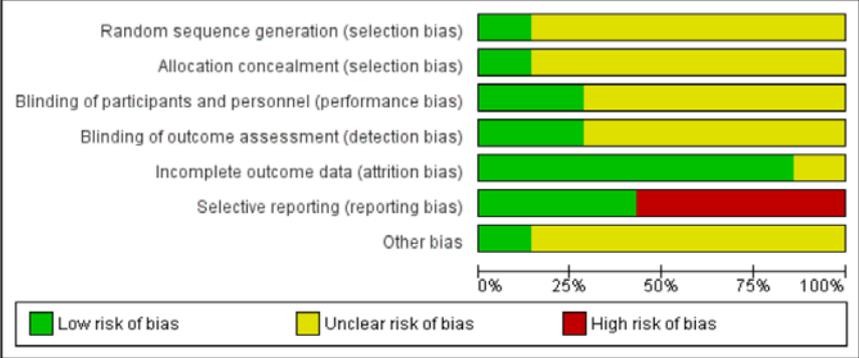
Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

Es konnten keine relevanten IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse zum AWG identifiziert werden.

Cochrane Reviews

<p>Batterink J et al., 2015 [1]. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults.</p>	<p>1. Fragestellung This review looked at the benefits and harms of pharmacological treatments used in the acute management of hyperkalaemia in adults. This review evaluated the therapies that reduce serum potassium as well as those that prevent complications of hyperkalaemia.</p>																															
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: The study population of this review was adults (aged 18 years and over) with hyperkalaemia receiving pharmacological therapy to reduce serumpotassium or to prevent arrhythmias. (Hyperkalaemia was defined as serum potassium concentration \geq 4.9 mmol/L.) Intervention: All pharmacological therapies used in the short-term management of hyperkalaemia were considered, including interventions used to reduce serum potassium as well as therapies used to prevent arrhythmias. Komparator: placebo or another pharmacological therapy Endpunkte: primary: Serum potassium, Mortality, Arrhythmias; secondary: Dialysis, ECG changes, Adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 08/2015 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 studies/241 participants</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The following items were independently assessed by at least two authors using the risk of bias assessment tool.</p> <p><i>Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies</i></p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>Risk of Bias Graph Data</caption> <thead> <tr> <th>Risk of Bias Item</th> <th>Low risk of bias (%)</th> <th>Unclear risk of bias (%)</th> <th>High risk of bias (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Random sequence generation (selection bias)</td> <td>10</td> <td>90</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Allocation concealment (selection bias)</td> <td>10</td> <td>90</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Blinding of participants and personnel (performance bias)</td> <td>25</td> <td>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Blinding of outcome assessment (detection bias)</td> <td>25</td> <td>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td> <td>85</td> <td>15</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Selective reporting (reporting bias)</td> <td>45</td> <td>55</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Other bias</td> <td>10</td> <td>90</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Risk of Bias Item	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)	Random sequence generation (selection bias)	10	90	0	Allocation concealment (selection bias)	10	90	0	Blinding of participants and personnel (performance bias)	25	75	0	Blinding of outcome assessment (detection bias)	25	75	0	Incomplete outcome data (attrition bias)	85	15	0	Selective reporting (reporting bias)	45	55	0	Other bias	10	90
Risk of Bias Item	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)																													
Random sequence generation (selection bias)	10	90	0																													
Allocation concealment (selection bias)	10	90	0																													
Blinding of participants and personnel (performance bias)	25	75	0																													
Blinding of outcome assessment (detection bias)	25	75	0																													
Incomplete outcome data (attrition bias)	85	15	0																													
Selective reporting (reporting bias)	45	55	0																													
Other bias	10	90	0																													
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>																															

- No study evaluated the efficacy of pharmacological interventions for preventing clinically relevant outcomes such as mortality and cardiac arrhythmias
- Sodium polystyrene or other potassium-binding resins:*
- No published RCTs evaluating sodium polystyrene or other potassium-binding resins in hyperkalaemic patients, so we cannot comment on the efficacy of this intervention
- Sodium bicarbonate versus placebo:*
- No studies compared sodium bicarbonate with placebo
- IV calcium:*
- No RCTs found evaluating IV calcium for the treatment of hyperkalaemia

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Evidence for the acute pharmacological management of hyperkalaemia is limited, with no clinical studies demonstrating a reduction in adverse patient outcomes. Of the studied agents, salbutamol via any route and IV insulin-dextrose appear to be most effective at reducing serum potassium. There is limited evidence to support the use of other interventions, such as IV sodium bicarbonate or aminophylline. The effectiveness of potassium binding resins and IV calcium salts has not been tested in RCTs and requires further study before firm recommendations for clinical practice can be made.

Quality of evidence:

The quality of the evidence evaluating pharmacological therapies for reducing serum potassium is generally poor. There was insufficient reporting of allocation procedures, blinding and statistical techniques in nearly all studies. However, the outcome evaluated by most studies (serum potassium) is objective so these methodological short-comings may not have biased the results to any great extent.

Overall completeness and applicability of evidence:

The evidence for acute pharmacological management of hyperkalaemia is strikingly incomplete. For example, sodium polystyrene sulphonate and other potassium-binding resins are routinely used to decrease serum potassium despite a lack of RCTs evaluating these medications in hyperkalaemic patients. Similarly, IV calcium is commonly administered to patients with hyperkalaemia for membrane stabilization despite the absence of any clinical studies to support its use. This shortage of prospective, clinical outcome data likely relates to ethical concerns associated with using endpoints such as cardiac arrhythmia or death. Clinicians cannot justify placebo-controlled studies when available observational data suggests that patient outcomes are poor when hyperkalaemia is left untreated.

	<p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Ergebnisteil wurden nur die zugelassenen Interventionen dargestellt
--	--

Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews im betreffenden AWG identifiziert werden.

Leitlinien

<p>UK Renal Association, 2014 [2].</p> <p>Clinical practice guideline treatment of acute hyperkalaemia in adults</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: This guideline has been developed to improve the treatment of acute hyperkalaemia and reduce the risk of complications associated with hyperkalaemia and its treatment.</p> <p>Scope This guideline focuses on the recognition and emergency treatment of acute hyperkalaemia in adults in secondary care settings. It is applicable to clinicians in all specialties. This guideline does not comprehensively cover the treatment of hyperkalaemia in out-patient or primary care settings.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Suchzeitraum: The literature was reviewed using a multiple database search - The Cochrane Library (1995-2013), Ovid MEDLINE (1946-2013), EMBASE (1974-2013), PubMed (1960-2013), Up-to-Date (2011), Web of Knowledge (2001-2013). The keywords used for literature search were – hyperkalaemia, potassium, treatment, arrhythmias, insulin, salbutamol, calcium, dialysis and cardiac arrest.</p> <p>LoE und GoR: The recommendations in each guideline statement have been graded using the GRADE system in evaluating the strength of each recommendation (1 = strong, 2 = weak) and quality of evidence (A= high, B = moderate, C= low, D = very low). Each guideline statement begins with a recommendation (Grade 1 evidence) or a suggestion (Grade 2 evidence).</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <p>Limitations: Most studies assessing the efficacy of treatment for</p>
---	--

	<p>hyperkalaemia are of patients with end-stage renal disease, are small and have variable designs. Most studies do not assess the incidence of arrhythmias in clinically significant hyperkalaemia and the evidence for the use of intravenous calcium salts in preventing and treating arrhythmias is limited to case reports and anecdotal evidence. Adverse events, including hypoglycaemia, are not consistently reported.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>5. Hyperkalaemia (Guidelines Hyperkalaemia 5.1- 5.6)</p> <p>Guideline 5.1 – Hyperkalaemia: Summary of treatment strategy</p> <p>We recommend that the treatment of hyperkalaemia follows a logical 5-step approach. (1B)</p> <p>Guideline 5.2 – Hyperkalaemia: STEP 1 - Protect the heart; intravenous calcium salts</p> <p>We recommend that intravenous calcium chloride or calcium gluconate, at an equivalent dose (6.8mmol), is given to patients with hyperkalaemia in the presence of ECG evidence of hyperkalaemia. (1A)</p> <p>Guideline 5.3.1 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; insulin-glucose infusion</p> <p>We recommend that insulin-glucose (10 units soluble insulin in 25g glucose) by intravenous infusion is used to treat severe (K⁺ ≥ 6.5 mmol/L) hyperkalaemia. (1B)</p> <p>Guideline 5.3.2 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; insulin-glucose infusion</p> <p>We suggest that insulin-glucose (10 units soluble insulin in 25g glucose) by intravenous infusion may be used to treat moderate (K⁺ 6.0-6.4 mmol/L) hyperkalaemia. (2C)</p> <p>Guideline 5.4.1 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; salbutamol</p> <p>We recommend nebulised salbutamol 10-20mg is used as adjuvant therapy for severe (K⁺ ≥ 6.5 mmol/L) hyperkalaemia. (1B)</p> <p>Guideline 5.4.2 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; salbutamol</p> <p>We suggest that nebulised salbutamol 10-20mg may be used as adjuvant therapy for moderate (K⁺ 6.0-6.4 mmol/L) hyperkalaemia. (2C)</p> <p>Guideline 5.4.3 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; salbutamol</p>

We recommend that salbutamol is not used as monotherapy in the treatment of severe hyperkalaemia. (1A)

Guideline 5.5 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; sodium bicarbonate

We suggest that intravenous sodium bicarbonate infusion is not used routinely for the acute treatment of hyperkalaemia. (2C)

Guideline 5.6 – Hyperkalaemia: STEP 3 – Remove K⁺ from body; cation-exchange resins

We suggest that cation-exchange resins are not used in the emergency treatment of severe hyperkalaemia, but may be considered in patients with mild to moderate hyperkalaemia. (2B)

6. Blood monitoring (Guidelines 6.1 - 6.3)

Guideline 6.1 – Hyperkalaemia: STEP 4 - Blood monitoring; serum K⁺

We recommend that the serum K⁺ is monitored closely in all patients with hyperkalaemia to assess efficacy of treatment and look for rebound hyperkalaemia after the initial response to treatment wanes. (1B)

Guideline 6.2 – Hyperkalaemia: STEP 4 - Blood monitoring; serum K⁺

We suggest that serum potassium be assessed at least 1, 2, 4, 6 and 24 hours after identification and treatment of hyperkalaemia. (2C)

Guideline 6.3 – Hyperkalaemia: STEP 4 - Blood monitoring; blood glucose

We recommend that the blood glucose concentration is monitored at regular intervals (0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 minutes) for a minimum of 6 hours after administration of insulin-glucose infusion in all patients with hyperkalaemia. (1C)

7. Referral to Renal Services (Guidelines 7.1 - 7.3)

Guideline 7.1 - Hyperkalaemia: Specialist Referral

We suggest that patients with severe hyperkalaemia (serum potassium
care team for an urgent opinion, guided by the clinical scenario and its persistence after initial medical treatment. (2C)

Guideline 7.2 - Hyperkalaemia: Treatment facilities

We recommend that patients with severe hyperkalaemia and problems with airway, breathing and/ or circulation (ABC), be referred to the local ICU team in the first instance. (1C)

	<p>Guideline 7.3 - Hyperkalaemia: Treatment facilities</p> <p>We recommend that stable patients with severe hyperkalaemia be admitted to an area with facilities for cardiac monitoring, ideally in a renal unit, coronary care unit, HDU or ICU depending on local facilities or practice. (2C)</p> <p>8. Minimum standards for patient transfer (Guidelines 8.1 - 8.2)</p> <p>Guideline 8.1 - Hyperkalaemia: Transfer to renal services</p> <p>We suggest that transfer to renal services be considered in clinically stable patients in whom hyperkalaemia cannot be controlled (i.e. serum K <6.5 mmol/L) using medical measures particularly in the presence of advanced or oliguric renal failure (either AKI or CKD). (2C)</p> <p>Guideline 8.2 - Hyperkalaemia: Minimum standards for safe patient transfer</p> <p>We suggest that inter- or intra-hospital patient transfer be coordinated by senior clinicians and follows national guidelines. (2B)</p> <p>9. Indications for escalation of care (Guidelines 9.1-9.5)</p> <p>Guideline 9.1 – Hyperkalaemia: Escalation of care</p> <p>We recommend that patients with hyperkalaemia are managed in an area appropriate to their level of clinical need (Level of care 1, 2 or 3). (1B)</p> <p>Guideline 9.2 – Hyperkalaemia: Escalation of care</p> <p>We recommend escalation of care, where appropriate, in all patients with problems with airway, breathing, circulation and/ or disability. (1B)</p> <p>Guideline 9.3 – Hyperkalaemia: Escalation of care – Procedure for referral</p> <p>We recommend that patients are referred to the ICU team by a senior member of the referring team if escalation of care is required from the outset or if the patient fails to respond to initial treatment. (1B)</p> <p>Guideline 9.4 – Hyperkalaemia: Escalation of care – Need for RRT and other organ support</p> <p>We recommend escalation of care in patients with hyperkalaemia requiring renal replacement therapy in addition to other organ support (e.g. ventilation or circulation). (1B)</p> <p>Guideline 9.5 – Hyperkalaemia: Escalation of care – Method of RRT</p>
--	---

	<p>in ICU</p> <p>We suggest that the decision to initiate RRT for patients with hyperkalaemia in the ICU and the chosen modality take into account local practice and dialysis facilities. (2C)</p> <p>10. Hyperkalaemic cardiac arrest (Guidelines 10.1-10.2)</p> <p>Guideline 10.1 – Hyperkalaemia; Cardiac Arrest; special consideration</p> <p>We recommend that hyperkalaemia is considered in all patients who have a cardiac arrest as part of identifying and treating a reversible cause using the '4 Hs and 4 Ts' approach. (1A)</p> <p>Guideline 10.2 – Hyperkalaemia; Cardiac Arrest; dialysis during CPR</p> <p>We suggest that dialysis is considered for hyperkalaemic cardiac arrest if hyperkalaemia is resistant to medical therapy. (2C)</p> <p>11. Hyperkalaemia Treatment Algorithms (Guidelines 11.1-11.2)</p> <p>Guideline 11.1 – Hyperkalaemia; Treatment Algorithm</p> <p>We recommend a standardised approach to the management of patients with hyperkalaemia using the aid of a treatment algorithm (Appendix 4). (1B)</p> <p>Guideline 11.2 – Hyperkalaemia; Treatment Algorithm in cardiac arrest</p> <p>We suggest a standardised approach to the management of patients with hyperkalaemic cardiac arrest using the aid of a treatment algorithm (Appendix 6). (2C)</p> <p>12. Treatment in Primary Care (Guidelines 12.1-12.6)</p> <p>Guideline 12.1 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; hospital referral</p> <p>We recommend that all patients with severe hyperkalaemia ($K^+ \geq 6.5$ mmol/L) are referred to secondary care for immediate assessment and treatment. (1B)</p> <p>Guideline 12.2 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; prevention</p> <p>We recommend that all patients with mild ($K^+ \geq 5.5-5.9$ mmol/L) or moderate ($K^+ 6.0-6.4$ mmol/L) hyperkalaemia have a review of their medication and diet and regular monitoring of serum potassium; the urgency of assessment and frequency of potassium monitoring will</p>
--	---

<p>depend on individual circumstances. (1B)</p> <p>Guideline 12.3 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; prevention</p> <p>We suggest that renin-angiotensin drugs (ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers, aliskiren), potassium sparing diuretics, and/ or loop diuretics are stopped during acute illness lasting > 24 hours duration particularly when associated with hypovolaemia or hypotension (e.g. sepsis, diarrhoea and/or vomiting). (1C)</p> <p>Guideline 12.4 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; monitoring</p> <p>We suggest that renal function is assessed before commencing treatment with drugs that can cause hyperkalaemia and thereafter, renal function and serum potassium be monitored in the community after initiation, after dose adjustments and during acute illness. (2C)</p> <p>Guideline 12.5 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; prescribing</p> <p>We suggest that non-steroidal anti-inflammatory drugs or trimethoprim, particularly in combination with renin-angiotensin blockade, are avoided in the patients with CKD 4 and 5, and care should also be taken in the elderly. (2B)</p> <p>Guideline 12.6 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; pseudo-hyperkalaemia</p> <p>We suggest that patients in the community with suspected pseudohyperkalaemia are referred to hospital for verification of hyperkalaemia and appropriate treatment if necessary. (2B)</p> <p>13. Drug administration and patient safety (Guideline 13.1)</p> <p>Guideline 13.1 – Hyperkalaemia: Drug safety</p> <p>We recommend that hospitals adopt standard regimens for drug administration and monitoring in the treatment of hyperkalaemia to reduce adverse events. (1B)</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 14.06.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees
2	(hyperkalemia* or hyperkalaemia* or hyperpotassemia* or hyperpotassaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#1 or #2 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 14.06.2016

#	Suchfrage
1	hyperkalemia[MeSH Terms]
2	((hyperkalemia*[Title/Abstract] OR hyperkalaemia*[Title/Abstract] OR hyperpotassemia*[Title/Abstract] OR hyperpotassaemia*[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
6	(#4) OR #5
7	(#3) AND #6
8	(#7) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/14"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.06.2016

#	Suchfrage
1	hyperkalemia[MeSH Terms]
2	((hyperkalemia*[Title/Abstract] OR hyperkalaemia*[Title/Abstract] OR hyperpotassemia*[Title/Abstract] OR hyperpotassaemia*[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]

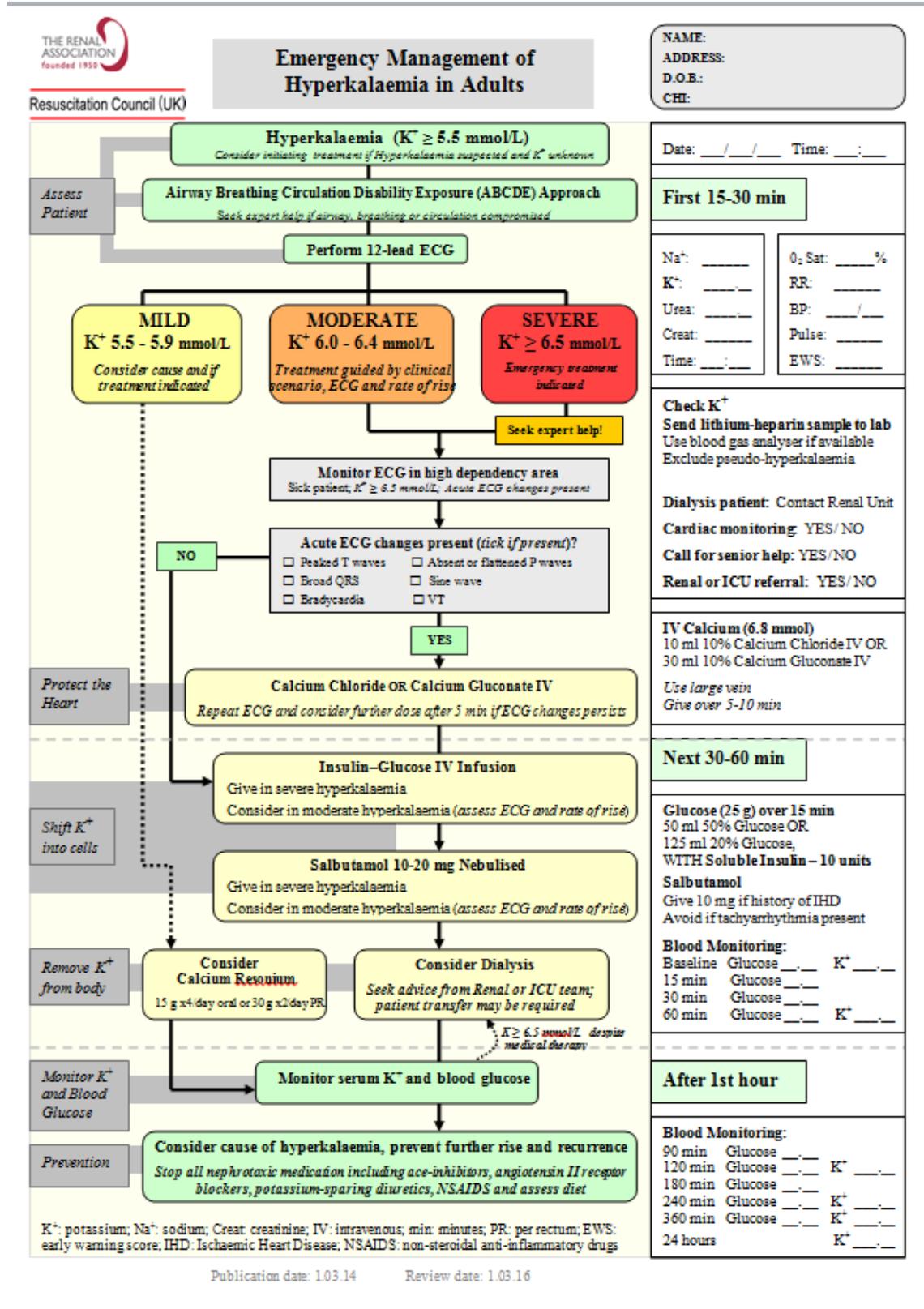
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/14"[PDAT])

Literatur:

1. **Batterink J, Cessford TA, Taylor RA.** Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015; (10):Cd010344. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010344.pub2/abstract>.
2. **UK Renal Association.** Clinical practice guideline treatment of acute hyperkalaemia in adults [online]. Petersfield (GBR): UK Renal Association; 2014. [Zugriff: 13.06.2016]. URL: <http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/joint-guidelines/treatment-of-acute-hyperkalaemia-in-adults/hyperkalaemia-guideline---march-2014.pdf?sfvrsn=2>.

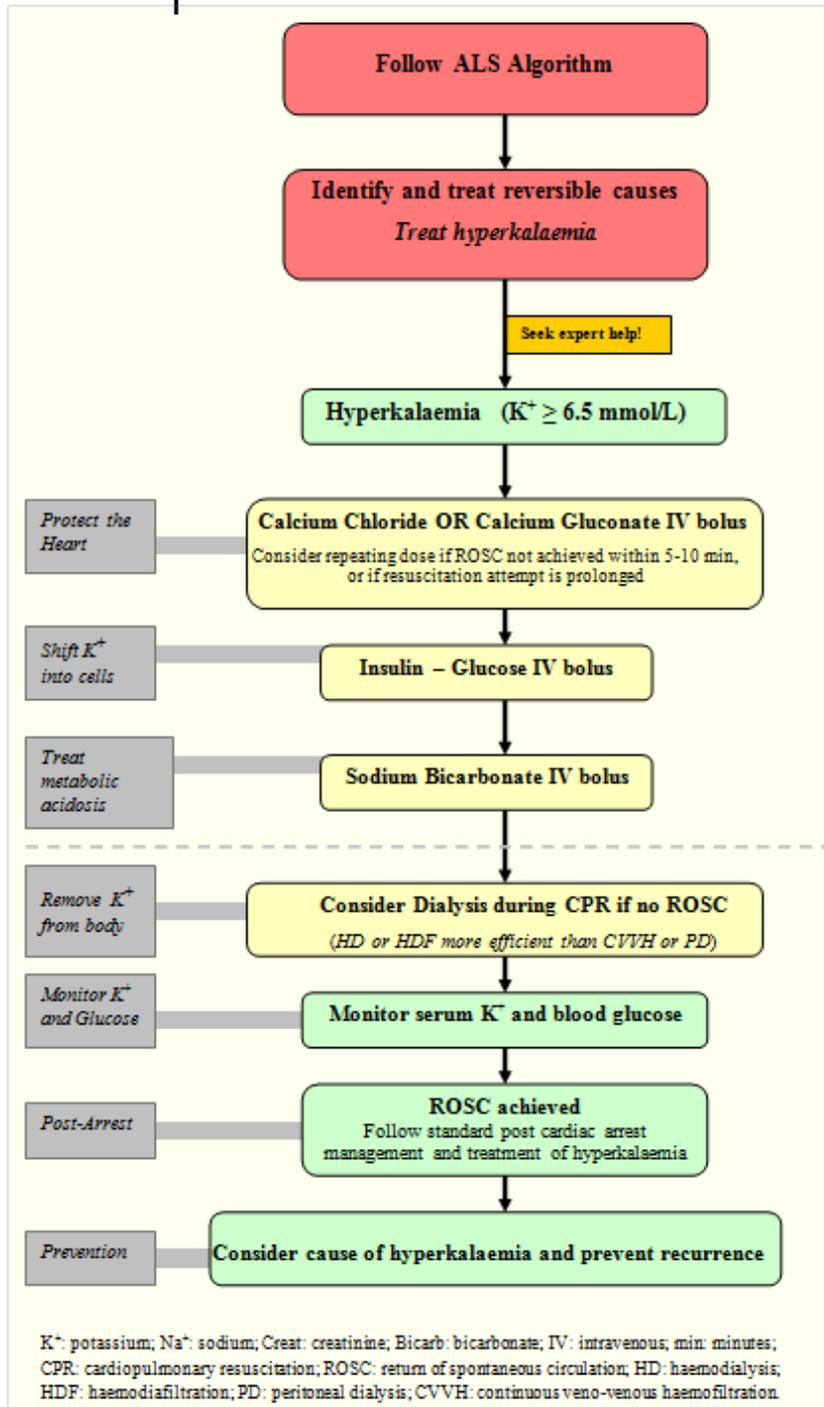
Anhang:

UK Renal Association 2014 [2]. Clinical practice guideline treatment of acute hyperkalaemia in adults



Treatment of Hyperkalaemic Cardiac Arrest

Resuscitation Council (UK)



NAME _____
ADDRESS: _____
D.O.B.: _____
CHI: _____

Date: ___/___/___ Time: ___:___:___

First 15 min

Na ⁺ : _____	pH: _____
K ⁺ : _____	pCO ₂ : _____
Urea: _____	pO ₂ : _____
Creat: _____	Bicarb: _____
Time: ___:___	BE: _____

Dialysis patient: Contact Renal Unit

IV Calcium (6.8 mmol)
10 ml 10% Calcium Chloride IV OR
30 ml 10% Calcium Gluconate IV
Effective within 3-5 min, but effect lasts only 30-60 min
Give empirically if suspected hyperkalaemia (e.g. for dialysis patient)

Glucose (25 g)
50 ml 50% Glucose OR
125 ml 20% Glucose,
WITH Soluble Insulin - 10 units

Sodium Bicarbonate
50 ml 8.4% (50 mmol)
No evidence for potassium lowering but effect of hyperkalaemia exacerbated by metabolic acidosis

15 min onwards

Dialysis
Plan early
Use existing dialysis access if available, otherwise insert femoral vein catheter
Use dialysate solutions containing no potassium, or low potassium concentration

Blood Monitoring:

	Glucose	K ⁺
Baseline	_____	_____
15 min	_____	_____
30 min	_____	_____
60 min	_____	_____
90 min	_____	_____
120 min	_____	_____
180 min	_____	_____
240 min	_____	_____
360 min	_____	_____