

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patiromer (Veltassa[®])

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland
GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie OPAL-HK.....	13
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN.....	18
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat (Calcium Polystyrene Sulfonate)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HK	Hyperkaliämie
HR	Hazard Ratio
inkl.	inklusive
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LSM-Differenz	Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz (Least-Square-Mean difference)
LTMP	Long-term Maintenance Period (Langzeitbehandlungsperiode)
µm	Mikrometer
max.	maximal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mind.	mindestens
mmol	Millimol
MW	Mittelwert
N ^o	Anzahl Patienten in der Analyse
n. e.	nicht erreicht
Q	Quartal
RAASi	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler (Standard Error)
sK	Serumkaliumspiegel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat (Sodium Polystyrene Sulfonate)
STD	Standard Deviation (Standardabweichung)
Std.	Stunde
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tägl.	täglich
Tel.	Telefon
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Anschrift:	Else-Kröner-Straße 1 61352 Bad Homburg vor der Höhe

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Thomas Hardt
Position:	Leitung Market Access & Business Development
Adresse:	Vifor Pharma Deutschland GmbH Baierbrunner Str. 29 D-81379 München
Telefon:	Tel: +49 89 324918600 Mobil: +49 152 28894911
Fax:	+49 89 324918 601
E-Mail:	thomas.hardt@viforpharma.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
Anschrift:	100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris La Défense Cedex Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Patiromer (als Patiromer Sorbitex Calcium)
Handelsname:	Veltassa®
ATC-Code:	V03AE09
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Patiromer ist ein nicht-absorbierbares Kationenaustauscher-Polymer und wird zur längerfristigen Behandlung der Hyperkaliämie (HK) bei Erwachsenen als orale Suspension einmal täglich (tägl.) eingenommen.

Mit einem Suspensionspolymerisationsverfahren werden kugelförmige Perlen mit einem Durchmesser von ~ 100 µm synthetisiert, die fließfähig sind und in wässriger Umgebung geringfügig quellen. Die Größe der kugelförmigen Perlen verhindert die systemische Absorption des oral verabreichten Polymers. Patiromer gelangt unverändert in den Magen-Darm-Trakt und bindet im Lumen des distalen Kolons bei physiologischem pH-Wert Kalium. Das gebundene Kalium wird mit dem nicht-resorbierbaren Kationenaustauscher-Polymer fäkal ausgeschieden und somit die Kaliumausscheidung erhöht sowie der Serumkaliumspiegel (sK) gesenkt. Durch Veränderung der Substanzmenge kann die Kaliumausscheidung angepasst werden. Der Polymer-Anion-Komplex unterliegt keiner Metabolisierung und verlässt den Gastrointestinaltrakt in unverändertem Zustand nach ungefähr 24-48 Stunden mit den Faeces, basierend auf der durchschnittlichen Darmpassagezeit. Aufgrund des Wirkungseintritts von vier bis sieben Stunden nach der Einnahme ist Patiromer zur notfallmäßigen Behandlung einer akuten HK nicht geeignet.

In Deutschland sind Natriumpolystyrolsulfonat (SPS) und Calciumpolystyrolsulfonat (CPS) zur oralen und zur rektalen Anwendung bei HK zugelassen, diese zwei Wirkstoffe sind ebenfalls Kationenaustauscher-Polymere. Das Wirkprinzip (Steigerung der enteralen Kalium-Ausscheidung) ist ähnlich, pharmakodynamisch und pharmakokinetisch bestehen jedoch erhebliche Unterschiede zwischen Patiromer und SPS/CPS. Laut Fachinformation der Produkte muss der sK tägl. kontrolliert werden und bei Erreichen des Normbereichs, bzw. $sK < 5 \text{ mmol/l}$ sind die Präparate abzusetzen. Dies begrenzt den längerfristigen Einsatz im ambulanten Bereich. Poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonsäure wird in Spuren vom Körper resorbiert.

Patiromer ist im Gegensatz zu SPS/CPS ausschließlich zur oralen Anwendung bestimmt und hat im Kolon bei einem pH-Wert von 6,5 eine im Vergleich zu SPS/CPS annähernd zweifach höhere Kapazität zur Kaliumbindung und -exkretion.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Veltassa® ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.	19.07.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hyperkaliämie	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.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 10.08.2016 (Niederschrift zum Beratungsgespräch – Beratungsanforderung 2016-B-082) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik festgelegt. Ferner erläuterte der G-BA, dass eine Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie sind, die in der Behandlung der HK die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Bei besonderer Schwere der HK oder unzureichender Wirkung der oben genannten patientenindividuellen Therapiemaßnahmen, sind Hämodialyseverfahren in die Behandlungsmaßnahmen mit einzubeziehen. Dies gilt im Einzelfall sowohl für die kurzfristige Durchführung von Akutdialysen, explizit nicht im Notfall sondern als adäquate Therapieoption, als auch für die rechtzeitige Aufnahme von Patienten in ein regelmäßiges Dialyseprogramm.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Eine HK ist eine schwerwiegende Elektrolyt-Entgleisung, die, unabhängig vom Schweregrad, einerseits zunächst symptomlos verlaufen kann, andererseits unbehandelt im weiteren Verlauf zu schwerwiegenden kardialen Arrhythmien mit Herzstillstand und Tod führt. Ziel der Anwendung von Patiromer ist die dauerhafte Senkung des sK in den physiologischen Bereich. HK hat sofortige und unbedingte Behandlungskonsequenzen, da Verlauf und Komplikationen nicht absehbar sind. Deshalb wird in jedem Fall die Entscheidung zur Intervention am patientenrelevanten Endpunkt sK festgemacht. Der Surrogatparameter sK ist in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wie Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, Morbidität (z. B. Hospitalisierung, neuromuskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität zwar formal nicht validiert, jedoch ausreichend valide und eine Senkung eines erhöhten sK patientenrelevant. Ein erhöhter Kaliumspiegel weist auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hin.

Um die Progression der Herz- bzw. Nierenerkrankung zu verlangsamen ist bei Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz eine Behandlung mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren (RAASi) indiziert. In der Folge der RAASi-Therapie kann eine relevante HK entstehen. Die HK erzwingt eine Reduktion oder unter Umständen auch einen Abbruch der RAASi-Medikation mit der Folge erhöhter kardialer und renaler Morbidität (erhöhte Sterblichkeit, frühere Dialyse).

Die Ionenaustauscher SPS/CPS sind wegen der Notwendigkeit der tägl. Elektrolyt-Kontrolle nicht zur langfristigen HK-Behandlung geeignet. Es besteht ein Bedarf nach einer wirksameren und sichereren HK-Langzeittherapie.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Patiromer beruht vorrangig auf der Studie OPAL-HK und ergänzend auf den Erkenntnissen aus der Studie AMETHYST-DN.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Studie OPAL-HK handelt es sich um eine zweiteilige (Part A/Part B), zwölf-wöchige Phase III Studie. In Part A erhalten alle Patienten Patiromer zur Normalisierung des sK. In Part B wurden die Patienten zur Weiterbehandlung mit Patiromer oder mit (nominell) Placebo randomisiert. In der Studienrealität erhielten die Patienten Placebo und eine patientenindividuelle Therapie. Diese entspricht, mit den in Modul 4.1 genannten, medizinisch begründeten Restriktionen, weitgehend der benannten zVT, daher im Folgenden vereinfachend als zVT bezeichnet.

In Part B wurden die Patienten zur Weiterbehandlung mit Patiromer oder mit Placebo+zVT randomisiert. Die Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN bildet die Grundlage für die Studie OPAL-HK; sie stellt Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten über 52 Wochen zur Verfügung (Tabelle 1-9).

In der Studie OPAL-HK konnte gezeigt werden, dass Patiromer bei der Behandlung der HK und Aufrechterhaltung eines stabilen sK-Wertes überzeugende Resultate vorweist. In derselben Studie (Part B) wurde gezeigt, dass bei Fortführung der Patiromer-Therapie eine Stabilisierung der sK-Werte eintrat, wohingegen bei Beendigung der Patiromer-Therapie ein Wiederauftreten der HK zu beobachten war. Die mittlere Erhöhung des sK bis Woche vier von Part B war in der Placebo+zVT-Gruppe signifikant höher als in der Patiromer-Gruppe (Kleinste-Quadrat-Mittelwert-Differenz (LSM-Differenz) (Standardfehler (SE)): -0,64 (0,118); 95 %-Konfidenzintervall (KI): -0,87; -0,40; $p < 0,0001$) (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie OPAL-HK

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten
Morbidität
Patiromer (N = 55)^a vs. Placebo+zVT^b (N = 52)^a
Veränderung des Baseline sK: zu Woche 4, wenn der sK des Patienten $\geq 3,8$ und $< 5,5$ mmol/l blieb oder bis zur ersten Studienvisite, weil der sK außerhalb des im Protokoll definierten Zielbereiches lag (sK $< 3,8$ oder $\geq 5,5$ mmol/l)
<u>Hauptanalyse (ITT-Population)</u>
N ^c : 53 vs. 51
Baseline MW (STD): 4,52 (0,438) vs. 4,45 (0,347)
Woche 4 MW (STD): 4,59 (0,498) vs. 5,16 (0,630)
Veränderung zur Baseline MW (STD): 0,07 (0,631) vs. 0,70 (0,560)
LSM-Differenz (SE): -0,64 (0,118); p-Wert (95 %-KI): $< 0,0001$ (-0,87;-0,40)
Anteil Patienten mit sK $\geq 5,1$ mmol/l^c
N ^c : 22 vs. 47
Häufigkeit: 40,0 % vs. 90,4 %
RR (95 %-KI): 0,44 (0,32; 0,62); $p < 0,0001$

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten
Anteil Patienten mit sK \geq 5,5 mmol/l^c
N ^c : 8 vs. 30 Häufigkeit: 14,5 % vs. 57,7 % RR (95 %-KI): 0,25 (0,13; 0,50); p < 0,0001
Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK \geq 5,1 mmol/l^d
N ^c : 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 8 Tage HR (95 %-KI): 0,27 (0,16; 0,45); p < 0,0001
Zeit bis zum ersten Auftreten von einem sK \geq 5,5 mmol/l^d
N ^c : 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 43 Tage HR (95 %-KI): 0,19 (0,09; 0,42); p < 0,0001
Zeit bis zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie^d
N ^c : 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 35 Tage HR (95 %-KI): 0,18 (0,09; 0,33); p < 0,0001
Anteil Patienten mit behandlungsbedürftiger wiederkehrender Hyperkaliämie^c
N ^c : 9 vs. 32 Häufigkeit: 16,4 % vs. 61,5 % RR (95 %-KI): 0,27 (0,14; 0,50); p < 0,0001
Zeit bis zum Abbruch einer RAASi-Therapie^d
N ^c : 55 vs. 52 Mediane Zeit: n. e. vs. 43 Tage HR (95 %-KI): 0,07 (0,02; 0,23); p < 0,0001
Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die jegliche RAASi-Dosis einnahmen^e
N ^c : 43 vs. 19 Häufigkeit: 78,2 % vs. 36,5 % RR (95 %-KI): 2,14 (1,46; 3,14); p = 0,0001
Anteil Patienten mit RAASi-Therapie, die eine maximale RAASi-Dosis einnahmen^e
N ^c : 14 vs. 6 Häufigkeit: 25,5 % vs. 11,5 % RR (95 %-KI): 2,21 (0,92; 5,32); p = 0,0774
Sicherheit^c
Patiromer (N = 55)^f vs. Placebo+zVT^b (N = 52)^f
Jegliches UE
Häufigkeit: 47,3 % vs. 46,2 % RR (95 %-KI): 1,02 (0,68; 1,54); p = 0,9077

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten
UE, die zum Therapieabbruch führten
Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681
UE, die zu einer Modifikation der Therapie führten
Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681
Therapie-bedingte UE
Häufigkeit: 7,3 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,36; 9,89); p = 0,4504
Schwere UE
Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860
SUE
Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860
<u>SUE, das zum Tod führte</u>
Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860
UE von besonderem Interesse
<u>Renale Ereignisse</u>
Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984
<u>Allergische Reaktionen</u>
Häufigkeit: 0 % vs. 0 % RR (95 %-KI): n. b. (n. b.); p = n. b.
<u>Gastrointestinale Ereignisse</u>
Häufigkeit: 12,7 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241
<u>Kardiale Ereignisse</u>
Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,2; 4,48); p = 0,9436
<u>Veränderungen des Blutdrucks</u>
Häufigkeit: 0,0 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,14 (0,01; 2,56); p = 0,1113
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term \geq 3 %)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>
Häufigkeit: 12,7 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 2,21 (0,60; 8,08); p = 0,2323
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>
Häufigkeit: 7,3 % vs. 11,5 % RR (95 %-KI): 0,63 (0,19; 2,11); p = 0,4536

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten
<p><u>Herzerkrankungen</u> Häufigkeit: 7,3 % vs. 7,7 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,25; 3,59); p = 0,9343</p> <p><u>Untersuchungen</u> Häufigkeit: 5,5 % vs. 7,7 % RR (95 %-KI): 0,71 (0,17; 3,02); p = 0,6417</p> <p><u>Erkrankungen des Nervensystems</u> Häufigkeit: 3,6 % vs. 9,6 % RR (95 %-KI): 0,38 (0,08; 1,86); p = 0,2323</p> <p><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436</p> <p><u>Gefäßerkrankungen</u> Häufigkeit: 1,8 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,03; 2,93); p = 0,3104</p> <p><u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u> Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984</p> <p><u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> Häufigkeit: 3,6 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 4,73 (0,23; 96,30); p = 0,4957</p> <p><u>Psychiatrische Erkrankungen</u> Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681</p> <p><u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u> Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681</p> <p><u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u> Häufigkeit: 1,8 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 2,84 (0,12; 68,17); p > 0,9999</p> <p><u>Augenerkrankungen</u> Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,4860</p> <p><u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u> Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486</p>
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.10
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)
<p><u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Häufigkeit: 5,5 % vs. 0,0 % RR (95 %-KI): 6,63 (0,35; 125,23); p = 0,2435</p> <p><u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> Häufigkeit: 1,8 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,06; 14,73); p = 0,9681</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten
<u>Augenerkrankungen</u> Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u> Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.10.
Renale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term \geq 3 %)
<u>Chronische Nierenkrankheit</u> Häufigkeit: 3,6 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 1,89 (0,18; 20,23); p = 0,5984
Gastrointestinale Ereignisse (nach MedDRA SMQ und Preferred Term \geq 3 %)
<u>Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände</u> Häufigkeit: 12,7 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 3,31 (0,72; 15,21); p = 0,1241
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.10.
Kardiale Ereignisse (nach SMQ und MedDRA Preferred Term \geq 3 %)
<u>Kardiale Arrhythmien</u> Häufigkeit: 5,5 % vs. 5,8 % RR (95 %-KI): 0,95 (0,20; 4,48); p = 0,9436
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.10.
Veränderungen des Blutdrucks (nach MedDRA SMQ und Preferred Term \geq 3 %)
<u>Hypertonie</u> Häufigkeit: 0,0 % vs. 3,8 % RR (95 %-KI): 0,19 (0,01; 3,85); p = 0,2338
<u>Hypotonie</u> Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.10.
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term \geq 2 %)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Häufigkeit: 0,0 % vs. 1,9 % RR (95 %-KI): 0,32 (0,01; 7,57); p = 0,486
Für die Detaildarstellung der Ergebnisse nach Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.10.
a: Analyse Set: ITT-Population. b: Modifikation der bestehenden RAASi-Therapie. c: RR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. d: HR < 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. e: RR > 1 ist zugunsten von Patiromer im Vergleich zu Placebo+zVT. f: Analyse Set: Safety-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN

Endpunkt	Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte			
Morbidität				
	n	Stratum 1 (sK > 5,0- 5,5 mmol/l) (N = 180) ^a MW (STD)	n	Stratum 2 (sK > 5,5- < 6,0 mmol/l) (N = 66) ^a MW (STD)
Interpolierte Zeit (LTMP) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l				
Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l	178	256,5 (78,17)	66	245,0 (75,76)
Standardisierte Zeit (Tagen) mit sK innerhalb des Zielbereiches 3,8 bis 5,0 mmol/l		0,90 (0,133)		0,88 (0,136)
Mittlere Veränderung des sK von Baseline (T0) zu den Post-Baseline Studienvisiten				
	143	Baseline (T0): 5,13 (0,248) Woche 52: 4,64 (0,396) Differenz zur Baseline: -0,49 (0,441)	49	Baseline (T0): 5,63 (0,285) Woche 52: 4,59 (0,413) Differenz zur Baseline: -1,03 (0,480)
Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von hohen sK-Werten				
	n	Stratum 1 (sK > 5,0- 5,5 mmol/l) (N = 222) ^b Häufigkeit (%)	n	Stratum 2 (sK > 5,5- < 6,0 mmol/l) (N = 84) ^b Häufigkeit (%)
	222	1,4	84	4,8
Sicherheit				
		Stratum 1 (sK > 5,0-5,5 mmol/l) (N = 220) ^c Häufigkeit (%)		Stratum 2 (sK > 5,5-< 6,0 mmol/l) (N = 84) ^c Häufigkeit (%)
Jegliches UE	66,4		77,4	
SUE	13,2		17,9	
UE, die zum Tod führten	4,1		7,1	
UE, die zum Therapieabbruch führten	9,1		9,5	
Therapie-bedingte UE	17,3		26,2	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte	
UE von besonderem Interesse	Renale Ereignisse	7,3	19,0
	Kardiovaskuläre Ereignisse	15,0	15,5
	Allergische Reaktionen	1,4	0,0
	Gastrointestinale Ereignisse	16,4	21,4
	UE, die zu einer weiteren Begleitmedikation führten	46,8	54,8
	Klinisch signifikante UE des Blutdrucks	10,0	14,3
UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term $\geq 3\%$) und UE nach Schweregrad (nach MedDRA SOC und Preferred Term $\geq 3\%$)^d	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17,7	23,8
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15,5	28,6
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16,8	21,4
	Herzkrankungen	15,0	17,9
	Gefäßerkrankungen	10,5	15,5
	Erkrankungen der Niere und Harnwege	7,3	19,0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10,5	9,5	
UE von besonderem Interesse (nach MedDRA SMQ Narrow Term und Preferred Term $\geq 3\%$)^d	Chronische Nierenerkrankung	6,8	17,9
	Herzrhythmusstörungen	11,4	7,1
	Hypertonie	7,3	11,9
	Gastrointestinale unspezifische Entzündungs- und Dysfunktionszustände	15,0	21,4
UE, die zum Therapieabbruch führten (nach MedDRA SOC und Preferred Term $\geq 3\%$)^e	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,8	4,8
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,4	3,6

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte	
Therapie-bedingte UE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 3 %)^d	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9,5	13,1
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7,3	14,3
SUE (nach MedDRA SOC und Preferred Term ≥ 2 %)^f	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,5	2,4
	Herzerkrankungen	2,3	8,3
	Gefäßerkrankungen	2,3	0,0
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1,4	6,0
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2,3	4,8

a: Analyse Set: ITT-Population: Studienteilnehmer, die in die LTMP eingetreten sind.
b: Analyse Set: alle randomisierten Studienteilnehmer.
c: Analyse Set: Safety-Population: alle Studienteilnehmer, die eine Studienmedikation erhielten.
d: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 10 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.4.
e: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 3 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.4.
f: Detaildarstellung der Ereignisse nach SOC/SMQ, die in einem Stratum bei > 2 % der Patienten auftraten. Für die Detaildarstellung aller Ergebnisse nach SOC/SMQ und Preferred Term siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.4.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hyperkaliämie	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der Nutzen von Patiromer besteht in der Senkung des sK in den Normbereich und dessen Aufrechterhaltung im physiologisch normalen Bereich. Ein dauerhafter normokaliämischer Serumspiegel sollte in jedem Fall angestrebt werden, um die Patienten vor klinischen Komplikationen einer HK (muskuläre Schwäche, Störungen des Herzrhythmus bis zu Asystolie) zu schützen und die Behandlung in Notfallambulanzen und die Hospitalisierung wegen der HK zu ersparen.

Therapeutisch sind in jedem Fall Diätberatung (ggf. Umstellung der Ernährung) und Optimierung des Glukosestoffwechsels geboten. Darüber hinaus sind patientenindividuell die Gabe von Schleifendiuretika (bei Hypervolämie und Ödemen), das Vermeiden nicht-steroidaler Antirheumatika und andere Umstellungen der Medikation zu erwägen. Die Gabe von SPS oder CPS ist sowohl im Rahmen stationärer Behandlung als auch in der ambulanten Therapie prinzipiell möglich, setzt jedoch eine tägliche Kontrolle des sK und eine tägliche ärztliche Konsultation voraus. Die Gabe von Natriumhydrogencarbonat ist nur bei Vorliegen einer metabolischen Azidose angezeigt; sie erfordert engmaschige Kontrollen des Säure-Basen-Status und ist im Hinblick auf die Therapie der HK wenig effektiv. Die Reduktion oder Beendigung einer Therapie im Rahmen der Grunderkrankung(en) kann, auch für die Progression der Grunderkrankung, gravierende Folgen haben. HK kann z.B. die Reduktion oder den Abbruch einer RAASi-Behandlung erfordern, dies kann sich ungünstig auf den Verlauf der Herz-und/oder Niereninsuffizienz auswirken und zu einer erhöhten Mortalitätsrate führen. Es besteht auch unter der Betrachtung der Limitationen der weiteren langfristigen HK-Behandlungsmöglichkeiten in Deutschland ein Bedarf nach einer Therapie, die eine langfristige Behandlung der HK und auch bei Patienten mit wiederholter HK, eine leitliniengerecht dosierte RAASi-Therapie erlaubt.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Patiromer beruht vorrangig auf der Studie OPAL-HK und ergänzend auf den Erkenntnissen aus der Studie AMETHYST-DN.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Patiromer wird als bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet die pivotale Studie OPAL-HK herangezogen, die bei Patienten mit milder bis schwerer HK den Einfluss von Patiromer auf die Senkung des Serumkaliums untersucht. Ergänzend werden die Daten der Phase-II-Studie AMETHYST-DN präsentiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Hauptziele in der Studie OPAL-HK waren die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung von HK (Part A), die Evaluation des Effektes der Beendigung von Patiromer auf die sK-Kontrolle, die Bewertung und die Bereitstellung von aktiv kontrollierten Sicherheitsdaten (Part B). In der randomisierten und aktiv kontrollierten Placebo Phase (Part B) der Studie OPAL-HK wurde der Gedanke einer patientenindividuellen Behandlung im Sinne der zVT weitgehend umgesetzt.

Die Gabe von Natriumhydrogencarbonat und insbesondere von SPS/CPS (Risiko einer Hypokaliämie bei Verblindung) war nur nach (Protokoll-konformem oder frühzeitigem) Ende der Studienphase möglich und wurde bei zwei bzw. drei Patienten dokumentiert.

Ergänzend werden die Langzeitdaten der pivotalen Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN dargestellt. In dieser Studie sollte die optimale Anfangsdosis Patiromer bestimmt werden sowie die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer in der langfristigen Anwendung evaluiert werden. Die Langzeitdaten zu Patiromer aus der Studie AMETHYST-DN demonstrieren, dass eine Behandlung mit Patiromer über 52 Wochen sicher und gut verträglich ist (Tabelle 1-9).

Die Studien AMETHYST-DN und OPAL-HK zeigen, dass Patiromer durch die Fähigkeit, den sK effektiv zu senken und langfristig im Normbereich aufrecht zu erhalten, eine wirksame und sichere Therapie speziell für Patienten, die unter erhöhtem HK-Risiko stehen, darstellt (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9). Diesen Patienten bietet Patiromer eine langfristige Möglichkeit der RAASi-Therapie. Herz- und niereninsuffiziente Patienten profitieren dadurch von einer deutlichen Mortalitätssenkung und einer verringerten Krankheitsprogression. Die Absenkung eines erhöhten sK durch Patiromer führt zu einem belegten Surrogat-Ergebnis, das nicht validiert, aber ausreichend valide ist, um einen Hinweis für einen klinisch relevanten Zusatznutzen konstatieren zu können.

Zusammengefasst weist Patiromer ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9). Auf der Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Evidenz ist keine hinreichende Quantifizierung des Zusatznutzens möglich.

Es wird somit ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit HK abgeleitet.

Mit der geplanten Studie DIAMOND soll gezeigt werden, dass die Behandlung mit Patiromer bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die unter der Therapie mit RAASi eine Hyperkaliämie entwickelt haben, die Weiterführung einer Leitlinien-gemäßen Behandlung ermöglicht und damit die Inzidenz des kombinierten Endpunkts kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität gegenüber der zVT reduziert werden kann (FDA-Submission erfolgt in Q1-Q2/2018). Es wird erwartet, dass die Ergebnisse dieser Studie eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation beinhaltet Erwachsene mit Hyperkaliämie.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine HK ist eine Elektrolytstörung, die vorliegt, wenn der sK einen Wert von 5,0 mmol/l übersteigt. Unbehandelt hat eine chronische HK im Rahmen der fortschreitenden Grunderkrankung (Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) die Tendenz zur Progression mit vital bedrohlichen Komplikationen.

Bei Patienten mit wiederholt auftretender HK besteht ein therapeutischer Bedarf in der Langzeitbehandlung, insbesondere bei Notwendigkeit einer RAASi-Therapie. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind beschränkt auf (Limitationen):

- Ernährungsumstellung
- Verabreichung von Schleifendiuretika
- Modifikation oder Abbruch der RAASi-Therapie
- Gabe von SPS/CPS (Einschränkungen in der Anwendung)
- Dialysebehandlung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patiromer stellt eine neue dauerhafte Therapieoption für Hochrisikopatienten dar, die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer wurde bei nieren- und herzinsuffizienten Patienten als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie unter RAASi-Therapie gezeigt. Patiromer kann eine Fortführung der Therapie mit RAASi ermöglichen. Eine Vielzahl von Studien zeigt bei Anwendung von RAASi weniger Hospitalisierungen oder Behandlungen in der Notaufnahme und die Senkung des Mortalitätsrisikos.

Innerhalb dieser Zielpopulation stellt Patiromer insbesondere für Patienten mit schwierig zu behandelnder, chronischer Hyperkaliämie, bei denen eine Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, eine Anpassung der medikamentösen Therapie oder eine Ernährungsumstellung nicht ausreichend oder nicht durchführbar sind, erstmals eine neue dauerhafte Therapieoption dar. Es wird daher erwartet, dass Patiromer einen besonderen therapeutischen Mehrwert für diese Patientengruppe darstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hyperkaliämie	61.702 (59.626-63.832)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hyperkaliämie	Zielpopulation	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	61.702 (Spanne: 59.626-63.832)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Hyperkaliämie	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 4.471,25-13.156,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 8.856,75) <u>Folgejahre:</u> 4.471,25-13.413,75 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 8.942,50)	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 275.885.067,50-811.782.363,00 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 546.479.188,50) <u>Folgejahre:</u> 275.885.067,50-827.655.202,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 551.770.135,00)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>1. Behandlungsjahr:</u> 275.885.067,50-811.782.363,00 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 546.479.188,50) <u>Folgejahre:</u> 275.885.067,50-827.655.202,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 551.770.135,00)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hyperkaliämie	Zielpopulation	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 4.471,25-13.156,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 8.856,75) <u>Folgejahre:</u> 4.471,25-13.413,75 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 8.942,50)	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 275.885.067,50- 811.782.363,00 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 546.479.188,50) <u>Folgejahre:</u> 275.885.067,50- 827.655.202,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 551.770.135,00)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Patienten mit HK (Haupt- und Nebendiagnosen) weisen deutlich höhere Gesundheitskosten auf als vergleichbare (adjustierte) Patienten ohne HK. Dadurch, dass Patiromer eine neue Behandlungsoption darstellt, die den sK dauerhaft stabil im physiologischen Bereich halten kann, können diese Mehrkosten durch Patiromer reduziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>1. Behandlungsjahr:</u> 275.885.067,50-811.782.363,00 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 546.479.188,50)
<u>Folgejahre:</u> 275.885.067,50-827.655.202,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 551.770.135,00)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeich- nung				
A	Hyperkaliämie	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrades und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.	Zielpopulation	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Punkte der Fachinformation sind insbesondere zu berücksichtigen:

- Keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.
- Keine besonderen Anforderungen an Ärzte oder Ärztinnen oder an das weitere medizinische Personal.
- Kühl lagern und transportieren (2°C-8°C). Aufbewahrung bei Temperaturen < 25°C bis zu sechs Monate.
- Anweisungen zur korrekten Herstellung und Einnahme der Patiromer-Suspension sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.
 - Empfohlene Anfangsdosis: 8,4 g Patiromer einmal tägl.
 - Tagesdosis kann je nach sK und gewünschtem Zielbereich in wöchentlich oder auch längeren Intervallen um jeweils 8,4 g erhöht oder gesenkt werden, je nachdem was zum Erreichen des Zielbereichs erforderlich ist.
 - Max. Dosis beträgt 25,2 g tägl., wenn der sK unter den gewünschten Bereich fällt, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.
- Wirkungseintritt erfolgt vier bis sieben Std. nach der Verabreichung. Veltassa® sollte keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen HK ersetzen.
- Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind bezüglich folgender Situationen zu betrachten:
 - Serummagnesium sollte nach Einleitung der Behandlung mind. einen Monat überwacht und die Gabe eines Magnesiumpräparats bei Patienten, die niedrige Serummagnesiumspiegel entwickeln, in Erwägung gezogen werden.
 - Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Veltassa[®] sollten vor und während der Behandlung bei Patienten mit aktuellen oder früheren schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sorgfältig abgewogen werden.
 - Bei Abbruch der Einnahme von Veltassa[®] kann der sK wieder ansteigen, vor allem wenn weiterhin eine Behandlung mit RAASi erfolgt. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Therapie nicht ohne vorherige Absprache mit ihrem Arzt abzubrechen. Ein Anstieg des sK kann bereits zwei Tage nach der letzten Veltassa[®]-Dosis eintreten.
 - sK sollte bei klinischer Indikation überwacht werden, u. a. wenn Veränderungen bei Arzneimitteln vorgenommen werden, die einen Einfluss auf den sK haben (z. B. RAASi oder Diuretika), und nach Anpassung der Veltassa[®]-Dosierung.
 - Veltassa[®] enthält Sorbitol. Patienten mit einer seltenen hereditären Fruktoseintoleranz sollten Veltassa[®] nicht anwenden.
 - Veltassa[®] enthält Calcium. Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Veltassa[®] sollten bei Patienten mit Hyperkalzämie-Risiko sorgfältig abgewogen werden.
- Für folgende Patientengruppen liegen begrenzte klinische bzw. keine Daten vor:
 - Dialysepatienten
 - Kindern < 18 Jahre
 - Patienten mit terminaler Nierenerkrankung
 - Schwere Hyperkaliämie (sK \geq 6,5 mmol/l)
 - Langzeitexposition (> 1 Jahr)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwangerschaft (aus Gründen der Vorsicht sollte die Anwendung von Veltassa[®] während der Schwangerschaft unterbleiben)
 - Stillzeit
 - Fertilität.
- Patiromer besitzt die Eigenschaft, einige oral verabreichte Arzneimittel zu binden, wodurch sich deren gastrointestinale Resorption vermindern könnte. Daher sollte die Einnahme von Veltassa[®] zur Vorsicht im Abstand von mindestens drei Stunden zu anderen oral verabreichten Arzneimitteln erfolgen.
 - Da eine Überdosierung von Veltassa[®] zu einer Hypokaliämie führen kann, sollte in diesem Fall der sK überwacht werden.