

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patiromer (Veltassa®)

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland
GmbH

Modul 3 A

Hyperkaliämie bei Erwachsenen

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

Stand: 23.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Therapieoptionen zur Behandlung der Hyperkaliämie	21
Tabelle 3-2: Prävalenz der Hyperkaliämie in Deutschland im Jahr 2015.....	29
Tabelle 3-3: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzraten der Hyperkaliämie in Deutschland 2015.....	31
Tabelle 3-4: Inzidenz der Hyperkaliämie in Deutschland im Jahr 2015.....	32
Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzraten der Hyperkaliämie in Deutschland 2015.....	34
Tabelle 3-6: Entwicklung der Bevölkerungszahl in Deutschland.....	35
Tabelle 3-7: Fünf-Jahresprognose für die Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie in der gesamten deutschen Bevölkerung.....	35
Tabelle 3-8: Entwicklung der Bevölkerungszahl der ≥ 60 Jährigen in Deutschland.....	36
Tabelle 3-9: Fünf-Jahresprognose für die Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie der ≥ 60 jährigen deutschen Bevölkerung.....	36
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	58
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	59
Tabelle 3-20: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV für die Patientenzahl von Patiomer	64
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem Europäische Union (EU)-Risk-Management-Plan (RMP)	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dessen Inhibitoren (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)).	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Aldosteron-Antagonist
Abs.	Absatz
ACE(i)	Angiotensin-konvertierendes-Enzym(-Inhibitor)
ADH	Antidiuretisches Hormon
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AT ₁ , AT ₂	Angiotensin II-Rezeptor-Subtyp 1 oder 2
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATPase	Adenosintriphosphatase
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat (Calcium Polystyrene Sulfonate)
DDD	Defined Daily Dose
DeStatis	Statistisches Bundesamt
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
(e)GFR	(geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FDA	U.S. Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Abkürzung	Bedeutung
H ⁺	Wasserstoff
ICD-10 GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheit und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IFA	Institut für Arzneimittelspezialitäten
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	intravenös
K ⁺	Kalium
kcal	Kilokalorien
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Million
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRA	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Angiography)
MRB	Mineralocorticoid-Rezeptor-Blocker
NA	nicht verfügbar
Na ⁺	Natrium
NH ₄ ⁺	Ammonium
NaHCO ₃	Natriumbikarbonat
NSAIDS	Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RAAS(i)	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System(-Inhibitoren)
Ri	Renin-Inhibitor
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
sK	Serumkaliumspiegel

Abkürzung	Bedeutung
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat (Sodium Polystyrene Sulfonate)
u. a.	unter anderem
USA	United States of America
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Patiromer (Veltassa[®]) ist zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert (1).

Für diese Patientenpopulation wird eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gewählt. 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 (2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 10.08.2016 (Beratungsanforderung 2016-B-082) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik festgelegt. Ferner erläutert 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 Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen (2).

Bei besonderer Schwere der Hyperkaliämie 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 als auch für die rechtzeitige Aufnahme von Patienten in ein regelmäßiges Dialyseprogramm.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend. Der pharmazeutische Unternehmer folgt der Empfehlung des G-BA bezüglich der zVT.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 10.08.2016 mit der Vorgangsnummer 2016-B-082 entnommen (2). Für die Beschreibung der Indikation von Patiromer wurde die Fachinformation herangezogen (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Fachinformation Veltassa® (Stand: 07/2017). 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2016-B-082). Patiromer zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Physiologische Grundlagen

Kalium (K^+) ist aus elektrophysiologischer Sicht das wichtigste intrazelluläre Kation aller Körpergewebe. Es befindet sich zu 98-99 % intrazellulär. Die Konzentration wird dort aktiv bei etwa 150 mmol/l konstant gehalten (1, 2). Die extrazelluläre Kaliumkonzentration im Normbereich liegt bei 3,5-5,0 mmol/l (3-5) und bestimmt das Ruhemembranpotenzial. Die aktive Aufrechterhaltung des niedrigen Serumkaliumspiegels (sK) wird hauptsächlich durch die energieabhängige, membranständige Natrium/Kalium-Adenosintriphosphatase (Na^+/K^+ -ATPase) gewährleistet, welche drei Na^+ -Ionen im Austausch gegen zwei K^+ -Ionen aus der Zelle herauspumpt (6).

Die Regulation der Plasmakaliumkonzentration erfolgt über Kaliumzufuhr, Kaliumausscheidung und Kaliumverteilung im Körper. Ungleichgewichte der Kaliumkonzentrationen zwischen intra- und extrazellulärem Raum sind auf Störungen der genannten Regulationsmechanismen zurückzuführen (1). Eine Hyperkaliämie liegt vor, wenn der sK über einen Wert von 5,0 mmol/l steigt (2, 5, 7, 8). Unterschreitet das Serumkaliumlevel einen Wert von 3,5 mmol/l spricht man von einer Hypokaliämie (2, 9).

Besonders der schnelle Anstieg der Serumkaliumkonzentration ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung (10), da sie zu schweren Herzrhythmusstörungen führen kann und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (11, 12).

Ursachen der Hyperkaliämie

Eine übermäßige Kaliumzufuhr durch die Nahrung kann üblicherweise bei nierengesunden Menschen keine Hyperkaliämie hervorrufen. Die maximale tägliche Kaliumausscheidung beträgt 300-500 mmol und die übliche tägliche Kaliumzufuhr ca. 100 mmol. Bei Menschen mit gesunden Nieren ist daher ein ausschließlich ernährungsbedingt erhöhter sK selten. Liegt hingegen eine Niereninsuffizienz vor, also eine verminderte Kaliumausscheidung, kann eine übermäßige Kaliumzufuhr eine Hyperkaliämie hervorrufen. Nahrungsmittel mit einem hohen Kaliumgehalt, wie z. B. Schokolade, Bananen oder Kartoffeln, kaliumhaltige Medikamente, wie Penicillin oder Bluttransfusionen, können den Kaliumhaushalt von niereninsuffizienten Patienten schnell überfordern, insbesondere wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 15 ml/min liegt (terminale Niereninsuffizienz, Stadium 5) (1, 6, 10).

Grund- und Begleiterkrankungen der Hyperkaliämie

Aufgrund der mit einer Herzinsuffizienz assoziierten Verminderung der renalen Funktion sind herzinsuffiziente Patienten anfällig für eine Hyperkaliämie. Die verringerte kardiale Leistung führt zur Reduktion der renalen Perfusion, wodurch die Herabsetzung der Exkretion von Kalium durch den Urin einhergeht (13). Ein besonders hohes Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln besteht bei Patienten, bei denen eine Kombination aus mehreren Faktoren zusammen kommt. Risikofaktoren sind Alter über 65 Jahre, Nieren- oder Herzinsuffizienz und/oder Diabetes mellitus und/oder Medikation, die den sK erhöht. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren (RAASi), kaliumsparende Diuretika und β -Blocker sind Beispiele für sK erhöhende Medikamente. (6, 8, 14). Geschlechtsspezifische Besonderheiten sind für die Hyperkaliämie in der Literatur nicht bekannt.

Diabetes mellitus begünstigt aus mehreren Gründen eine Hyperkaliämie. Die durch den Diabetes mellitus entstehende Hyperglykämie verursacht eine osmotisch ausgelöste Schrumpfung des intrazellulären Raumes, wodurch es zum Austritt von Kalium und Wasser aus den Zellen kommt. Des Weiteren führt der erhöhte Fettabbau, der mit dem unzureichenden Glukosetransport in die Zellen durch den Insulinmangel einhergeht, zu einer Ketoazidose, wodurch ebenfalls Kalium aus den Zellen heraustritt (1, 15). Der Insulinmangel verringert ferner die Stimulation der Na^+/K^+ -ATPasen. Dies hat zur Folge, dass weniger Kalium in die Zellen transportiert wird (6).

Ursachen für eine Hyperkaliämie, denen eine gestörte zelluläre Kaliumumverteilung zugrunde liegen, sind wie oben beschrieben Diabetes mellitus und einige Arzneimittel, aber auch die Freisetzung von Kalium durch Zytolyse bei Weichteilverletzungen, die durch Trauma oder Verbrennung, Tumorlyse, Hämolyse, Rhabdomyolyse oder familiäre hyperkaliämische periodische Lähmung entstanden sind (6, 16, 17).

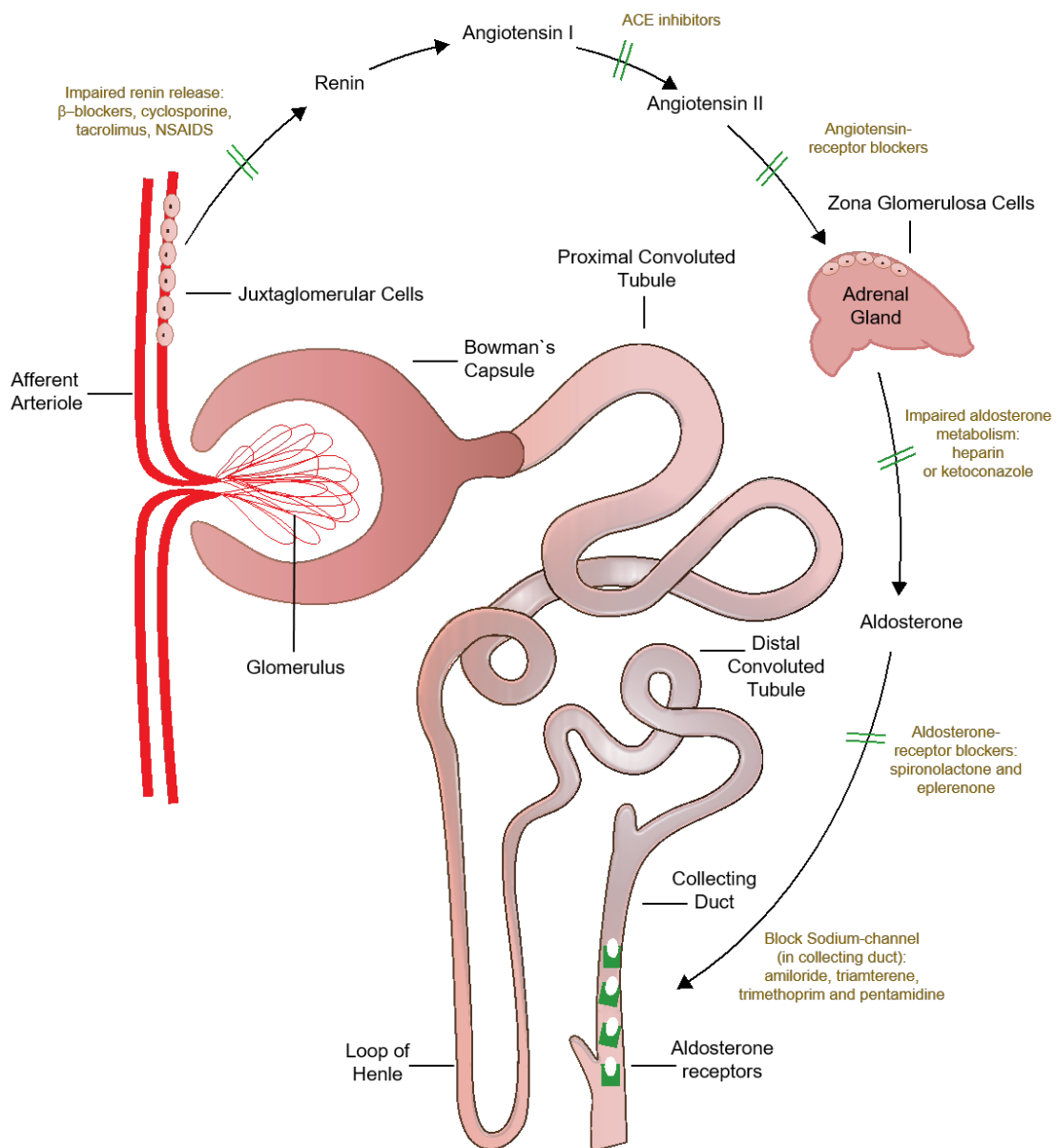
Erblich bedingte endokrine Störungen können ebenfalls eine Hyperkaliämie hervorrufen. Bei dem Pseudohypoaldosteronismus ist u. a. die Mineralocorticoid-bedingte renale Kaliumausscheidung aufgrund einer Mutation des Mineralocorticoid-Rezeptors vermindert. Der kongenitalen Nebennierenhyperplasie liegt eine Mutation oder Deletion von Genen zugrunde, die Enzyme kodieren, welche in die Synthese von Cortisol und Aldosteron involviert sind. Sowohl der primäre als auch der sekundäre Hypoaldosteronismus verursachen eine Hyperkaliämie. Beim primären Hypoaldosteronismus liegt eine Funktionsstörung bei der Synthese von Aldosteron vor und bei dem sekundären eine des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) aufgrund mangelnder Renin-Sekretion (6, 16).

Arzneimittel-induzierte Hyperkaliämie

Zahlreiche Arzneimittel können eine Hyperkaliämie hervorrufen, insbesondere in Kombination mit den oben genannten zugrunde liegenden Erkrankungen. Digoxin und β -Blocker inhibieren die Na^+/K^+ -ATPasen und verringern so den Kaliumtransport in die Zellen (13, 16). Kaliumhaltige Medikamente wie Penicillin können den sK bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöhen (16). Kaliumsparende Diuretika, welche beispielsweise gegen Bluthochdruck eingesetzt werden, begünstigen die Entwicklung einer Hyperkaliämie, besonders bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz (10, 18). Medikamente, die direkt oder indirekt auf das RAAS einwirken, verringern die renale Exkretion von Kalium. Um den Zusammenhang zwischen der verringerten Kaliumausscheidung und der Einnahme von Arzneimitteln, die auf das RAAS einwirken zu verstehen, wird im Folgenden zusammenfassend auf das RAAS eingegangen.

Das RAAS hat eine zentrale Bedeutung bei der Regulation des Blutdruckes, da es auf den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt einwirkt. Die Aktivierung der Kaskade dieses Enzym-Hormon-Systems erfolgt sobald die Nierendurchblutung abfällt und bewirkt eine Steigerung des systemischen Blutdruckes. Die Kaskade wird von der Protease Renin aktiviert. Wichtige Sekretionsstimuli sind Blutdruckabfall, erhöhter Sympatikustonus und die Prostaglandine E und I. Renin spaltet aus dem Protein Angiotensinogen das Peptid Angiotensin I ab, welches durch das Angiotensin-konvertierende-Enzym (ACE) in das biologisch aktive Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II bindet an die Angiotensin II-Rezeptor-Subtypen 1 und 2 (AT_1 und AT_2) und bewirkt die Stimulation der Aldosteron-Synthese, Kontraktion glatter Gefäßmuskulatur, Steigerung der Natriumresorption im proximalen Tubulus des Nephrons, Stimulation der Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH) sowie Auslösung von Durstgefühl und Salzappetit. ADH reguliert den Wasserhaushalt und die Osmolarität durch Steigerung der Wasserrückresorption in der Niere und hat eine vasokonstriktorische Wirkung.

Angiotensin II bewirkt demnach eine Steigerung des extrazellulären Volumens und die Erhöhung des Blutdruckes. Zudem hemmt es über eine negative Rückkopplung die Sekretion des Renins. Die Synthese von Aldosteron wird, wie bereits erwähnt, von Angiotensin II stimuliert, aber auch eine erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration sowie β -adrenerg wirkende Substanzen erhöhen die Aldosteron-Sekretion. Die Bindung von Aldosteron an Mineralocorticoid-Rezeptoren resultiert in einer Steigerung der Na^+ -Rückresorption und der Ausscheidung von K^+ , Wasserstoff (H^+) und Ammonium (NH_4^+) (Abbildung 3-1) (19, 20).



modifiziert nach Raebel, M. A., 2012

Quelle: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH modifiziert nach Raebel, M. A., 2012 (20).

Abbildung 3-1: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dessen Inhibitoren (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)).

RAASi werden häufig zur Blutdrucksenkung und zur Verzögerung des Fortschreitens einer Nieren- oder Herzinsuffizienz eingesetzt (20, 21). Bei niereninsuffizienten Patienten wirken sich RAASi nierenschützend aus und sind mit Überlebensvorteilen verbunden (21, 22). Bei einer zugrunde liegenden fortgeschrittenen Herzinsuffizienz profitieren Patienten, die eine RAASi-Therapie erhalten, von einer deutlichen Mortalitätssenkung (23-26). Zu den RAAS-Inhibitoren gehören ACE-Inhibitoren (ACEi), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), Mineralocorticoid-Rezeptor-Blocker (MRB), Aldosteron-Antagonisten (AA) sowie Renin-Inhibitoren (Ri).

Mit der Inhibition des RAAS geht eine verminderte Kalium-Ausscheidung einher. Die Kombination aus den zugrunde liegenden Erkrankungen, einer RAASi-Therapie oder einer Kombination aus mehreren Hyperkaliämie-begünstigenden Arzneimitteln und ein erhöhtes Alter sind hohe Risikofaktoren für die Entstehung einer Hyperkaliämie (25, 27).

Arzneimittel, die indirekt auf das RAAS einwirken und damit eine Hyperkaliämie begünstigen sind nichtsteroidale Antirheumatika, da sie die Prostaglandin-Produktion reduzieren, wodurch die Renin- und Aldosteron-Sekretion gehemmt wird. Immunsuppressiva wie z. B. Cyclosporin unterdrücken die Renin-Freisetzung, was zur reduzierten Aldosteron-Synthese und damit zu einer verminderten Kaliumexkretion führt. Ferner inhibiert Heparin die Synthese von Aldosteron in der Nebenniere und kann so bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Hyperkaliämie hervorrufen (16). β_2 -Rezeptor-Blocker stören nicht nur die Kaliumumverteilung, sondern inhibieren auch die Renin-Produktion und beeinflussen dadurch auch die Kaliumausscheidung (21).

Diagnose und Symptomatik der Hyperkaliämie

Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung, die vorliegt, wenn der sK über einen Wert von 5,0 mmol/l steigt (4, 5, 7). Die Hyperkaliämie kann in drei Schweregrade eingeteilt werden:

- Milde Hyperkaliämie: sK > 5,0-< 5,5 mmol/l
- Moderate Hyperkaliämie: sK 5,5-< 6,0 mmol/l
- Schwere Hyperkaliämie: sK \geq 6,0 mmol/l (5, 11).

Bei Vorliegen einer symptomatischen Hyperkaliämie ist dieser Zustand als potenziell gefährlich anzusehen, insbesondere wenn Veränderungen des Elektrokardiogramms (EKG) zu beobachten sind. Eine Hyperkaliämie, die von kardialen Arrhythmien gekennzeichnet ist und unbehandelt bleibt, kann zum Tod führen. Hohe, spitze T-Wellen, Verlängerung des PQ-Intervalls, die Verbreiterung des QRS-Komplexes und das Abflachen bis hin zum Verschwinden der P-Welle kennzeichnen das EKG-Bild bei einer symptomatischen Hyperkaliämie (1, 10, 17, 21). Die weiteren Folgen sind ventrikuläres Flimmern, Asystolie und Herzstillstand (1). Des Weiteren gehören neuromuskuläre Veränderungen wie allgemeine Muskelschwäche, Gliederschwere, atonische Paralyse, Muskelzuckungen, gesteigerte Reflexe sowie Parästhesien zu den Symptomen der Hyperkaliämie (1, 4, 6).

Im Vordergrund der Ursachenfindung stehen die gründliche Anamnese, wozu auch die Abklärung der bestehenden Medikation gehört und körperliche Untersuchung des Patienten. Liegt bereits eine Niereninsuffizienz vor, ist zu klären, ob der Patient kaliumreiche Lebensmittel verzehrt und ob Hyperkaliämie-begünstigende Medikamente, wie RAASi eingenommen werden. Bei der körperlichen Untersuchung sollte auf neuromuskuläre Symptome geachtet werden. Ein EKG ist zudem zwingend erforderlich, um eine möglicherweise lebensbedrohende Hyperkaliämie zu diagnostizieren. Außerdem sollten Labortests durchgeführt werden, mit dem Fokus auf Serumelektrolyte, Kreatinin mit berechneter GFR zur Einschätzung der Nierenfunktion und Blut-Harnstoff-Stickstoff (2, 16, 17). Zur Beurteilung einer Zytolyse ist die Laktat-Dehydrogenase (LDH) ein wichtiger Marker sowie Bilirubin, Hapto- und Hämoglobin bei einer Hämolyse und die Muskel-Kreatinkinase bei Rhabdomyolyse. Endokrinologische Ursachen können durch eine Hormonbestimmung geklärt werden (17). Häufig führen jedoch chronische Erkrankungen zu einer dauerhaften oder immer wiederkehrenden Hyperkaliämie (21).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation beinhaltet Erwachsene mit einer Hyperkaliämie (28). Die Herleitung der Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Bisherige Therapieoptionen für die akute und mittel- bis langfristige Behandlung der Hyperkaliämie

Die zurzeit verfügbaren Therapieoptionen konzentrieren sich hauptsächlich auf die akute bis mittelfristige Behandlung der Hyperkaliämie. Für die langfristige Behandlung der Hyperkaliämie von Patienten mit chronischen Grunderkrankungen, bei denen ein hohes Risiko einer chronischen oder immer wiederkehrenden Hyperkaliämie besteht, sind die Therapiemöglichkeiten sehr limitiert (8, 27). Leitlinien zur Behandlung der Hyperkaliämie liegen lediglich für den akuten Zustand mit EKG-Veränderungen vor, jedoch nicht für die langfristige Behandlung.

Akute Behandlung der Hyperkaliämie

Die Beschreibung der akuten Therapiemaßnahmen wird der Vollständigkeit halber vorgenommen, um eine Gesamtübersicht aller Therapiemaßnahmen zu bieten. Patiromer ist für die Akutversorgung im Notfall nicht geeignet, weshalb die Therapieoptionen für die akute Notfallbehandlung der Hyperkaliämie nicht vergleichbar sind mit Patiromer.

Eine akute Hyperkaliämie ist ein klinischer Notfall, bei dem Herzrhythmusstörungen vorliegen, die bis hin zum Herzstillstand führen können. Selbst eine milde und moderate Hyperkaliämie kann von EKG-Veränderungen begleitet sein und ist somit unmittelbar zu behandeln.

Die sofortigen Notfallmaßnahmen sind die Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials, die Senkung des sK und die sofortige Beendigung von potentiell Hyperkaliämie-fördernden Medikationen. Diese beinhalten u. a. RAASi, kaliumsparende Diuretika, nichtsteroidale Antirheumatika, kaliumhaltige Medikamente sowie β -Blocker und Digoxin. Zudem ist der Verzehr kaliumreicher Lebensmittel umgehend einzustellen.

Um im ersten Schritt der Notfallmaßnahme das kardiale Membranpotenzial zu stabilisieren, wird die intravenöse (i. v.) Verabreichung von Calciumgluconat empfohlen. Calcium ist ein funktioneller Antagonist von Kalium bei der neuromuskulären Übertragung und wirkt damit der Kalium-bedingten Depolarisation des Herzmuskels entgegen (1). Im zweiten Schritt ist der sK zu senken, indem Kalium aus dem Blut in die Zellen verlagert wird. Dies kann mit der i. v. Applikation von Insulin und Glukose bewirkt werden, da durch das Insulin verstärkt Na^+/K^+ -ATPasen aktiviert werden. Unterstützend zur Insulininfusion können β_2 -Rezeptor-Agonisten inhaliert werden. Die europäischen Leitlinien raten von der Verwendung von Natriumbikarbonat (NaHCO_3) zur Senkung des sK bei einer akuten Hyperkaliämie ab (29-31). In der Fachliteratur wird berichtet, dass es angewendet werden kann, wenn eine metabolische Azidose der Grund für die Hyperkaliämie ist. Diese Therapie sollte jedoch nicht das Mittel der ersten Wahl sein, da Natriumbikarbonat weniger effektiv und langsamer wirkt als Insulin und β_2 -Rezeptor-Agonisten (5, 8, 32). Wenn nach den genannten Therapiemaßnahmen weiterhin Auffälligkeiten im EKG zu sehen sind, ist eine Hämodialyse in Betracht zu ziehen, um das überschüssige Kalium aus dem Körper zu entfernen (29-31).

Mittel- und langfristige Behandlung der Hyperkaliämie

Im Gegensatz zur Akutversorgung liegen für die mittel- und langfristige Behandlung der Hyperkaliämie keine medizinischen Leitlinien vor, so dass für die Beschreibung der Therapieoptionen auf Fachliteratur und Expertenmeinungen zurückgegriffen werden muss. Die Ausscheidung des überschüssigen Kaliums aus dem Körper und die Vermeidung einer wiederkehrenden Hyperkaliämie stehen nach der Akutbehandlung bzw. bei Patienten, die unter chronischem Hyperkaliämie-Risiko stehen, im Vordergrund. Hierzu ist eine Kombination aus reduzierter Kaliumaufnahme, ggf. Anpassung bestehender Medikationen und Maßnahmen zur Kaliumausscheidung erforderlich.

Zur mittelfristigen Behandlung können für die Kaliumausscheidung Polystyrolsulfonat und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika herangezogen werden (21). Calciumpolystyrolsulfonat (CPS) und Natriumpolystyrolsulfonat (SPS) sind die einzigen Wirkstoffe, die bisher für das Anwendungsgebiet Hyperkaliämie zugelassen sind. Beide Wirkstoffe bewirken die fäkale Exkretion von Kalium über den Darm. Da ihre Wirkung erst nach mehreren Stunden einsetzt, sind SPS und CPS nicht für die akute Behandlung einer Hyperkaliämie geeignet. Zudem sind Polystyrolsulfonate bei Erreichen eines sK von 5,4 mmol/l (33) bzw. bei 5,0 mmol/l abzusetzen (34-39). Engmaschige Kontrollen der Serumwerte für Natrium und Calcium sowie des Säure-Basen-Status sind vorgeschrieben. Anwendungsbeschränkungen bestehen für Patienten mit Niereninsuffizienz und für Patienten mit Hypertonie (33-39). Zudem ist die tägliche Kontrolle des sK zur Vermeidung einer Hypokaliämie erforderlich, weshalb beide Präparate für eine Langzeitbehandlung nicht geeignet sind. Da bei Patienten mit einer chronischen Grunderkrankung das Risiko einer Hyperkaliämie aber weiterhin bestehen bleibt, ist nach Abbruch der Therapie mit Polystyrolsulfonat mit einer wiederkehrenden Hyperkaliämie zu rechnen. Des Weiteren ist die tägliche Kontrolle des sK mit einem erheblichen Aufwand für den Patienten verbunden. Insbesondere, wenn der Patient nicht stationär behandelt wird.

Die Wirkung von Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika, auf die Senkung des sK ist auf eine erhöhte Kaliumausscheidung über die Nieren zurückzuführen. Die Wirksamkeit hängt stark von der Nierenfunktion des Patienten ab. Je schlechter diese ist, desto weniger wirksam ist ein Schleifendiuretikum. Aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen sind Diuretika für die Langzeitbehandlung der Hyperkaliämie nicht zu empfehlen. So können diese das Risiko für Gicht und Diabetes mellitus erhöhen, Dehydrierung und Elektrolyte-Ungleichgewichte verursachen sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion hervorrufen (5, 8, 40).

Nicht nur zur Akuttherapie, sondern auch als Langzeitversorgung ist die Hämodialyse zur Kaliumelimination bei Vorliegen einer terminalen chronischen Niereninsuffizienz eine mögliche Option (41). Vor allem bei niereninsuffizienten Patienten im Endstadium ist eine Kombination aus einer kaliumarmen Diät, Dialyse und Polystyrolsulfonaten während der dialysefreien Tage notwendig, um eine Hyperkaliämie zu vermeiden.

Die Modifikation oder Beendigung einer bestehenden Therapie mit Arzneimitteln, die eine Hyperkaliämie hervorrufen können, spielt insbesondere bei der Langzeitversorgung von chronisch kranken Patienten eine große Rolle. RAASi sind dabei besonders hervorzuheben, da diese oft bei Patienten zum Einsatz kommen, die ohnehin schon durch ihre Erkrankung unter hohem Hyperkaliämie-Risiko stehen, wie z. B. nieren- und/oder herzinsuffiziente Patienten (21, 27). Kardiologische und nephrologische Leitlinien empfehlen niedrige Anfangsdosen der RAASi-Therapie und sorgfältiges Monitoring, wenn der sK > 5,0 mmol/l liegt (42-44) und raten zur Reduktion oder zu dem temporären Aussetzen einer RAASi-Therapie bei einem sK > 5,5 mmol/l (7, 45) bzw. > 6,0 mmol/l (43, 46). Die Warnung vor Hyperkaliämie, speziell bei Medikation mit AA, findet sich auch in Empfehlungen des G-BA (47). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berichtet in dem Abschlussbericht zur systematischen Leitlinien-Recherche für chronische Herzinsuffizienz, dass bei Therapie mit AT₁-Antagonisten und mit AA die Kalium-Werte regelmäßig überwacht werden sollen. Vier Leitlinien raten wegen des Hyperkaliämie-Risikos von dem routinemäßigen Einsatz einer Dreifachkombination aus ACEi, AT₁-Antagonisten und AA ab; dies wird als relevant für das Disease-Management-Programm angesehen (48).

Zudem sprechen sich mehrere Leitlinien gegen die Hinzunahme von ARB oder Ri aufgrund des Risikos von renaler Dysfunktion und Hyperkaliämie zu der Kombinationstherapie bestehend aus ACEi und MRA aus (45, 49). In der Leitlinie zu Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz der National Kidney Foundation wird von der Kombinationstherapie mit ACEi und ARB aufgrund von Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie abgeraten (50). Des Weiteren wird auf das Hyperkaliämie-Risiko bei der Kombination von AA mit ACEi oder ARB aufmerksam gemacht (51).

Zur optimalen Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen der Hyperkaliämie sind häufig Kombinationstherapien erforderlich, die patientenindividuell bestimmt werden müssen. Aufgrund des hohen Hyperkaliämie-Risikos werden wie oben beschrieben insbesondere Therapien mit RAASi bei nieren- und herzinsuffizienten Patienten modifiziert oder abgebrochen. Es sind jedoch auch weitere Therapien zu nennen, die aufgrund einer Hyperkaliämie zu stoppen sind und in Kombination mit RAASi verabreicht werden können. Die Einnahme von Kalium-Supplementen und kaliumsparenden Diuretika sind laut der Empfehlung der Leitlinie der European Society of Cardiology aus dem Jahr 2012 bei einer bestehenden Hyperkaliämie zu stoppen (45). Des Weiteren fassen die Autoren Hollander-Rodriguez und Calvert sowie Lehnhardt und Kemper Arzneimittel zusammen, die zur Hyperkaliämie führen können (6, 16). Darunter sind u. a. β -Blocker und Calciumkanalblocker, die bei Hypertonie in Kombination mit RAASi verabreicht werden und eine Hyperkaliämie verursachen können (13, 16).

Tabelle 3-1 fasst alle einzelnen Behandlungsmöglichkeiten noch einmal übersichtlich zusammen.

Tabelle 3-1: Therapieoptionen zur Behandlung der Hyperkaliämie

Wirkstoffe	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung bei der Hyperkaliämie/Wirkmechanismus
Akute Therapiemaßnahmen		
Calciumgluconat (10 %) (29-31)	10 ml i. v. über 2 min. Wiederholung alle 10 min., bis sich das EKG normalisiert hat. ^a	Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials innerhalb von 15 min.
Insulin-Glukose (Leitlinien-Empfehlung Actrapid®) (29-31)	10 Einheiten Insulin in 25 g Glukose i. v. über 5 min. ^a	Umverteilung von Kalium aus dem Blut in die Zellen innerhalb von 15 min.
Insulin-Glukose + β_2 -Rezeptor-Agonisten (Leitlinien-Empfehlung Salbutamol) (29-31)	10 Einheiten Insulin in 25 g Glukose i. v. über 5 min. + 10 mg Salbutamol zur Inhalation. ^a	Umverteilung von Kalium aus dem Blut in die Zellen innerhalb von 15-30 min (β_2 -Rezeptor-Agonisten); unterstützende Therapie zu Insulin-Glukose.
Hämodialyse (8, 29, 30)	Keine Angabe in Leitlinien vorhanden.	Ausscheidung von Kalium aus dem Körper innerhalb von Minuten.
Intermediäre Therapiemaßnahmen		
Calciumpolystyrolsulfonat (z. B. CPS Pulver) (33)	Oral: 1-4 Mal täglich je 15 g. Rektal: 45-90 g täglich, bei Bedarf, Wiederholung alle 2-4 Stunden bis maximal 150 g täglich.	Fäkale Ausscheidung von Kalium aus dem Körper durch den Darm innerhalb von mehreren Stunden.
Natriumpolystyrolsulfonat (z. B. Resonium® A) (34)	Oral: 1-4 Mal täglich je 15 g. Rektal: 1-2 Mal täglich je 30 g.	Fäkale Ausscheidung von Kalium aus dem Körper durch den Darm innerhalb von mehreren Stunden.
Natriumbikarbonat (8)	10 ml 8,4 %-iger NaHCO ₃ -Lösung i. v. ^a (52).	Umverteilung von Kalium aus dem Blut in die Zellen innerhalb von 4-6 Stunden. Empfohlen, wenn metabolische Azidose der Grund für die Hyperkaliämie ist.
Diuretika (z. B. Thiazid) und Schleifendiuretika (z. B. Furosemid) (2, 5, 8, 40)	Furosemid Hoskote et al., 2015: 40-80 mg i. v. (2) ^a . Hollander-Rodriguez et al., 2006: 20-40 mg i. v. (16) ^a .	Ausscheidung von Kalium über die Nieren durch den Urin innerhalb von 15-60 min abhängig vom Beginn der Harnausscheidung.

Wirkstoffe	Empfohlene Dosierung und Applikationsart	Anwendung bei der Hyperkaliämie/Wirkmechanismus
Langzeit Therapiemaßnahmen		
Ernährungsumstellung zu einer kaliumarmen Diät (8, 16, 21)	-	Reduktion der Kaliumaufnahme als unterstützende Maßnahme zur Senkung des Hyperkaliämie-Risikos.
Anpassung oder Abbruch der RAASi-Therapie (5, 7, 42-46)	<ul style="list-style-type: none"> • 5,0 mmol/l RAASi nicht starten (43) / MRA nicht empfohlen (42, 44)^a. • 5,5 mmol/l ACEi, ARB, MRA reduzieren oder absetzen (7, 46)^a. • > 6,0 mmol/l RAASi absetzen (43, 45)^a. 	Reduktion des Hyperkaliämie-Risikos bei Patienten mit bestehender RAASi-Therapie.
Anpassung oder Abbruch der Therapien mit nichtsteroidalen Antirheumatika, Immunsuppressiva, Heparin, β_2 -Rezeptor-Blocker, Digoxin, Penicillin, kaliumsparende Diuretika (10, 13, 16, 18, 21)	-	Reduktion des Hyperkaliämie-Risikos bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen.
Hämodialyse (41)	Keine Angaben in den Leitlinien.	Kaliumausscheidung innerhalb von Minuten.
a: Die angegebenen Dosierungen sind aus Leitlinien oder der Fachliteratur entnommen, da die Arzneimittel laut Anwendungsgebiet der Fachinformation nicht für die Behandlung der Hyperkaliämie vorgesehen sind. Demnach können keine Dosierungen für die Behandlung der Hyperkaliämie aus den Fachinformationen gewonnen werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In einer orientierenden Marktforschungsanalyse wurden die aktuellen medikamentösen Behandlungsoptionen der Hyperkaliämie in Deutschland erhoben. Demzufolge wird bei 42 % der Patienten ausschließlich die Hyperkaliämie-auslösende RAASi-Therapie geändert. Von den unter RAASi-Therapie stehenden Patienten muss bei 52 % im Laufe der Therapie die RAASi Dosierung reduziert werden. Dabei ist eine Hyperkaliämie in 66 % der Fälle der hauptsächlich auslösende Faktor (53).

Eine Überprüfung dieser Ergebnisse durch Nephrologen hat ergeben, dass die orale Gabe von Natrium-Bikarbonat als Behandlungsoption der Hyperkaliämie nicht generell akzeptiert ist, da für diesen Wirkstoff kein Wirksamkeitsnachweise vorliegt und da Hyperkaliämie für keines der marktverfügbaren Medikamente mit dem Wirkstoff Bikarbonat als Anwendungsgebiet genannt ist.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Patiromer

Ein therapeutischer Bedarf besteht in Deutschland vor allem bei der Langzeitbehandlung von chronisch kranken Patienten, die unter erhöhtem Hyperkaliämie-Risiko stehen. Leitlinien mit Behandlungsempfehlungen für eine langfristige Therapie existieren nicht. Zudem sind die vorhandenen Therapieoptionen sehr limitiert und mit einigen Nebenwirkungen und Risiken behaftet. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten sind auf die Modifikation oder Abbruch der RAASi-Therapie, Schleifendiuretika, reduzierte Kaliumaufnahme durch Ernährungsumstellung, Austauscherharze (SPS und CPS) und Dialyse beschränkt (54). Dabei sind die einzigen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe SPS und CPS.

Polystyrolsulfonate wurden erstmalig in Deutschland vor 1978 zugelassen, dem Zeitpunkt des Inkrafttretens des Arzneimittelgesetzes in der Bundesrepublik Deutschland. Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Polystyrolsulfonaten liegen nicht vor (5, 55). Da die Austauscherharze bei Kontakt mit Wasser quellen, können größere Dosen einen Darmverschluss verursachen. Aus diesem Grund wurden CPS und SPS in Kombination mit Sorbitol verabreicht, da dieses eine abführende Wirkung hat (55). 2009 erteilte die U.S. Food and Drug Administration (FDA) eine Warnung bezüglich der gleichzeitigen Einnahme von SPS mit Sorbitol, da schwerwiegende Nebenwirkungen wie Kolonnekrosen und andere gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet wurden (56). Auch in den deutschen Fachinformationen von SPS und CPS wird ein Warnhinweis ausgesprochen, dass keine gleichzeitige Anwendung mit Sorbitol erfolgen soll (33-39). Scherr et al. konnte zwar eine moderate Senkung des sK ohne die Zugabe von Sorbitol nachweisen (57), jedoch wird ebenso in der Fachliteratur diskutiert, dass SPS ohne die Zugabe von Sorbitol nur eine geringe Wirkung zeigt und die abführende Wirkung von Sorbitol die Kaliumsenkung herbeigeführt hat (55, 58).

Um eine Hypokaliämie zu vermeiden, muss bei der Gabe von SPS und CPS der sK täglich kontrolliert werden (33-39). Polystyrolsulfonate sind bei einem sK von 5,0 mmol/l (34-39) bzw. 5,4 mmol/l (33) abzusetzen. Die Erkrankten mit einem hohen Hyperkaliämie-Risiko leiden jedoch an einer chronisch eingeschränkten Kaliumausscheidung, so dass nach Absetzen der Austauscherharze mit einer wiederkehrenden Hyperkaliämie zu rechnen ist. Dementsprechend werden diese Patienten Schwankungen des sK ausgesetzt. Ein dauerhafter normokaliämischer Serumspiegel sollte jedoch angestrebt werden, da die Patienten bereits bei einer milden Hyperkaliämie dem Risiko kardialer Arrhythmien ausgesetzt sind (29, 30). Diese können zur Hospitalisierung (11) und zum Tod führen (12, 21).

Wegen der erhöhten Natriumaufnahme bei SPS, sollte dieses bei Patienten mit stark erhöhtem Blutdruck mit Vorsicht angewendet werden (34, 35, 37, 39). Patienten mit Hypertonie sind jedoch häufig einem hohen Hyperkaliämie-Risiko ausgesetzt, da ihr Bluthockdruck mit RAASi behandelt wird. Diese Patienten können zwar andere Blutdrucksenker als RAASi erhalten, aber nur diese haben einen nachgewiesenen positiven Einfluss auf Nierenfunktion und Mortalität (26, 49, 59-63). Alternativ können sie mit CPS oder SPS behandelt werden. Aufgrund insbesondere der praktischen Probleme der Anwendung (tägliche Laborkontrollen des sK ist verpflichtend) sind jedoch CPS und SPS keine optimalen Langzeittherapien für Patienten mit chronischem Hyperkaliämie-Risiko. SPS und CPS stellen deshalb keine langfristige Therapie dar, um den sK bei Risiko-Patienten dauerhaft stabil zu halten.

Schleifendiuretika, deren Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung der Hyperkaliämie in klinischen Studien nicht erforscht wurde und die für die Indikation Hyperkaliämie auch nicht zugelassen sind, stellen ebenfalls keine adäquate Langzeitversorgung dar, da die Einnahme dieser mit einigen Nebenwirkungen verbunden ist. So kann es zur Dehydrierung, Elektrolyte-Ungleichgewichten und bei älteren Patienten zu Inkontinenz führen. Zudem bestehen Bedenken, dass Schleifendiuretika nephrotoxische Auswirkungen haben können (5). Ferner setzt die Verabreichung von Schleifendiuretika zur Eliminierung von Kalium aus dem Körper eine hinreichende Nierenfunktion voraus, die jedoch häufig nicht vorhanden ist. Des Weiteren können hohe Dosen Azotämie oder Ototoxizität hervorrufen (57).

Die Ernährungsumstellung zur Reduktion der Kaliumaufnahme ist insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine wichtige Maßnahme, um das Risiko für eine Hyperkaliämie zu reduzieren. Die Ernährungsumstellung ist aber in zweierlei Hinsicht limitiert und kommt daher für Hochrisikopatienten nicht als alleinige Maßnahme in Frage: Zum einen ist die Patienten-Adhärenz niedrig und zum anderen ist eine kaliumarme Diät restriktiv, da dem Patienten dadurch viele gesunde Lebensmittel, wie z. B. Nüsse, Kartoffeln, Bohnen und einige Gemüse- und Obstsorten entzogen werden (1, 5, 6).

Abgesehen von einer Notfall-Hämodialyse ist die Dialyse für Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium (Stadium 5, GFR < 15 ml/min) indiziert. Bei unzureichender Einhaltung der kaliumarmen Diät, muss während der dialysefreien Tage entweder SPS oder CPS verabreicht werden oder eine Anpassung einer bestehenden RAASi-Therapie erfolgen, um eine lebensbedrohende Hyperkaliämie zu vermeiden.

Eine Hyperkaliämie beeinflusst derzeit noch die optimierte Behandlung mit RAASi, da die Dosierung bei Auftreten einer Hyperkaliämie angepasst wird oder die Therapie komplett abgebrochen werden muss (62). Zahlreiche Studien zeigten jedoch, dass sich eine optimierte RAASi-Therapie bei Patienten mit Herz- (59) bzw. chronischer Niereninsuffizienz kardio- und nephroprotektiv auswirkt (60-62) und das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Hypertonie (26) und Herzinsuffizienz senkt (49). Epstein und Kollegen konnten zeigen, dass Patienten mit einer empfohlenen maximalen RAASi-Dosierung eine niedrigere Mortalitäts- und Morbiditätsrate hatten als solche Patienten mit einer submaximalen Dosierung. Aus diesen Gründen sollte eine patientenindividuell angepasste maximale RAASi-Dosierung unbedingt angestrebt werden.

Da die Hyperkaliämie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, kardiovaskulären Ereignissen, Hospitalisierung und dem Abbruch der RAASi-Therapie assoziiert ist (64), ist langfristig ein normokaliämischer Serumspiegel anzustreben, der bei Patienten mit Herz- und/oder Niereninsuffizienz und/oder Hypertonie und/oder Diabetes mellitus mit einer neuen dauerhaft anwendbaren Behandlungsmöglichkeit gegen Hyperkaliämie erreicht werden könnte.

Zur optimalen Behandlung der Erkrankungen, die der Hyperkaliämie zugrunde liegen, ist eine patientenindividuelle Therapie aus unterschiedlichen Kombinationen der hier beschriebenen Therapieoptionen notwendig. Diese kann derzeit jedoch aufgrund einer unzureichenden langfristigen Hyperkaliämie-Versorgung nicht gewährleistet werden. Folglich besteht in Deutschland ein therapeutischer Bedarf nach einer neuen Therapie, die sowohl eine langfristige Behandlung der Hyperkaliämie als auch eine optimierte RAASi-Therapie erlaubt.

Die Bestimmung der Serumkonzentration der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium ist regulärer Bestandteil der Basisevaluation im Rahmen klinisch-chemischer Analysen. Eine Hyperkaliämie verläuft in der Regel zunächst ohne Symptome. Muskelschwäche oder Störungen des Herzrhythmus – im Extremfall Kammerflimmern (unkoordinierte Aktion der Herzmuskelzellen) oder Asystolie (Herzstillstand) – können ohne vorhergehende Zeichen die klinische Erst-Manifestation einer kritischen Hyperkaliämie sein (1, 2, 6, 16, 65).

Der sK an sich ist formal kein validierter Surrogatparameter. Jedoch ist der sK der einzige valide Parameter, an dem sich der Arzt im Rahmen der Diagnosefindung und der Verlaufskontrolle orientieren kann. Der Laborbefund „Hyperkaliämie“ hat deshalb unbedingte und dringliche Behandlungskonsequenzen zur Folge.

Die Aufrechterhaltung der RAASi-Therapie wird als klinisch patientenrelevant angesehen, da sich die Wirkung dieser Therapie kardio- und nephroprotektiv auswirkt (62, 63). Eine optimierte RAASi-Therapie ist bei herz- und niereninsuffizienten Patienten mit einer Mortalitätssenkung verbunden (21-26). Sowohl Endpunkte, die den sK betreffen, als auch RAASi-Modifikation-assoziierte Endpunkte basieren auf der Erhebung des sK-Wertes, welcher somit ein Surrogat für Mortalität und Morbidität darstellt. RAASi-Modifikation-assoziierte Endpunkte werden ebenfalls als Surrogatendpunkte für Mortalität gesehen.

Patiromer kann diesen therapeutischen Bedarf decken. So konnte in der einjährigen, multizentrischen, randomisierten, unverblindeten, Phase-II-Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN (RYL5016-205) gezeigt werden, dass mit Patiromer der sK bei Patienten unter RAASi-Medikation mit Typ 2 Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz langfristig im Normbereich gehalten werden kann (66). Neben der Studie AMETHYST-DN (66) beschreiben die Studien OPAL-HK (67) und PEARL-HF (54, 68) die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer bei der Behandlung der Hyperkaliämie. Die zweiphasige, einfach-verblindete Phase-III-Studie OPAL-HK konnte außerdem zeigen, dass mit Patiromer die Aufrechterhaltung der maximal empfohlenen RAASi-Dosierung ermöglicht wird. In der Placebo+zVT-Gruppe, bei der nur die Anpassung der bestehenden RAASi-Dosierung als Reaktion auf einen Anstieg des sK erlaubt war, entwickelten 60 % der Teilnehmer eine erneute Hyperkaliämie, während der Anteil in der Patiromer-Gruppe nur 15 % ($p < 0,001$) betrug (67, 69). Zudem konnte im Patiromer-Arm eine deutliche Blutdrucksenkung beobachtet werden, während dies im Placebo+zVT-Arm nicht eintrat (70).

Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Patiromer sowohl bei nieren- und herzinsuffizienten Patienten als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie unter RAASi-Therapie gezeigt werden konnte, stellt Patiromer zukünftig eine neue Therapieoption für eine Gruppe Hochrisikopatienten dar. Patiromer kann nicht nur eine optimierte RAASi-Therapie ermöglichen, sondern auch die mit der Hyperkaliämie einhergehenden kardialen Ereignisse senken und das Mortalitätsrisiko reduzieren. Die mit den kardialen Ereignissen assoziierten Hospitalisierungen oder Behandlungen in der Notaufnahme infolge einer Hyperkaliämie bei Risikopatienten können durch eine Behandlung mit Patiromer minimiert werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Eine nicht-systematische Literaturrecherche hat ergeben, dass epidemiologische Daten zur Hyperkaliämie in Deutschland nicht zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund 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) (71). Ausgehend von dieser Analyse wurde die Prävalenz und Inzidenz sowie die Zielpopulation von Patiromer für das Jahr 2015 erhoben. Zudem wurde die Prävalenz und Inzidenz nach Alter und Geschlecht stratifiziert. Die Anzahl prävalenter und inzidenter Hyperkaliämie-Patienten wurde schließlich für die deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherten hochgerechnet.

Die Berechnungen der Prävalenz und Inzidenz wurden mit Microsoft Excel 2013 durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Datenbasis

Die InGef-Forschungsdatenbank beinhaltet anonymisierte Routinedaten von etwa 75 verschiedenen Krankenkassen. Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert (stratifiziert nach Alters- und Geschlechtsangaben des Statistischen Bundesamtes (DeStatis)). Diese Stichprobe repräsentiert 4,8 % der deutschen Bevölkerung und 5,6% der deutschen GKV-Versicherten. Patientenbezogene Daten, wie z. B. Alter und Geschlecht, Abrechnungsdaten über Arzneimittelverordnungen, Kosten für ambulante und stationäre Leistungen werden in der InGef-Forschungsdatenbank erfasst.

Datenanalyse zur Erfassung der Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie

Um aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank die Prävalenz der Hyperkaliämie im Zeitraum zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2015 zu erfassen, wurden folgende Einschlusskriterien definiert bzw. Selektionsschritte durchgeführt. Die Hyperkaliämie-Diagnose wird nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheit und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10 GM) Code E87.5, kodiert (72). Die Verordnung der Hyperkaliämie-spezifischen Medikation Polystyrolsulfonat wird nach dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Code V03AE01 kodiert (73). Da Polystyrolsulfonat nur zur Behandlung der Hyperkaliämie zugelassen ist und zudem das einzige in Deutschland für diese Indikation zugelassene Medikament ist, kann davon ausgegangen werden, dass bei Verordnung von Polystyrolsulfonat auch ohne Dokumentation einer entsprechenden Diagnose E87.5 eine Hyperkaliämie vorliegt. Für die Herleitung der Prävalenz für das Jahr 2015 wurde das M2Q-Kriterium (74) angewendet, welches die folgenden Selektionsschritte beinhaltet.

- Versicherte, die im Zeitraum zwischen 01.01.2014 bis 31.12.2015 kontinuierlich in der Datenbank beobachtbar waren, ausgenommen Verstorbene im Jahr 2015.
- Die erste Diagnose oder Verordnung im genannten Zeitraum legt das Index-Quartal (Index-Ereignis) fest.

Zum weiteren Einschluss müssen die Versicherten lediglich eines der fünf Hyperkaliämie-Kriterien erfüllen (kontinuierliche Beobachtbarkeit wurde für alle Versicherten gefordert):

- Versicherte mit mindestens einer stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) Hyperkaliämie-Diagnose im Zeitraum zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2015.
- Versicherte mit mindestens zwei gesicherten ambulanten Hyperkaliämie Diagnosen in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen im Zeitraum zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2015.
- Versicherte mit mindestens zwei Verordnungen in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen im Zeitraum zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2015.
- Versicherte mit mindestens einer zusätzlichen Verordnung in einem der Quartale, die auf das Index-Quartal folgen in dem Zeitraum zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2015, sofern das Ereignis im Index-Quartal eine ambulante Diagnose war.
- Versicherte mit mindestens einer zusätzlichen gesicherten ambulanten Hyperkaliämie-Diagnose in einem der Quartale, die auf das Index-Quartal folgen in dem Zeitraum zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2015, sofern das Ereignis im Index-Quartal eine Verordnung war.

Für Versicherte mit mindestens einer stationären Hyperkaliämie-Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) im Index-Quartal im Zeitraum 01.01.2015 bis 31.12.2015 ist das M2Q-Kriterium aufgrund der hohen Diagnosesicherheit erfüllt.

Prävalenz der Hyperkaliämie

Die Prävalenz der Hyperkaliämie in Deutschland im Jahr 2015 ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnene Prävalenz wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherten hochgerechnet.

Tabelle 3-2: Prävalenz der Hyperkaliämie in Deutschland im Jahr 2015.

Population	Jahr	Anzahl (n)/Anteil (%) [Spanne]	Quelle
Prävalenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung	2015	242.232 [237.785-246.741]/ 0,295 [0,289-0,300]	GKV-Routinedatenanalyse (71); Statistisches Bundesamt (75); Bundesministerium für Gesundheit (76)
Prävalenz der Hyperkaliämie bei GKV-Versicherten	2015	208.487 [204.660-212.368]/ 0,289 [0,295-0,300]	

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Herleitung der Hochrechnung der Prävalenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Anzahl der prävalenten Versicherten aus der InGef-Forschungsdatenbank wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2015 hochgerechnet. Im Folgenden werden die Rechenschritte der Hochrechnung hergeleitet.

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse der Prävalenz zugrunde lag, hatte einen Umfang von 3.820.568 Versicherten. 8.918 Versicherte hatten mindestens eine stationäre Hyperkaliämie-Diagnose kodiert nach ICD-10 GM E87.5 im Jahr 2015. Insgesamt hatten 2.313 Versicherte mindestens zwei gesicherte ambulante Hyperkaliämie-Diagnosen kodiert nach ICD-10-GM E87.5. Weitere 521 Versicherte hatten mindestens zwei Verordnungen eines Medikaments zur Senkung des sK kodiert nach ATC Code V03AE01. Insgesamt erfüllten 11.262 Versicherte (Fallzahl 1) das M2Q-Kriterium im Jahr 2015 und hatten demnach mindestens eine stationäre oder mindestens zwei ambulante Versorgungen aufgrund von Hyperkaliämie.

Im Jahr 2015 gab es laut Statistischem Bundesamt insgesamt 82.175.700 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2015) (75). Zur Hochrechnung der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Fallzahl 1}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 2015}$$

$$= \frac{11.262}{3.820.568} * 82.175.700 = \mathbf{242.232}$$

Mithilfe dieser Formel ergibt sich eine Hyperkaliämie-Prävalenz von 242.232 Patienten in Deutschland im Jahr 2015. Die Prävalenzrate in der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt 0,295 % und errechnet sich mithilfe eines Dreisatzes:

$$\frac{\text{Hyperkaliämie-Prävalenz}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 2015}} * 100$$

$$= \frac{242.232}{82.175.700} * 100 = \mathbf{0,295 \%}$$

Um die Unsicherheit, die mit der Hochrechnung einhergeht zu berücksichtigen, wurde ein Konfidenzintervall mit einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson kalkuliert (77). Zur Berechnung der oberen und unteren Grenze des 95 % Konfidenzintervalls wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2013 folgende Formeln erstellt:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETAINV} \left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1 \right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_o = \text{BETAINV} \left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k \right)$$

mit n=InGef-Forschungsdatenbank Stichprobenumfang, k=Fallzahl und $\alpha=0,05$.

Daraus ergibt sich eine Spanne für die prävalenten Hyperkaliämie-Patienten in Deutschland von 237.785-246.741 und für die Prävalenzrate 0,289-0,300 % (Tabelle 3-2).

Herleitung der Hochrechnung der Prävalenz der Hyperkaliämie bei GKV-Versicherten

Im Jahr 2015 waren insgesamt 70.728.000 Menschen in Deutschland in der GKV versichert (76). Das entspricht einem Anteil von 86,07 % an der deutschen Gesamtbevölkerung $((70.728.000/82.175.700) \times 100)$. Zur Schätzung der Prävalenz der Hyperkaliämie bei den GKV-Versicherten in Deutschland, wurde folgendes berechnet:

$$\frac{\text{Hyperkaliämie-Prävalenz dt. Gesamtbevölkerung}}{100} * \text{Anteil GKV-Versicherte dt. Gesamtbevölkerung}$$

$$= \frac{242.232}{100} * 86,07 = \mathbf{208.487}$$

Die obere und untere Grenze der Schätzung, die wie oben beschrieben nach Clopper-Pearson berechnet wurde, beträgt 204.660-212.368 (Tabelle 3-2).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz

Die Stratifizierung nach Alter und Geschlecht wurde bei der Analyse der Prävalenz der Hyperkaliämie in Deutschland bei der GKV-Routinedatenanalyse erfasst. Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Für die Hochrechnungen der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten wurden die Analysenstichprobenumfänge zum Stichtag 31.12.2015 für die weiblichen bzw. männlichen Versicherten in den jeweiligen Altersgruppen aus der InGef-Forschungsdatenbank extrahiert (71).

Tabelle 3-3: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzraten der Hyperkaliämie in Deutschland 2015.

Alter (Jahre)	Weiblich	Männlich	Gesamt
0-9	0,0075%	0,0097%	0,0086%
10-19	0,0078%	0,0095%	0,0086%
20-29	0,0113%	0,0220%	0,0168%
30-39	0,0196%	0,0392%	0,0295%
40-49	0,0426%	0,0871%	0,0650%
50-59	0,1129%	0,2012%	0,1573%
60-69	0,2941%	0,5426%	0,4143%
70-79	0,7569%	1,2493%	1,0003%
80-89	1,5692%	2,2567%	1,8710%
90-99	1,9439%	3,0143%	2,2541%
>100	2,6230%	NA	2,6455%
Gesamt	0,2423%	0,3475%	0,2948%

Die Analysenstichprobenumfänge der männlichen und weiblichen Versicherten in der jeweiligen Altersgruppe, auf denen die Berechnungen der stratifizierten Prävalenzraten beruhen, sind dem Bericht der GKV-Routinedatenanalyse zu entnehmen (71).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tendenziell hatten mehr Männer als Frauen eine Hyperkaliämie im Jahr 2015. Die Prävalenzrate stieg bei beiden Geschlechtern mit dem Alter an und war bei über 70 Jährigen am höchsten. Der größte Anteil der Hyperkaliämie-Patienten war somit über 60 Jahre alt, während sehr wenig junge Patienten von einer Hyperkaliämie betroffen waren. Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, besteht ein besonders hohes Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln bei Patienten, bei denen eine Kombination aus mehreren Faktoren zusammenkommt. Diese Patienten sind über 65 Jahre alt mit einer Nieren- oder Herzinsuffizienz und/oder Diabetes mellitus und/oder unter Medikation, die den sK erhöhen, wie beispielsweise RAASi (6, 8, 14). Dies spiegelt sich auch in der altersspezifischen Prävalenzrate in Deutschland wider.

Zur Verifizierung der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse liegt keine Literatur zur Epidemiologie der Hyperkaliämie in der ambulanten Versorgung ohne Einschränkung auf eine bestimmte Risikogruppe vor. Jedoch unterstützen die demographischen Baseline-Charakteristika der Studie von Khanagavi und Kollegen bei hospitalisierten Hyperkaliämie-Patienten sowie die Baseline-Charakteristika der Studien AMETHYST-DN und OPAL-HK die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse. Tendenziell waren mehr Männer als Frauen von der Hyperkaliämie betroffen. Zudem lag das Durchschnittsalter bei über 64 Jahren (66, 67, 78).

Inzidenz der Hyperkaliämie

Zur Extraktion der Hyperkaliämie-Inzidenz im Jahr 2015 wurden aus der Population der prävalenten Versicherten diejenigen ausgeschlossen, die vier Quartale vor der ersten beobachteten Diagnose eine ICD-10 GM Code E87.5 Kodierung hatten und/oder eine Verordnung kodiert nach ATC Code VA03AE01.

Die Inzidenz der Hyperkaliämie in Deutschland im Jahr 2015 ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnene Inzidenz wurde auf die deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherten hochgerechnet.

Tabelle 3-4: Inzidenz der Hyperkaliämie in Deutschland im Jahr 2015.

Population	Jahr	Anzahl (n)/Anteil (%) [Spanne]	Quelle
Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung	2015	185.061 [181.176-189.009]/ 0,225 [0,221-0,230]	GKV-Routinedatenanalyse (71); Statistisches Bundesamt (75); Bundesministerium für Gesundheit (76)
Inzidenz der Hyperkaliämie bei GKV-Versicherten	2015	159.281 [155.937-162.679]/ 0,225 [0,221-0,230]	

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Herleitung der Hochrechnung der Inzidenz der Hyperkaliämie in der deutschen Gesamtbevölkerung und bei GKV-Versicherten

Von den 11.262 prävalenten Hyperkaliämie Patienten hatten 8.604 (Fallzahl 2) keine per ICD-10 GM Code E87.5 identifizierte Hyperkaliämie oder Verordnung von Polystyrolsulfonat (ATC Code VA03AE01) in den vier Quartalen vor der ersten beobachteten Hyperkaliämie-Diagnose (71). Die Hochrechnungen für die deutsche Gesamtbevölkerung und für GKV-Versicherte wurden genauso vorgenommen wie bei der Hochrechnung der Prävalenz der Hyperkaliämie. Für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde folgendes berechnet:

$$\begin{aligned} & \frac{\text{Fallzahl 2}}{\text{Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 2015} \\ & = \frac{8.604}{3.820.568} * 82.175.700 = \mathbf{185.061} \end{aligned}$$

Insgesamt hatten 185.061 Patienten im Jahr 2015 eine Hyperkaliämie-Neuerkrankung. Das entspricht einer Inzidenzrate von 0,225 %. Die Inzidenzrate wurde wie folgt berechnet:

$$\begin{aligned} & \frac{\text{Hyperkaliämie – Inzidenz}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 2015}} * 100 \\ & = \frac{185.061}{82.175.700} * 100 = \mathbf{0,225 \%} \end{aligned}$$

Die Spanne wurde ebenfalls mit dem Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson berechnet. Daraus ergab sich eine Spanne von 181.176-189.009 (0,221-0,230 %) inzidenten Hyperkaliämie-Patienten (Tabelle 3-4).

Die Hochrechnung der Inzidenz auf die GKV-Versicherten stellt sich folgendermaßen dar:

$$\begin{aligned} & \frac{\text{Hyperkaliämie-Inzidenz dt. Gesamtbevölkerung}}{100} * \text{Anteil GKV-Versicherte dt. Gesamtbevölkerung} \\ & = \frac{185.061}{100} * 86,07 = \mathbf{159.281} \end{aligned}$$

Die obere und untere Grenze der Inzidenz beträgt 155.937 bzw. 162.679 (0,221-0,230 %).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz

Die Stratifizierung nach Alter und Geschlecht wurde bei der Analyse der Inzidenz der Hyperkaliämie in Deutschland bei der GKV-Routinedatenanalyse erfasst. Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Die Hochrechnungen der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten erfolgten wie oben beschrieben.

Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzraten der Hyperkaliämie in Deutschland 2015.

Alter (Jahre)	Weiblich	Männlich	Gesamt
0-9	0,0068%	0,0064%	0,0066%
10-19	0,0061%	0,0074%	0,0067%
20-29	0,0090%	0,0175%	0,0134%
30-39	0,0122%	0,0277%	0,0200%
40-49	0,0295%	0,0566%	0,0431%
50-59	0,0795%	0,1503%	0,1150%
60-69	0,2062%	0,4101%	0,3048%
70-79	0,5625%	0,9499%	0,7540%
80-89	1,2781%	1,7891%	1,5024%
90-99	1,6379%	2,5559%	1,9039%
>100	1,6393%	NA	1,8519%
Gesamt	0,1848%	0,2658%	0,2252%

Die Analysenstichprobenumfänge der männlichen und weiblichen Versicherten in der jeweiligen Altersgruppe, auf denen die Berechnungen der stratifizierten Inzidenzraten beruhen, sind dem Bericht der GKV-Routinedatenanalyse zu entnehmen (71).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ähnlich wie bei der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der Hyperkaliämie hatten tendenziell mehr Männer als Frauen eine Neuerkrankung im Jahr 2015. Die Inzidenzrate stieg erwartungsgemäß mit dem Alter und war bei über 70 Jährigen am höchsten, wobei über 70-jährige Männer stärker betroffen waren als Frauen.

Zur Inzidenz der Hyperkaliämie liegt keine Literatur vor, die die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse bestätigen kann.

Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie beruhen auf einer GKV-Routinedatenanalyse. Die Ergebnisse dieser Analyse konnten mit keiner zur Studienpopulation passenden Literatur verifiziert werden. Die hohe Inzidenzrate in Relation zur Prävalenzrate deutet auf eine Unsicherheit der Schätzung hin, die möglicherweise darin begründet liegen kann, dass der ICD-10 GM Code E87.5 in der ambulanten Versorgung unterkodierte ist, da die Patienten mit einer Hyperkaliämie vermutlich häufiger aufgrund ihrer Grunderkrankung erfasst werden.

Zudem ist anzumerken, dass die Erhebung der Prävalenz- und Inzidenz der Hyperkaliämie lediglich über vier Quartale erfolgte, was im Hinblick auf eine chronische Erkrankung ein sehr kurzer Beobachtungszeitraum sein könnte.

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

Tabelle 3-6: Entwicklung der Bevölkerungszahl in Deutschland.

	2015 ^a	2016 ^a	2017 ^b	2018 ^b	2019 ^b	2020 ^b	2021 ^b	2022 ^b	2023 ^b	2024 ^b
Bevölkerungszahl in Deutschland in 1000	82.175	81.522	81.757	81.879	81.945	81.953	81.902	81.841	81.769	81.685
a: tatsächliche Bevölkerungszahl auf Grundlage des Zensus von 2011 (75, 79). b: vorausgerechnete Bevölkerungszahl (bei stärkerer Zuwanderung) (80).										

Tabelle 3-7: Fünf-Jahresprognose für die Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie in der gesamten deutschen Bevölkerung.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Prävalenz der Hyperkaliämie	242.232	243.252	240.997	241.357	241.552	241.575	241.425	241.245	241.033	240.785
Inzidenz der Hyperkaliämie	185.061	185.841	184.118	184.393	184.542	184.560	184.445	184.308	184.146	183.956

Da keine Angaben zur Prognose der Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie vorliegen, wurden die Fünf-Jahresprognosen anhand der Entwicklung der Bevölkerungszahl in Deutschland bis 2024 berechnet. Für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenzrate von 2015 herangezogen. Die Angabe der Bevölkerungszahlen für die Jahre 2015-2016 beruhen auf der Grundlage der tatsächlichen vom statistischen Bundesamt erhobenen Bevölkerungszahlen (75, 79), während sich die Angaben für die Jahre 2017-2024 auf vorausgerechnete Bevölkerungszahlen bei stärkerer Zuwanderung beziehen (80).

Anhand des Bevölkerungswandels bis 2024 ist davon auszugehen, dass die Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie insgesamt bis 2024 ansteigen wird, da die Bevölkerungszahl ansteigt. Die Voraussage ist jedoch mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet, da die Entwicklung der Grunderkrankungen, die der Hyperkaliämie zugrunde liegen, sowie die Tatsache, dass vorrangig ältere Patienten unter hohem Hyperkaliämie-Risiko stehen, (Tabelle 3-3) bei der Prognose nicht mit eingeflossen sind (8).

Die altersspezifischen Prävalenzraten der Hyperkaliämie zeigen, dass die Hyperkaliämie vorrangig bei ≥ 60 Jährigen auftritt, da die Prävalenzrate ab diesem Alter drastisch ansteigt (Tabelle 3-3). Dunn und Kollegen bestätigen diesen Trend in ihrer Arbeit von 2015 und sehen das größte Risiko für Hyperkaliämie u. a. bei Patienten über 65 Jahren (8). Es ist zu erwarten, dass der Anteil der ≥ 60 Jährigen in der deutschen Bevölkerung bis 2024 zunehmen wird. Deshalb wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der Hyperkaliämie bis 2024 ansteigen wird (Tabelle 3-9).

Auf Grundlage der Entwicklung der Bevölkerungszahl der ≥ 60 Jährigen in Deutschland bis 2024 wurde die zu erwartende Fünf-Jahresprognose für die Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie berechnet. Für die Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung ≥ 60 Jahre wurde die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Prävalenzrate von 2015 herangezogen und die < 60 Jährigen herausgerechnet. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 9.632 prävalenten und 7.436 inzidenten ≥ 60 jährigen Hyperkaliämie-Patienten. Die Angabe der Bevölkerungszahlen der ≥ 60 Jährigen für die Jahre 2015-2024 (Tabelle 3-8) beruhen auf der Grundlage der vorausgerechneten Bevölkerungszahlen bei stärkerer Zuwanderung (81).

Tabelle 3-8: Entwicklung der Bevölkerungszahl der ≥ 60 Jährigen in Deutschland.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Bevölkerungszahl der ≥ 60 Jährigen in Deutschland in Mio.	22,5	22,8	23,1	23,4	23,8	24,2	24,6	25,0	25,5	26,0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: vorausgerechnete Bevölkerungszahl der ≥ 60 Jährigen (bei stärkerer Zuwanderung) (81).										

Tabelle 3-9: Fünf-Jahresprognose für die Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie der ≥ 60 jährigen deutschen Bevölkerung.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Prävalenz der Hyperkaliämie	56.725	57.481	58.237	58.994	60.002	61.010	62.019	63.027	64.288	65.548
Inzidenz der Hyperkaliämie	43.792	44.376	44.960	45.544	46.322	47.101	47.879	48.658	49.631	50.604

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Patiromer	71.689 (69.276-74.164)	61.702 (59.626-63.832)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß Fachinformation beinhaltet die Zielpopulation von Patiromer Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer Hyperkaliämie (28). Da der Wirkeintritt von Patiromer vier bis sieben Stunden nach der Verabreichung eintritt (28), ist Patiromer für die Akutversorgung im Notfall nicht geeignet. Eine akute Hyperkaliämie ist ein klinischer Notfall, bei dem Herzrhythmusstörungen vorliegen, die bis hin zum Herzstillstand führen können. In diesen Fällen steht die sofortige Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials im Vordergrund bevor weitere Maßnahmen eingeleitet werden, die das überschüssige Kalium aus dem Körper eliminieren. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2016-B-082) merkt der G-BA an, dass seitens des G-BA vorausgesetzt wird, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potentiell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Ferner weist der G-BA darauf hin, dass die im Dossier dargelegte Patientenpopulation die Zielgruppe des Anwendungsgebietes von Patiromer widerspiegeln sollte (82).

Um die Zielpopulation von Patiromer adäquat abzubilden, wurden in einer weiterführenden Analyse alle Patienten extrahiert, die mindestens eine ambulante Folgebehandlung hatten. Um die Zielpopulation aufgrund der ambulanten Folgeversorgung nicht zu unterschätzen, wurde der Beobachtungszeitraum erweitert und schließt den Zeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2016 ein. Dies ermöglicht eine ambulante Folgebehandlung innerhalb von drei Quartalen, die auf das Index-Quartal folgen, auch wenn das Index-Quartal erst zum Ende des Jahres 2015 auftritt.

Für die Herleitung der Zielpopulation wurde mindestens eine entsprechende Diagnose oder eine Verordnung identifiziert sowie eine ambulante Folgeversorgung gefordert. Die Selektionsschritte werden im Folgenden beschrieben.

- Versicherte, die im Zeitraum zwischen 01.01.2014 bis 31.12.2016 kontinuierlich in der Datenbank beobachtbar waren, ausgenommen Verstorbene im Jahr 2015 oder 2016.
- Die erste Diagnose oder Verordnung im Jahr 2015 legt das Index-Quartal (Index-Ereignis) fest.

Zum weiteren Einschluss müssen die Versicherten lediglich eins der fünf Hyperkaliämie-Kriterien erfüllen (kontinuierliche Beobachtbarkeit wurde für alle Versicherten gefordert):

- Versicherte mit mindestens einer stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) Hyperkaliämie im Zeitraum zwischen 01.01.2015 bis 31.12.2015 und mindestens einer gesicherten ambulanten Hyperkaliämie-Diagnose oder einer Verordnung in einem der drei Quartale, die auf das Index-Quartal folgen.
- Versicherte, deren Ereignis im Index-Quartal eine ambulante Diagnose war und die in einem der drei Quartale, die auf das Index-Quartal folgen,
 1. mindestens eine zusätzliche gesicherte ambulante Hyperkaliämie-Diagnose erhalten haben
 2. mindestens eine zusätzliche Verordnung erhalten haben.
- Versicherte, deren Ereignis im Index-Quartal eine Verordnung war und die in einem der drei Quartale, die auf das Index-Quartal folgen,
 1. mindestens eine zusätzliche gesicherte ambulante Hyperkaliämie-Diagnose erhalten haben
 2. mindestens eine zusätzliche Verordnung erhalten haben.
- Einschränkung auf Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Hyperkaliämie (71).

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse der Zielpopulation zugrunde lag, hatte einen Umfang von 3.473.302 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 kontinuierlich in der Datenbank beobachtbar waren, ausgenommen Verstorbene im Jahr 2015 oder 2016. Patienten mussten mindestens eins der genannten Kriterien erfüllen, so dass Überschneidungen in den fünf Kriterien möglich waren. Insgesamt hatten 579 Versicherte mindestens eine stationäre Hyperkaliämie-Diagnose kodiert nach ICD-10 GM E87.5 im Jahr 2015 und mindestens eine ambulante Folgebehandlung in einem der drei Folgequartale.

Insgesamt 2.648 Versicherte hatten mindestens eine gesicherte ambulante Hyperkaliämie-Diagnose kodiert nach ICD-10-GM E87.5 sowie mindestens eine weitere gesicherte ambulante Folgebehandlung in einem der drei Folgequartale. Des Weiteren hatten 730 Versicherte mindestens eine Verordnung im Jahr 2015 und mindestens eine weitere Verordnung in einem der drei Folgequartale. Aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank konnten insgesamt 288 Versicherte identifiziert werden, die mindestens eine ambulante Hyperkaliämie-Diagnose kodiert nach ICD-10-GM E87.5 im Jahr 2015 hatten sowie mindestens eine Verordnung in einem der drei Folgequartale erhalten haben. Weitere 330 Versicherte hatten im Jahr 2015 mindestens eine Verordnung sowie mindestens eine ambulante Hyperkaliämie-Diagnose kodiert nach ICD-10-GM E87.5 in einem der drei Folgequartale.

Insgesamt ergibt sich eine distinkte Anzahl von 3.333 (Fallzahl 3) erwachsenen Hyperkaliämie-Patienten mit mindestens einer ambulanten Folgeversorgung in einem der drei Folgequartale (71). Anschließend wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte hochgerechnet. Die Stichprobengröße der InGef-Forschungsdatenbank war 3.820.568 (71) und der Bevölkerungsstand betrug am 31.12.2015 82.175.700 (75).

Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung:

$$\frac{\text{Fallzahl 3}}{\text{Stichprobe der InGef – Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 2015}$$

$$= \frac{3.333}{3.820.568} * 82.175.700 = \mathbf{71.689}$$

Hochrechnung bei GKV-Versicherten:

Ausgehend von einem Anteil von 86,07 % GKV-Versicherte an der deutschen Gesamtbevölkerung (siehe Abschnitt 3.2.3), ergibt sich folgende Rechnung:

$$\frac{\text{Hyperkaliämie-Prävalenz dt. Gesamtbevölkerung}}{100} * \text{Anteil GKV-Versicherte dt. Gesamtbevölkerung}$$

$$= \frac{71.689}{100} * 86,07 = \mathbf{61.702}$$

Die Spanne wurde wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert mit dem Konfidenzintervall bei einem Konfidenzniveau von 95 % nach Clopper-Pearson berechnet (77) und beträgt 69.276 bis 74.164 für die deutsche Gesamtbevölkerung und 59.626 bis 63.832 für GKV-Versicherte (71).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Patiromer	Zielpopulation	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	61.702 (Spanne: 59.626-63.832)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es wird für die gesamte Zielpopulation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht. Die Anzahl von 59.626-63.832 Patienten entspricht der Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

Die Herleitung der Erhebung und Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde ausführlich in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Für die Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation sowie der Erläuterungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde eine orientierende, nicht systematische Literaturrecherche nach Fachpublikationen bei PubMed durchgeführt. Des Weiteren wurden, soweit möglich, Informationen aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Die Charakterisierung der Zielpopulation wurde anhand der Zulassung in der Fachinformation von Patiromer vorgenommen (28).

Bei der Darstellung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde sich auf eine GKV-Routinedatenanalyse bezogen (71). Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zu der Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (75, 79-81) bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (76).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gross P, Passauer J. Störungen des Kaliumhaushaltes. Internist (Berl). 1998;39(8):810-814.
2. Hoskote SS, Joshi SR, Ghosh AK. Disorders of potassium homeostasis: pathophysiology and management. The Journal of the Association of Physicians of India. 2008;56:685-693.
3. American College of Physicians, Internal Medicine, Doctors for Adults. Laboratory Values. 0000.
4. Chaitman M, Dixit D, Bridgeman MB. Potassium-Binding Agents for the Clinical Management of Hyperkalemia. Pharmacy and Therapeutics. 2016;41(1):43-50.
5. Packham DK, Kosiborod M. Potential New Agents for the Management of Hyperkalemia. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions. 2016;16(1):19-31.
6. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. Pediatr Nephrol. 2011;26(3):377-384.
7. National Kidney Foundation Inc. NKF KDOQI Guidelines - Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease (Guideline 11). 2004. Aufgerufen am: 08.08.2017. Verfügbar unter: http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/guide_11.htm.
8. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. Am J Manag Care. 2015;21(15 Suppl):s307-315.
9. Rastergar A, Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. Postgraduate medical journal. 2001;77(914):759-764.
10. Franz T, Gross P. Neue Aspekte der Hyperkaliämie. Intensivmed. 1999;36:361-366.
11. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009;169(12):1156-1162.
12. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. 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):c8-16.

13. Khanna A, White WB. The management of hyperkalemia in patients with cardiovascular disease. *Am J Med.* 2009;122(3):215-221.
14. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(20):1959-1966.
15. Stein G, Ritz E. Klinik und Diagnostik der Hyperkaliämie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1990;115(23):899-902.
16. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF, Jr. Hyperkalemia. *American family physician.* 2006;73(2):283-290.
17. Rüdhardt A. Hyperkaliämie. *DoctorConsult - The Journal Wissen für Klinik und Praxis 1.* 2011:e211-e214.
18. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1510-1513.
19. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Hormone mit Wirkung auf den Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Thieme Verlag KG, editor. *Biochemie.* 22008. p. 615-621.
20. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapeutics.* 2012;30(3):e156-166.
21. Kovesdy CP. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. *Am J Med.* 2015;128(12):1281-1287.
22. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):650-658.
23. Hao G, Wang Z, Guo R, Chen Z, Wang X, Zhang L, et al. Effects of ACEI/ARB in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC cardiovascular disorders.* 2014;14:148.
24. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *British journal of pharmacology.* 2010;160(6):1273-1292.
25. Schmitt R. Hyperkaliämie: Was dürfen wir von den neuen Kaliumsenkern erwarten? *Internist (Berl).* 2015;56(7):779-783.

26. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2088-2097.
27. Schaefer JA, Gales MA. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. *Ann Pharmacother.* 2016;50(6):502-510.
28. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Fachinformation Veltassa® (Stand: 07/2017). 2017.
29. Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST). Guidelines for the Treatment of Hyperkalemia in Adults. 2005.
30. Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN). Guidelines for the Treatment of Hyperkalemia in Adults. 2014.
31. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines. Treatment of Acute Hyperkalemia in Adults 2014.
32. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney international.* 2016;89(3):546-554.
33. TEVA GmbH. Fachinformation CPS Pulver (Stand: 07/2015). 2015.
34. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Resonium® A (Stand: 09/2013). 2013.
35. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG. Fachinformation Anit-Kalium Na, Granulat (Stand: 11/2013). 2013.
36. Dr. Felgenträger & Co. Fachinformation Elutit®-Calcium-Pulver (Stand: 02/2017). 2017.
37. Dr. Felgenträger & Co. Fachinformation Elutit®-Natrium AS-Pulver (Stand: 02/2017). 2017.
38. Dr. Felgenträger & Co. Fachinformation Elutit®-Calcium-Granulat (Stand: 02/2017). 2017.
39. Dr. Felgenträger & Co. Fachinformation Elutit®-Natrium-Granulat (Stand: 02/2017). 2017.
40. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *Journal of intensive care medicine.* 2005;20(5):272-290.
41. Fliser D. Symptomatische Hyperkaliämie. Was notfallmäßig zu tun ist. *Deutsches Ärzteblatt.* 2003;100(24).

42. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):475-539.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease in adults: assessment and management (Clinical guideline). 2015.
44. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1495-1539.
45. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-1847.
46. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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 Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anforderung an ein Modul "Chronische Herzinsuffizienz" für strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit (KHK). 0000.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronische Herzinsuffizienz. 2015.
49. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
50. National Kidney Foundation KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *American Journal of Kidney Diseases.* 2012;60(5):850-886.
51. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology.* 2013;3(1).
52. Kokot F, Hyla-Klekot L. Drug-induced abnormalities of potassium metabolism. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2008;118(7-8):431-434.
53. Simon-Kucher & Partners. Qualitative und quantitative Marktforschung zur Behandlung der Hyperkaliämie in Deutschland 2017.

54. Pitt B, Bakris GL. New potassium binders for the treatment of hyperkalemia: current data and opportunities for the future. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;66(4):731-738.
55. 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;21(5):733-735.
56. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Approval Letter. 2009.
57. 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):1723-1726.
58. Kamel KS, Schreiber M. Asking the question again: are cation exchange resins effective for the treatment of hyperkalemia? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4294-4297.
59. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869.
60. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, Kuo KL, Chang YK, Chen YC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA internal medicine*. 2014;174(3):347-354.
61. Lee JH, Kwon YE, Park JT, Lee MJ, Oh HJ, Han SH, et al. The effect of renin-angiotensin system blockade on renal protection in chronic kidney disease patients with hyperkalemia. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2014;15(4):491-497.
62. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21(11 Suppl):S212-220.
63. Epstein M, Alvarez PJ, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Brenner MS, et al. Evaluation of clinical outcomes and costs based on prescribed dose level of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2016;22(11 Suppl):s311-s324.
64. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):90-100.
65. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *The American journal of emergency medicine*. 2000;18(6):721-729.

66. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(2):151-161.
67. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372(3):211-221.
68. Buysse JM, Huang IZ, Pitt B. PEARL-HF: prevention of hyperkalemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. *Future cardiology*. 2012;8(1):17-28.
69. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Supplementary Appendix - Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372(3):211-221.
70. Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. *Kidney international*. 2016;90(3):696-704.
71. Haas J, Maas C, Krinke K-S, Greiner W, Braun S. Database Analysis Among Patients with Hyperkalemia for the AMNOG Value Dossier in Germany. Xcenda GmbH. 2018.
72. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2017 (Stand 08/2017). Kode-Suche in ICD-10-GM Version 2017 (Kapitel IV Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)): 2017. Aufgerufen am: 08.08.2017. Verfügbar unter:
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-e70-e90.htm#E87>.
73. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. 2017.
74. Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe TG, et al. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen [Good Practice of Secondary Data Analysis (GPS): guidelines and recommendations]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2015;77(2):120-126.
75. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit (2015). 2018. Aufgerufen am: 15.02.2018. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

76. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2016 (Stand: 03/2017). 2017.
77. Dunnigan K. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions.: 2008. Aufgerufen am: 08.08.2017. Verfügbar unter: <http://www.mwsug.org/proceedings/2008/pharma/MWSUG-2008-P08.pdf>.
78. Khanagavi J, Gupta T, Aronow WS, Shah T, Garg J, Ahn C, et al. Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. Archives of medical science : AMS. 2014;10(2):251-257.
79. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit (2016). 2018. Aufgerufen am. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
80. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013). 2018. Aufgerufen am: 15.02.2018. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=59C3D898D6F007FC9CBD38F0ACE5A072.tomcat_GO_2_3?operation=previous&levelindex=2&levelid=1518705535767&step=2.
81. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (2015-2024): 2015. Aufgerufen am: 15.02.2018. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2024&a=60,100&v=2&g>.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2016-B-082). Patiromer zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. 2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-10 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Bei der zVT handelt es sich um eine 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 sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen (1). Da die zVT patientenindividuell unterschiedlich ist, können in den folgenden Abschnitten keine Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten der zVT gemacht werden. Insbesondere da in den Fachinformationen der zVT (Tabelle 3-1), ausgenommen SPS und CPS, keine Angaben zur Dosierung für die Behandlung der Hyperkaliämie gemacht werden. Der Verzicht auf die Angabe der Kosten der zVT bei patientenindividuell unterschiedlichen Therapien (patientenindividuelle Standardtherapie oder Best-Supportive-Care) entspricht gängiger Praxis des G-BA bei Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Ceritinib, Lumacaftor/Ivacaftor und Regorafenib (2-4).

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patiromer (Veltassa®)	Zielpopulation	1 x 8,4 g-25,2 g ^a täglich (Mittelwert: 1 x 16,8 g täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Initialdosis beträgt 8,4 g pro Tag und darf in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen um 8,4 g bis zu einer maximalen Dosis von 25,2 g abhängig vom sK angepasst werden (5).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Fachinformation von Patiromer liegt die empfohlene Initialdosis bei 8,4 g pro Tag. Abhängig vom sK darf die Dosis um 8,4 g in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen bis hin zu einer Maximaldosis von 25,2 g angepasst werden (5). Da davon auszugehen ist, dass die der Hyperkaliämie zugrunde liegenden Ursachen bestehen bleiben, kann eine Dauertherapie erforderlich sein. Aus formalen Gründen wird mit einer Behandlungsdauer von 365 Tagen kalkuliert. Da laut Fachinformation drei mögliche Dosierungen infrage kommen (8,4 g, 16,8 g und 25,2 g), wird neben der Initial- und Maximaldosis auch die intermediäre Dosis dargestellt.

Patiromer hat seit 21.10.2015 eine Zulassung in den USA. Dort hat sich 18 Monate nach Marktzugang laut Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH-internen Quellen und Chatoth et al. eine Dosis von 8,4 g Patiromer als tägliche Erhaltungsdosis etabliert (6).

Die Bezeichnung und Herleitung der Population ist in Abschnitt 3.2.4 zu finden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Patiromer (Veltassa®)	Zielpopulation	1 x 8,4 g-25,2 g ^a täglich (Mittelwert: 1 x 16,8 g täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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.	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Initialdosis beträgt 8,4 g pro Tag und darf in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen um 8,4 g bis zu einer maximalen Dosis von 25,2 g abhängig vom sK angepasst werden (5).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patiromer (Veltassa®)	Zielpopulation	365	8,4 g-25,2 g ^a (Mittelwert: 16,8 g)	3.066 g-9.198 g (Mittelwert: 6.132 g)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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.	Patientenindividuell unterschiedlich			
a: Die Initialdosis beträgt 8,4 g pro Tag und darf in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen um 8,4 g bis zu einer maximalen Dosis von 25,2 g abhängig vom sK angepasst werden (5). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-14 nehmen Bezug auf die Fachinformation von Patiromer (5).

Da für Patiromer keine amtliche DDD vorliegt, wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in mg angegeben.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Die Berechnungen der Kosten wurden mit Microsoft Excel 2013 vorgenommen und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Patiromer (Veltassa®)	Veltassa® N2: 390,27 (30 Beutel à 8,4 g)	367,50 [1,77; 21,00] ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
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.	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) und Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Preis des zu bewertenden Arzneimittels und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der Meldung durch das Institut für Arzneimittelspezialitäten (IFA) GmbH zur Listung in die Lauer-Taxe entnommen (7).

Der angegebene Preis ergibt sich aus dem Apothekenverkaufspreis (inklusive Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 1,77 € (Apothekenrabatt) und nach § 130(a) SGB V in Höhe von sieben Prozent vom Herstellerabgabepreis (7).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patiromer (Veltassa®)	Zielpopulation	Nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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.	Patientenindividuell unterschiedlich			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Patiromer entnommen (5). Wie in der Tabelle 3-16 dargestellt, sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Patiromer nicht erforderlich. Laut Fachinformation von Patiromer sollte der sK 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. Da die Überwachung des sK keine regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung erfordert, können keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berechnet werden (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patiromer (Veltassa®)	Zielpopulation	Nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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.	Patientenindividuell unterschiedlich			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Erstes Behandlungsjahr			
Arzneimittelkosten			
Patiromer (Veltassa®)	Zielpopulation	4.471,25-13.156,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 8.856,75)	275.885.067,50- 811.782.363,00 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 546.479.188,50)
Folgejahre			
Arzneimittelkosten			
Patiromer (Veltassa®)	Zielpopulation	4.471,25-13.413,75 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 8.942,50)	275.885.067,50- 827.655.202,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 551.770.135,00)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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.	Patientenindividuell unterschiedlich		
Alle Preisangaben wurden bis auf zwei Nachkommastellen gerundet.			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Berechnung der Jahrestherapiekosten für das erste Behandlungsjahr

Zu bewertendes Arzneimittel

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient wurde zunächst der Preis pro Beutel à 8,4 g ermittelt, indem der Packungspreis von 367,50 € durch die Anzahl der in der Packung enthaltenen Beutel von 30 Stück dividiert wurde ($367,50 \text{ €} / 30 = 12,25 \text{ €}$). Für die untere Spanne von 8,4 g/Tag wurde der Preis pro Beutel mit der Anzahl der Behandlungstage multipliziert ($12,25 \text{ €} \times 365 \text{ Tage} = 4.471,25 \text{ €}$). Laut Fachinformation ist abhängig vom sK eine Dosisanpassung bis hin zu 25,2 g pro Woche erlaubt. Die initiale Dosis von 8,4 g darf in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen um 8,4 g erhöht werden, so dass die Maximaldosis von 25,2 g innerhalb von drei Wochen erreicht werden kann. Da davon auszugehen ist, dass eine Titration lediglich bei Therapiebeginn erforderlich ist, wird diese ausschließlich für die ersten drei Behandlungswochen bei der Kostenberechnung berücksichtigt. Hierzu wurden die Kosten für die erste, zweite und die restlichen 50 Behandlungstage addiert:

- Erste Behandlungswoche: $7 \times 8,4 \text{ g}$ entspricht $85,75 \text{ €}$ ($7 \times 12,25 \text{ €}$)
- Zweite Behandlungswoche: $7 \times 16,8 \text{ g}$ (=2 Beutel à 8,4 g) entspricht $171,50 \text{ €}$ ($7 \times (2 \times 12,25 \text{ €})$)
- Ab dritter Behandlungswoche: $351 \times 25,2 \text{ g}$ (=3 Beutel à 8,4 g) entspricht $12.899,25 \text{ €}$ ($351 \times (3 \times 12,25 \text{ €})$)
- Gesamtkosten für 365 Behandlungstage: $85,75 \text{ €} + 171,50 \text{ €} + 12.899,25 \text{ €} = 13.156,50 \text{ €}$

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient jeweils mit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation multipliziert (untere Spanne: $4.471,25 \text{ €} \times 61.702 = 275.885.067,50 \text{ €}$, obere Spanne: $13.156,50 \text{ €} \times 61.702 = 811.782.363,00 \text{ €}$).

Die Berechnung der mittleren Kosten wurde wie folgt vorgenommen:

- Erste Behandlungswoche: $7 \times 8,4 \text{ g}$ entspricht $85,75 \text{ €}$ ($7 \times 12,25 \text{ €}$)
- Ab zweite Behandlungswoche: $358 \times 16,8 \text{ g}$ (=2 Beutel à 8,4 g) entspricht $8.771,00 \text{ €}$ ($358 \times (2 \times 12,25 \text{ €})$)
- Gesamtkosten für 365 Behandlungstage: $85,75 \text{ €} + 8.771,00 \text{ €} = 8.856,75 \text{ €}$

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation multipliziert ($8.856,75 \text{ €} \times 61.702 = 546.479.188,50 \text{ €}$).

Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Folgejahre der Behandlung

Gemäß des G-BA Beschlusses zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Secukinumab bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung der Folgejahre unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine wiederkehrende Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist (8).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die untere Spanne wurde wie oben beschrieben berechnet. Für die obere Spanne und die mittlere Spanne wurden die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit 25,2 g bzw. 16,8 g Patiomer pro Tag wie folgt berechnet:

- Obere Spanne – Gesamtkosten für 365 Behandlungstage:
365x25,2 g (=3 Beutel à 8,4 g) entspricht 13.413,75 €(365x(3x12,25 €))
- Mittlere Spanne – Gesamtkosten für 365 Behandlungstage:
365x16,8 g (=2 Beutel à 8,4 g) entspricht 8.942,50 €(365x(2x12,25 €)).

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation wurde wie oben beschrieben vorgenommen (untere Spanne: 4.471,25 €x61.702=275.885.067,50 €, obere Spanne: 13.413,75 €x61.702=827.655.202,50 €, Mittelwert: 8.942,50 €x61.702=551.770.135,00 €).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für die Angaben zu den Versorgungsanteilen wurde eine retrospektive, nicht vergleichende Studie durchgeführt, auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse des InGef (9) und auf Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH-internen Schätzungen.

Die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Abschätzung der Anzahl der von der GKV zu versorgenden Patienten in der Zielpopulation von Patiomer beträgt 61.702 (Spanne: 59.626-63.832).

Um die tatsächlich erwartete Zielpopulation abzubilden, wird im Folgenden hergeleitet, wie sich diese darstellen wird.

In der Versorgungsrealität sind deutlich weniger Patienten als Zielpopulation zu erwarten als in Abschnitt 3.2.4 abgebildet. Da Patiromer eine neue Therapieoption für Patienten darstellt, die aufgrund von chronischen Erkrankungen unter erhöhtem Hyperkaliämie-Risiko stehen und deshalb eine langfristige Hyperkaliämie-Behandlung benötigen, besteht die erwartete Patientenpopulation für die Behandlung mit Patiromer aus den Patienten, die eine chronische Hyperkaliämie haben. Bei einer symptomatischen Hyperkaliämie steht die unmittelbare Behandlung und Abklärung (im stationären Bereich) im Vordergrund. Diese Patienten werden nicht mit in die Versorgungsanteile eingerechnet, da Patiromer aufgrund des verzögerten Wirkeintritts (vier bis sieben Stunden nach Verabreichung) nicht für die Behandlung einer akuten Hyperkaliämie geeignet ist. Bei einmalig auftretender Hyperkaliämie (Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz) steht die Behandlung einer nicht-renalen Grunderkrankung sowie Diät- und Verhaltensberatung im Vordergrund. Auch diese Patienten werden voraussichtlich nicht die erwartete Zielpopulation von Patiromer abbilden, weshalb diese in den Versorgungsanteilen nicht berücksichtigt wurden. Bei Patienten mit chronischer Grunderkrankung und erhöhtem Hyperkaliämie-Risiko (wie z.B. chronischer Niereninsuffizienz und Störung der Kaliumbilanz oder Herzinsuffizienz), die nicht durch diätische Maßnahmen beherrscht werden kann, ist die Dauertherapie zur Normalisierung der Kaliumbilanz und des sK angezeigt. Diese Patienten werden in der nachfolgend hergeleiteten erwarteten Zielpopulation dargestellt.

Für die Darstellung der erwarteten Zielpopulation wurde die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse des InGef erweitert (9), um die Patienten mit einer chronischen Hyperkaliämie aufzugreifen. Ausgehend von der in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Zielpopulation wurden die folgenden Einschlusskriterien bzw. Selektionsschritte, zur Erfassung der chronischen Hyperkaliämie-Patienten aus der InGef-Forschungsdatenbank, durchgeführt:

- Versicherte mit mindestens einer zusätzlichen gesicherten ambulanten Hyperkaliämie-Diagnose kodiert nach ICD-10 GM Code E87.5 (10) oder mindestens einer zusätzlichen Verordnung kodiert nach ATC Code V03AE01 (Hyperkaliämie-spezifische Medikation Polystyrolsulfonat) (11) in jedem der drei Quartale, die auf das Index-Quartal folgen im Zeitraum zwischen 1.1.2015 bis 31.12.2016 (9).

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargelegt, hatten im Jahr 2015 bezogen auf die Analyse der InGef-Forschungsdatenbank 3.333 erwachsene Versicherte (Fallzahl 3) eine Hyperkaliämie mit mindestens einer ambulanten Folgebehandlung in einem der drei Quartale, die auf das Index-Quartal folgen. Von diesen 3.333 Versicherten hatten 1.693 Erwachsene (Fallzahl 4) mindestens eine ambulante Behandlung in jedem der drei Quartale, die auf das Index-Quartal folgen (9). Anschließend wurde die Anzahl der Versicherten in der erwarteten Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte hochgerechnet. Die Stichprobengröße der InGef-Forschungsdatenbank war zum 31.12.2015 3.820.568 (9) und der Bevölkerungsstand betrug am 31.12.2015 82.175.700 (12).

Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung:

$$\frac{\text{Fallzahl 4}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 2015}$$

$$= \frac{1.693}{3.820.568} * 82.175.700 = \mathbf{36.414}$$

Hochrechnung bei GKV-Versicherten:

Ausgehend von einem Anteil von 86,07 % GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung (siehe Abschnitt 3.2.3), ergibt sich folgende Rechnung:

$$\frac{\text{Chronische Hyperkaliämie-Prävalenz dt. Gesamtbevölkerung}}{100} * \text{Anteil GKV-Versicherte dt. Gesamtbevölkerung}$$

$$= \frac{36.414}{100} * 86,07 = \mathbf{31.342}$$

Der zu erwartende Versorgungsanteil für Patiromer in der Zielpopulation liegt laut Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH-internen konservativen, durch umfangreiche Marktforschungen abgestützten Schätzungen bei 11 % im ersten Jahr des Marktzugangs. Daraus ergeben sich 3.448 Patienten, die voraussichtlich im ersten Jahr aufgrund einer Hyperkaliämie mit Patiromer behandelt werden. Von diesen 3.488 Patienten werden voraussichtlich ungefähr 85 % (2.931 Patienten) die 8,4 g Dosierung erhalten und 15 % (517 Patienten) die 16,8 g Dosierung (13).

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (5).

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor. Es können deshalb keine Schätzungen über die Verminderung der Größe der Zielpopulation vorgenommen werden.

Therapieabbrüche

Es existieren keine Daten über die Therapieabbrüche unter einer Therapie mit Patiromer im Versorgungsalltag.

Die Abbruchraten in den klinischen Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN betragen in der Studie OPAL-HK 10 % (Part A) und 30 % (Part B) bzw. 31 % bei der Studie AMETHYST-DN.

Patientenpräferenz

Zur Patientenpräferenz können keine Angaben gemacht werden, da keine Daten hierzu vorliegen.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Da Patiromer laut Fachinformation (Wirkeintritt vier bis sieben Stunden nach Verabreichung von Patiromer) (5) und gemäß Vorgabe des G-BA (1) keinen Ersatz für eine Notfalltherapie darstellt, ist damit zu rechnen, dass Patiromer hauptsächlich bei der ambulanten Versorgung zum Einsatz kommen wird.

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

Die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten für Patiromer beziehen sich auf die gesamte Zielpopulation, die voraussichtlich mit Patiromer behandelt werden kann. Da Patiromer das erste Arzneimittel gegen Hyperkaliämie ist, das seit ca. 40 Jahren neu für den deutschen Markt zugänglich gemacht wird, ist davon auszugehen, dass Ärzte hauptsächlich auf die bereits etablierten verfügbaren Therapieoptionen zurückgreifen werden. Hinzu kommt, dass Patienten in der Zielpopulation aufgrund von möglichen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht mit Patiromer behandelt werden können. Aus diesen Gründen ist davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten zu hoch sind und in der Versorgungsrealität nicht zu erwarten sind. Basierend auf der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank und Marktforschungen werden in Tabelle 3-20 die zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die erwartete Zielpopulation (chronische ambulante Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 3-4 und Herzinsuffizienz mit Hyperkaliämie Diagnose nach ICD-10 GM Code E87.5 oder Verschreibung von Polystyrolsulfonat nach ATC-Code V03AE01) dargestellt. Die erwarteten Jahrestherapiekosten für die GKV gemäß Marktanteilprognose basieren auf dem angenommenen Split von ungefähr 85 % für die 8,4 g Dosierung und 15 % für die 16,8 g Dosierung (13).

Tabelle 3-20: Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV für die Patientenzahl von Patiromer

Jahrestherapiekosten für die GKV für die Zielpopulation gemäß GKV-Routinedatenanalyse in Euro	Erwartete Jahrestherapiekosten für die GKV gemäß Marktanteilprognose in Euro^a
Erstes Behandlungsjahr: 275.885.067,50-811.782.363,00 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 546.479.188,50)	Erstes Behandlungsjahr: 4.578.939,75-13.105.233,75
Folgejahre: 275.885.067,50-827.655.202,50 (Mittelwert (16,8 g Dosierung): 551.770.135,00)	Folgejahre: 4.623.272,50-13.105.233,75
a: Ausgehend von 11 % Marktanteil im ersten Jahr des Marktzugangs und einem Split von 85 % für die 8,4 g Dosierung und 15 % für die 16,8 g Dosierung.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Das Dosierungsschema von Patiromer in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurde der Fachinformation von Patiromer entnommen (5).

In der Lauer-Taxe wurde online die gesetzlichen Pflichtrabatte (Abrufdatum: 14.02.2018) zur Berechnung der Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 abgerufen (14).

Die Patientenzahlen zur erwarteten Zielpopulation in Abschnitt 3.3.6 basieren auf einer GKV-Routinedatenanalyse (9). Die Angabe der Marktanteile im ersten Jahr des Marktzugangs beruht auf Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH-internen Quellen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2016-B-082). Patiromer zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen. 2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ceritinib. 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regorafenib. 2014.
5. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Fachinformation Veltassa® (Stand: 07/2017). 2017.
6. Chatoth DK, Wahl PM, Rakov V, Van Zandt CR, Anastassopoulos KP, Colman S, et al. Real-World Outcomes of Hyperkalemia Management with Patiromer in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis in the United States. 54th ERA-EDTA Congress; 3-6 June; Madrid, Spain 2017.
7. Institut für Arzneimittelspezialitäten (IFA) GmbH. Meldung für Neuaufnahme von Patiromer (Veltassa®). 2018.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 2015.
9. Haas J, Maas C, Krinke K-S, Greiner W, Braun S. Database Analysis Among Patients with Hyperkalemia for the AMNOG Value Dossier in Germany. Xcenda GmbH. 2018.

10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2017 (Stand 08/2017). Kode-Suche in ICD-10-GM Version 2017 (Kapitel IV Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)): 2017. Aufgerufen am: 08.08.2017. Verfügbar unter:
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-e70-e90.htm#E87>.
11. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen. 2017.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit (2015). 2018. Aufgerufen am: 15.02.2018. Verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
13. Vifor Pharma Deutschland GmbH. VERWENDUNG VON VELTASSA® IN DEN USA (Data on file). 2017.
14. LAUER FISCHER GmbH. Lauer-Taxe: 2018. Aufgerufen am: 14.02.2018. Verfügbar unter: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Anforderungen an die Diagnostik

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals

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

Anforderungen an die Infrastruktur. Lagerung und Handhabung

Kühl lagern und transportieren (2°C-8°C). Patienten können Veltassa® bei Temperaturen unter 25°C bis zu sechs Monate lang aufbewahren.

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

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und die Behandlungsdauer

Art der Anwendung

Anweisungen zur korrekten Herstellung der Patiromer-Suspension sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.

Zum Einnehmen. Veltassa® sollte folgendermaßen mit Wasser vermischt und zu einer Suspension einheitlicher Konsistenz verrührt werden:

Die komplette Dosis sollte in ein Glas mit ca. 40 ml Wasser gegeben und verrührt werden. Danach weitere ca. 40 ml Wasser hinzufügen und die Suspension erneut gut verrühren. Das Pulver löst sich nicht auf. Zum Erreichen der gewünschten Konsistenz kann noch mehr Wasser hinzugefügt werden.

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

Zum Herstellen der Mischung können anstelle von Wasser auch Apfel- oder Cranberrysaft verwendet werden. Andere Flüssigkeiten sollten nicht verwendet werden, da sie möglicherweise hohe Mengen an Kalium enthalten.

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

Veltassa® sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Es sollte nicht (z. B. in der Mikrowelle) erhitzt oder mit erhitzten Lebensmitteln oder Flüssigkeiten vermischt werden. Es sollte nicht in trockenem Zustand eingenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 8,4 g Patiromer einmal täglich.

Die Tagesdosis kann je nach sK und gewünschtem Zielbereich in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen angepasst werden. Die Tagesdosis kann um jeweils 8,4 g erhöht oder gesenkt werden, je nachdem was zum Erreichen des Zielbereichs erforderlich ist. Die maximale Dosis beträgt 25,2 g täglich. Wenn das Serumkalium unter den gewünschten Bereich fällt, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

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

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

Der Wirkungseintritt von Veltassa® erfolgt vier bis sieben Stunden nach der Verabreichung. Veltassa® sollte keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie ersetzen.

Dialysepatienten

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Veltassa® bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4)

Niedrige Magnesiumwerte

In klinischen Studien traten bei 9 % der mit Veltassa® behandelten Patienten Serummagnesiumwerte < 1,4 mg/dl (0,58 mmol/l) auf. Der mittlere Abfall des Serummagnesiums lag bei 0,17 mg/dl (0,070 mmol/l) oder weniger. Das Serummagnesium sollte nach Einleitung der Behandlung mindestens einen Monat überwacht und die Gabe eines Magnesiumpräparats bei Patienten, die niedrige Serummagnesiumspiegel entwickeln, in Erwägung gezogen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Absetzen von Veltassa®

Wird die Einnahme von Veltassa® abgebrochen, 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-Wertes kann bereits zwei Tage nach der letzten Veltassa®-Dosis eintreten.

Serumkaliumspiegel

Der sK sollte bei klinischer Indikation überwacht werden, u. a. wenn Veränderungen bei Arzneimitteln vorgenommen werden, die einen Einfluss auf die Serumkaliumkonzentration haben (z. B. RAASi oder Diuretika), und nach Anpassung der Veltassa[®]-Dosierung.

Informationen zu Sorbitol

Veltassa[®] enthält Sorbitol als Bestandteil des Gegenionkomplexes. Der Sorbitolgehalt entspricht ca. 4 g (10,4 kcal) pro 8,4 g Patiromer.

Patienten mit einer seltenen hereditären Fruktoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Informationen zu Calcium

Veltassa[®] enthält Calcium als Bestandteil des Gegenionkomplexes. Das Calcium wird teilweise freigesetzt und ein Teil davon möglicherweise resorbiert (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Nutzen und Risiken einer Verabreichung dieses Arzneimittels sollten bei Patienten mit Hyperkalzämie-Risiko sorgfältig abgewogen werden.

Begrenztheit der klinischen Daten

Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD)

Veltassa[®] wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m² und von Patienten unter Dialysebehandlung untersucht.

Schwere Hyperkaliämie

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Serumkaliumkonzentrationen über 6,5 mmol/l vor.

Langzeitexposition

In klinischen Studien mit Veltassa[®] wurde keine Expositionsdauer von mehr als einem Jahr untersucht.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5)

Patiromer besitzt die Eigenschaft, einige oral verabreichte Arzneimittel zu binden, wodurch sich deren gastrointestinale Resorption vermindern könnte.

Aus Gründen der Vorsicht und aufgrund der unten zusammengefassten Daten sollte daher die Einnahme von Veltassa[®] im Abstand von mindestens drei Stunden zu anderen oral verabreichten Arzneimitteln erfolgen.

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

In-vitro-Studien haben eine potenzielle Wechselwirkung von Veltassa® mit Chinidin gezeigt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Veltassa® hatte jedoch keinen Einfluss auf die anhand der Fläche unter der Kurve gemessene Bioverfügbarkeit von Amlodipin, Cinacalcet, Clopidogrel, Furosemid, Lithium, Metoprolol, Trimethoprim, Verapamil und Warfarin.

In-vitro-Studien haben keine potenzielle Wechselwirkung von Veltassa® mit folgenden Wirkstoffen gezeigt: Allopurinol, Amoxicillin, Apixaban, Acetylsalicylsäure, Atorvastatin, Cephalexin, Digoxin, Glipizid, Lisinopril, Phenytoin, Riboflavin, Rivaroxaban, Spironolacton und Valsartan.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Überdosierung (siehe Fachinformation Abschnitt 4.9)

Da eine übermäßige Dosierung von Veltassa® zu einer Hypokaliämie führen kann, sollten der sK überwacht werden. Patiromer wird nach ca. 24 bis 48 Stunden ausgeschieden, je nach durchschnittlicher gastrointestinaler Transitzeit. Wenn festgestellt wird, dass eine medizinische Intervention erforderlich ist, können angemessene Maßnahmen zur Wiederherstellung des sk-Werts erwogen werden.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

Anhang II B: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anhang II C: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Produktinformation von Veltassa[®] entnommen (2).

Anhang II D: Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem Europäische Union (EU)-Risk-Management-Plan (RMP)

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahme	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypomagnesiämie/ niedrige Magnesiumwerte	Routinemäßige Kennzeichnung Aus der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <i>Niedrige Magnesiumwerte</i> In klinischen Studien traten bei 9 % der mit Veltassa® behandelten Patienten Serum-magnesiumwerte < 1,4 mg/dl (0,58 mmol/l) auf. Der mittlere Abfall des Serummagnesiums lag bei 0,17 mg/dl (0,070 mmol/l) oder weniger. Das Serummagnesium sollte nach Einleitung der Behandlung mindestens einen Monat überwacht und die Gabe eines Magnesiumpräparats bei Patienten, die niedrige Serummagnesiumspiegel entwickeln, in Erwägung gezogen werden.	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
Erhöhtes Risiko für intestinale Perforation bei Patienten mit gegenwertigen oder vergangenen schweren Gastrointestinal-erkrankungen	Routinemäßige Kennzeichnung Aus der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Patienten mit Darmverschluss oder einer größeren gastrointestinalen Operation, schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder Schluckbeschwerden in der Anamnese wurden nicht in die klinischen Studien aufgenommen. Bei anderen Kaliumbindern wurde über gastrointestinale Ischämien, Nekrosen und/oder Darmperforationen berichtet. Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Veltassa® sollten vor und während der Behandlung bei Patienten mit aktuellen oder früheren schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sorgfältig abgewogen werden.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahme	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Erhöhtes Risiko bei Patienten mit gegenwertiger oder vergangener Hypercalcämie	<p>Routinemäßige Kennzeichnung Aus der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p><i>Informationen zu Calcium</i></p> <p>Veltassa® enthält Calcium als Bestandteil des Gegenionkomplexes. Das Calcium wird teilweise freigesetzt und ein Teil davon möglicherweise resorbiert (siehe Abschnitt 5.1). Nutzen und Risiken einer Verabreichung dieses Arzneimittels sollten bei Patienten mit Hyperkalzämie-Risiko sorgfältig abgewogen werden.</p>	Keine
Wichtige fehlende Informationen		
Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinemäßige Kennzeichnung Aus der Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>Es liegen keine Daten für die Anwendung von Patiomer bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Aus Gründen der Vorsicht sollte die Anwendung von Veltassa® während der Schwangerschaft unterbleiben.</p> <p><i>Stillzeit</i></p> <p>Es werden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge erwartet, da die systemische Exposition der stillenden Mutter gegenüber Patiomer vernachlässigbar ist. Bei der Entscheidung, ob abgestillt oder die Patiomer-Therapie beendet/abgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Frau abzuwägen.</p> <p><i>Fertilität</i></p> <p>Daten zu den Auswirkungen von Veltassa® auf die Fertilität bei Menschen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).</p>	Keine
Behandlung bei Patienten < 18 Jahre	<p>Routinemäßige Kennzeichnung Aus der Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Veltassa® bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p>	Keine
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Wird die Einnahme von Veltassa[®] abgebrochen, 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-Wertes kann bereits zwei Tage nach der letzten Veltassa[®]-Dosis eintreten (1).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 sind der aktuellen Fachinformation von Patisomer (1), dem EU-RMP (3) und der Produktinformation von Veltassa[®] entnommen (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Fachinformation Veltassa® (Stand: 07/2017). 2017.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Produktinformation Veltassa®. 2017.
3. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Risk Management Plan (EU) Veltassa® (Stand: 17.05.2017). 2017.