

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Natriumzirconiumcyclosilicat (Lokelma[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen

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

Stand: 31.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die verschiedenen Therapiesituationen	9
Tabelle 3-2: Ermittlung dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie in Deutschland..	29
Tabelle 3-3: Abgrenzung der Altersgruppen sowie Zahl der Versicherten in der GKV-Population in den Altersgruppen gemäß KM6-Statistik (94).....	32
Tabelle 3-4: Selektion der Studienpopulation	33
Tabelle 3-5: Basispopulation – Prävalenz weiblich	34
Tabelle 3-6: Basispopulation – Prävalenz männlich	35
Tabelle 3-7: Dialysepopulation – Prävalenz weiblich.....	36
Tabelle 3-8: Dialysepopulation – Prävalenz männlich	37
Tabelle 3-9: Population der Korrekturphase – Prävalenz weiblich.....	38
Tabelle 3-10: Population der Korrekturphase – Prävalenz männlich	39
Tabelle 3-11: Population der Erhaltungsphase – Prävalenz weiblich	40
Tabelle 3-12: Population der Erhaltungsphase – Prävalenz männlich.....	41
Tabelle 3-13: Übersicht – Prävalenz ohne Altersdifferenzierung für verschiedene Populationen.....	42
Tabelle 3-14: Übersicht – Inzidenz ohne Altersdifferenzierung für verschiedene Populationen.....	43
Tabelle 3-15: Bevölkerungsvorausberechnung erwachsener BewohnerInnen, 2021-2026 nach (102), Variante 1: Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig (G2L2W1).....	45
Tabelle 3-16: Vorausberechnung der EinwohnerInnen und GKV-Versicherten von 18-64 Jahre, 2021-2026 nach (102), Variante 1: Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig (G2L2W1)	45
Tabelle 3-17: Vorausberechnung der EinwohnerInnen und GKV-Versicherten ab 65 Jahre, 2021-2026 nach (102), Variante 1: Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig (G2L2W1)	46
Tabelle 3-18: Fünf-Jahres-Prognose für die Hyperkaliämie bei deutschen GKV-PatientInnen 18-64 Jahre	46
Tabelle 3-19: Fünf-Jahres-Prognose für die Hyperkaliämie bei deutschen GKV-PatientInnen ab 65 Jahre	47
Tabelle 3-20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-21: Anzahl der PatientInnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	49
Tabelle 3-22: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59

Tabelle 3-23: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-25: Verbrauch von Beuteln – dialysepflichtige PatientInnen	64
Tabelle 3-26: Verbrauch von Beuteln – Korrekturphase	65
Tabelle 3-27: Verbrauch von Beuteln – Erhaltungsphase.....	65
Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-33: Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation, die derzeit mit einem Kaliumbinder behandelt werden	73
Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	84
Tabelle 3-35: Liste wichtiger Risiken und fehlender Information	84
Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	17
Abbildung 2: Überblick über die verschiedenen Ursachen der Hyperkaliämie.....	19
Abbildung 3: Elektrokardiographische Zeichen einer Hyperkaliämie.....	20
Abbildung 4: Entfernung des Kaliums während der Hämodialyse (links), Verlauf des sK bei HämodialysepatientInnen	22
Abbildung 5: Studiendesign	30
Abbildung 6: Prävalenz der Hyperkaliämie in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht – Basispopulation	36
Abbildung 7: Prävalenz der Hyperkaliämie in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht – Dialysepopulation.....	38
Abbildung 8: Prävalenz der Hyperkaliämie in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht – Population der Korrekturphase.....	40
Abbildung 9: Prävalenz der Hyperkaliämie in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht – Population der Erhaltungsphase	42
Abbildung 10: Behandlungsschemata für Nicht-DialysepatientInnen (Korrektur- und Erhaltungsphase)	66

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATPase	Adenosintriphosphatase
AUC	Area Under the Curve
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMCREG	Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheit und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
K	Kalium
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Quality Outcomes Initiative
LIDI	Langes interdialytisches Intervall

Abkürzung	Bedeutung
Max	Maximum
Min	Minimum
Na	Natrium
n_{AGG}^{DB}	Anzahl der PatientInnen in der Alters- und Geschlechtsgruppe in der Datenbank
N_{AGG}^{DB}	Anzahl der Versicherten in der Alters- und Geschlechtsgruppe in der Datenbank
n^{GKV}	Gesamtzahl der PatientInnen in der GKV
n_{AGG}^{GKV}	Absolute Fallzahl innerhalb einer Alters- und Geschlechtsgruppe in der GKV
N_{AGG}^{GKV}	Anzahl der Versicherten in der GKV-Population in der Alters- und Geschlechtsgruppe
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
QSD-RL	Richtlinie zur Sicherung der Qualität von Dialysebehandlungen
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAASi	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
sK	Serumkalium
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat (Sodium polystyrol sulfonate)
SZC	Natriumzirconiumcyclosilicat (Sodium Zirconium Cyclosilicate)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
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. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Lokelma[®] (Natriumzirconiumcyclosilicat, SZC) ist zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen indiziert (1). Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von SZC folgende Therapiesituationen:

Tabelle 3-1: Die verschiedenen Therapiesituationen

Therapiesituation	zVT
Dialysepflichtige PatientInnen	<p>Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dialyse- und/oder Dialysatanpassungen und • ggf. Kaliumbindern (SPS, CPS), <p>zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.</p>
Korrekturphase	<p>Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulin+Glucose, • Calcium i.v., • Salbutamol, • Natriumhydrogencarbonat, • Diuretika, • Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer), • Dialyse, <p>zzgl. der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen.</p>
Erhaltungsphase	<p>Eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuretika, • Natriumhydrogencarbonat und • Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiromer), <p>zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung.</p>
<p>CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; i.v.: Intravenös; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 28. Juli 2016 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-071) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (2). Das damals zur Diskussion gestellte vorläufige Anwendungsgebiet lautete: „Lokelma ist angezeigt für die Therapie von Hyperkaliämie bei Erwachsenen.“

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das oben genannte Anwendungsgebiet hierbei wie folgt definiert:

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

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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.“

Im Rahmen der oben genannten Beratung wies die Geschäftsstelle außerdem darauf hin, dass seitens des G-BA vorausgesetzt würde, dass die PatientInnen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potentiell lebensbedrohlichen und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie litten. Für die Notfallbehandlung stünden andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die zVT, die der G-BA im Rahmen der Beratung von 2016 festgelegt hat, umfasst nicht mehr in Gänze den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus relevanten Leitlinien. So veröffentlichten sowohl die Renal Association als auch die Organisation Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) neue Leitlinien im Jahr 2020 (3, 4). Darüber hinaus war die Therapiesituation der dialysepflichtigen PatientInnen nicht Gegenstand der G-BA Beratung von 2016, da die Zulassung für diese PatientInnen erst im April 2020 erfolgte. Dementsprechend wird der in 2016 durch den G-BA festgelegten zVT nicht vollumfänglich gefolgt.

Zusammenfassend ergeben sich aus Sicht von AstraZeneca für das vorliegende Anwendungsgebiet von SZC gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von SZC drei Therapiesituationen (1): [1] dialysepflichtige PatientInnen, [2] PatientInnen in der Korrekturphase und [3] PatientInnen in der Erhaltungsphase. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweiligen Therapiesituationen wird im Folgenden detailliert beschrieben und begründet.

Dialysepflichtige PatientInnen

Zur Behandlung der Hyperkaliämie bei dialysepflichtigen PatientInnen ist SZC der einzige Wirkstoff mit Evidenz aus RCT für diese Gruppe von PatientInnen (1). Gemäß Fachinformation soll SZC bei dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie nur an dialysefreien Tagen gegeben werden. Es wird zunächst eine Initialdosis von 5 g einmal täglich empfohlen. Die Dosis kann wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden, in Schritten von 5 g bis auf maximal 15 g einmal täglich, basierend auf dem prädialytischen Serumkalium (sK)-Wert gemessen nach dem langen interdialytischen Intervall (LIDI).

Die Leitlinie der Renal Association zur Hämodialyse empfiehlt, dass neben verschiedenen Anpassungen der Dialyse (Reduktion des Kaliums im Dialysat, erhöhte Dialysefrequenz) auch andere Maßnahmen wie ggf. eine Ernährungsberatung und/oder eine Anpassung der Hintergrundmedikation erfolgen können (5).

Die Leitlinie der Kidney Disease Quality Outcomes Initiative (KDOQI) empfiehlt im Falle einer Hyperkaliämie bei dialysepflichtigen PatientInnen die Anpassung der Dialysestrategie hinsichtlich zusätzlicher Dialysesitzungen oder verlängerter Dialyseeinheiten (6).

Die 2020 aktualisierte Leitlinie der Renal Association zur Behandlung der Hyperkaliämie empfiehlt für dialysepflichtige PatientInnen im Falle einer Hyperkaliämie mit einer sK-Konzentration $\geq 6,5$ mmol/L die sofortige und dringende Einleitung einer Dialyse. Sollte eine Dialyse nicht unmittelbar verfügbar sein, sollen andere Therapiemaßnahmen zur Senkung des sK-Spiegels eingeleitet werden. Zur Reduktion des Risikos einer Hyperkaliämie an den dialysefreien Tagen können zudem Kaliumbinder in Betracht gezogen werden (3).

Gemäß der relevanten Leitlinien ergibt sich für dialysepflichtige PatientInnen als zVT eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dialyse- und/oder Dialysatanpassungen und ggf. Kaliumbindern (SPS, Calciumpolystyrol-sulfonat [CPS]) zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere einer Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung (3, 5, 6).

Korrekturphase

Die Therapie mit SZC in der Korrekturphase zielt darauf ab, den sK-Spiegel schnell und effektiv in den Normbereich zu senken. Gemäß Fachinformation beträgt die Anfangsdosis von SZC bis zum Erreichen einer Normokaliämie 10 g, dreimal täglich. Den Ausführungen des G-BA aus der Beratung am 28. Juli 2016 zur Lebensbedrohlichkeit von Hyperkaliämien im vorliegenden Anwendungsgebiet wird nicht gefolgt. Hingegen wird in Einklang mit der

Position der medizinischen Fachgesellschaften jede Hyperkaliämie als potenziell lebensbedrohlich betrachtet (7).

Das Label von SZC umfasst generell erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie. Auch die akute Therapie einer Hyperkaliämie ist hiervon umfasst. Aktuelle Leitlinienempfehlungen, die zum Zeitpunkt der damaligen G-BA Beratung noch nicht veröffentlicht waren (vgl. hierzu Leitlinien der Renal Association zur Behandlung der Hyperkaliämie, das Konsensuspapier der KDIGO und die Leitlinie der Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group (EMCREG)) empfehlen den Einsatz von SZC auch in der akuten Therapie. Der wissenschaftliche Kenntnisstand der G-BA Beratung aus dem Jahr 2016 entspricht demnach nicht mehr dem aktuellsten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse (3, 4, 8).

So empfiehlt die 2020 aktualisierte Leitlinie der Renal Association zur Behandlung der Hyperkaliämie im Rahmen der akuten Therapie der Hyperkaliämie einem 5-stufigen Ansatz zu folgen (1. Schutz des Herzens, 2. Verschiebung des Kaliums in die Zellen, 3. Ausscheidung des Kaliums aus dem Körper, 4. Überwachung von Kalium und Glucose, 5. Verhinderung des Wiederauftretens). Bei Elektrokardiogramm (EKG)-Veränderungen wird die Gabe von intravenösem Calciumgluconat oder -chlorid empfohlen. Um Kalium aus dem extra- in den intrazellulären Raum zu verschieben, wird die Gabe von Insulin+Glucose intravenös (i.v.) sowie die inhalative Gabe von Salbutamol empfohlen. Um das überschüssige Kalium aus dem Körper auszuschleiden, wird die Gabe von SZC empfohlen; als kurzzeitige Maßnahme kann laut der Leitlinie der Renal Association die Verabreichung von SPS/CPS erwogen werden. Ferner wird darauf hingewiesen, dass die Entscheidung hinsichtlich therapeutischer Maßnahmen individuell für die jeweiligen PatientInnen getroffen werden muss (3).

Die zuletzt in 2005 aktualisierte Leitlinie der American Heart Association (AHA) empfiehlt im Rahmen der akuten Therapie der Hyperkaliämie die Verabreichung von Calciumchlorid, Insulin+Glucose, Salbutamol und Natriumhydrogencarbonat. Außerdem können Diuretika (wie z. B. Furosemid) oder SPS gegeben werden. Weiterhin wird eine Dialyse empfohlen (9).

Im Konsensuspapier der KDIGO wird in der akuten Therapie die Verabreichung von Calciumsalzen vorgeschlagen (Calciumgluconat oder -chlorid, wobei die Gabe von Calciumgluconat bevorzugt wird). Zudem wird die intravenöse Gabe von Insulin+Glucose und/oder die inhalative Gabe von Salbutamol vorgeschlagen; bei PatientInnen bei denen gleichzeitig eine metabolische Azidose vorliegt, kann Natriumhydrogencarbonat in Betracht gezogen werden. Anschließend kann die Verabreichung von Schleifendiuretika und Kaliumbindern wie SPS oder SZC erwogen werden. Besteht weiterhin ein erhöhter Kaliumwert, kann eine Dialyse in Betracht gezogen werden (4).

Die Leitlinie der EMCREG empfiehlt im Falle der akuten Therapie die Gabe von Calciumgluconat oder -chlorid, Insulin+Glucose und Salbutamol. Zur Eliminierung des Kaliums aus dem Körper wird eine Dialyse oder die Gabe entsprechender Arzneimittel empfohlen. Bei PatientInnen mit ausreichender Nierenfunktion kann Natriumhydrogencarbonat erwogen werden. Weiterhin wird empfohlen Schleifendiuretika (Furosemid) sowie SPS (oral oder rektal) zu geben. Die Gabe von SZC wird aufgrund vielversprechender Ergebnisse

hinsichtlich der Senkung des sK nach bereits einer Stunde empfohlen. Die Gabe von Patiomer kann – trotz des Fehlens klinischer Daten zum Einsatz in der akuten Therapie – erwogen werden (8).

Zusammengefasst ergibt sich damit für PatientInnen in der Korrekturphase als zVT eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Insulin+Glucose, Calcium i.v., Salbutamol, Natriumhydrogencarbonat, Diuretika und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiomer), oder einer Dialyse. Zuzüglich sollte eine Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen erfolgen (3, 4, 8, 9).

Erhaltungsphase

Der vom G-BA im Rahmen der Beratung von 2016 festgesetzten zVT wird für die Erhaltungstherapie grundsätzlich gefolgt (2). Die Therapie von PatientInnen in der Erhaltungsphase zielt auf eine Vorbeugung des Wiederauftretens einer Hyperkaliämie ab. Gemäß Fachinformation sollte nach Erreichen einer Normokaliämie in der Korrekturphase die kleinste wirksame SZC-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie etabliert werden. Es wird eine Anfangsdosis von 5 g einmal täglich empfohlen. Je nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf bis zu 10 g einmal täglich oder ein Abtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag möglich, um einen normalen Kaliumspiegel aufrechtzuerhalten. Es sollten nicht mehr als 10 g einmal täglich für eine Erhaltungstherapie angewendet werden.

Laut der Leitlinie der Renal Association zur Behandlung der Hyperkaliämie kann in der Erhaltungsphase der Einsatz von Diuretika (wie Furosemid oder Bumetanid) oder Natriumhydrogencarbonat erwogen werden. Außerdem besteht die Option, Kaliumbinder wie Patiomer bzw. SZC zu geben. Weiterhin sollten einzunehmende Medikamente hinsichtlich ihres Potenzials zur Erhöhung des sK überprüft werden. Tritt beispielsweise unter der Einnahme eines Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitors (RAASi) eine Hyperkaliämie auf, sollte die RAASi-Dosis reduziert werden. Generell empfiehlt die Leitlinie bei PatientInnen mit anhaltender Hyperkaliämie eine kaliumarme Diät (3).

Die KDIGO listet verschiedene Optionen zum Management der chronischen Hyperkaliämie auf. Nicht für alle der dargestellten Therapien besteht allerdings ausreichende Evidenz, um Empfehlungen auszusprechen. Es besteht u. a. die Option Diuretika oder Kaliumbinder wie SPS, Patiomer oder SZC zu geben. Außerdem kann die Einnahme kaliumerhöhender Medikamente wie z. B. RAASi gestoppt werden und unter Umständen auf eine kaliumarme Ernährung umgestellt werden (4).

Eine Publikation zur Hyperkaliämie im Praxisalltag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt bei der chronischen Hyperkaliämie zunächst eine Umstellung auf eine kaliumarme Kost sowie eine Überprüfung bestehender Medikation(en). Dabei sollen der Nutzen der bestehenden Medikation(en) und die Gefahr der Hyperkaliämie gegeneinander abgewogen werden (10).

Auf Basis der jüngsten Leitlinienempfehlungen der Renal Association, der KDIGO, sowie unter Berücksichtigung der Publikation zur Hyperkaliämie im Praxisalltag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ergibt sich hiernach für PatientInnen in der Erhaltungsphase als zVT eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Diuretika, Natriumhydrogencarbonat und Kaliumbindern (SPS, CPS, Patiomer) zzgl. einer Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere einer Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungs-umstellung (3, 4, 10).

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.

Zur Informationsbeschaffung dienten die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (2), sowie die aktuellen internationalen Leitlinien und Konsensuspapiere der relevanten Fachgesellschaften und –initiativen der AHA, der KDIGO, der KDOQI, der Renal Association zur Hyperkaliämie, der Renal Association zur Dialyse und der EMCREG (3-6, 8, 9). Außerdem wurde die für den deutschen Versorgungskontext relevante Publikation der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Hyperkaliämie im Praxisalltag herangezogen (10).

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Lokelma, Stand Januar 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-071. 2016.
3. The Renal Association. Clinical Practice Guidelines - Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. 2020.
4. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2020;97(1):42-61.
5. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):379.
6. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884-930.

7. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DKG), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Patiomer (Hyperkaliämie). Projektnummer IQWiG A18-21, Vers. 1.0. 2018.
8. Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group (EMCREG). Hyperkalemia: Advancing Care In The Emergency Department and Intensive Care Unit. 2019.
9. American Heart Association (AHA). 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care - Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. Circulation. 2005;112(24_supplement):IV-121-IV-5.
10. Zieschang S. Hyperkaliämie im Praxisalltag. Arzneiverordnung in der Praxis. 2019.

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 und Ursachen der Hyperkaliämie

Kalium ist ein elektrophysiologisch essenzielles Kation, das sich zu 98% intrazellulär und nur zu 2% extrazellulär befindet (1-5). Aktiv aufrechterhalten wird dieser Kaliumgradient durch die Natrium/Kalium-Adenosintriphosphatase (Na^+/K^+ -ATPase): Diese transportiert drei Natriumionen aus der Zelle hinaus, während zwei Kaliumionen in die Zelle gepumpt werden (6). Der Gradient ist für zahlreiche physiologische Prozesse wie die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials, die Erregbarkeit der Zelle oder die Weiterleitung des Aktionspotenzials in neuronalem, muskulärem oder kardialem Gewebe essenziell (1-5, 7, 8). Ein komplexes homöostatisches System hält die extrazelluläre Kalium-Konzentration in einem engen physiologischen Bereich; so werden Kaliumaufnahme in die Zellen und Kaliumexkretion aus den Zellen streng reguliert (9). Bei der Hyperkaliämie handelt es sich um eine Elektrolytstörung, bei der dieser Gradient zwischen intra- und extrazellulärem Kalium nicht aufrechterhalten werden kann (1, 2). Eine Hyperkaliämie liegt ab einem sK-Spiegel von 5,0 mmol/L vor (4, 9-12).

Für die Regulation des Kaliumhaushalts im Körper ist die Niere hauptverantwortlich; so werden 90% des aufgenommenen Kaliums über die Nieren ausgeschieden (3, 13). In der Niere wird die Kaliumhomöostase direkt über das Steroidhormon Aldosteron und dessen Bindung an Mineral-kortikoidrezeptoren reguliert. Aldosteron ist Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), welches eine Schlüsselfunktion in der Regulation des Blutdrucks, des Blutvolumens, des sympathischen Nervensystems und der kardiovaskulären Funktion hat (14, 15). Die Kaskade des RAAS wird von intra- und extrarenalen Faktoren wie z. B. niedrigem renalen Perfusionsdruck, Prostaglandinen oder der Stimulation von Beta-Adrenorezeptoren aktiviert und beginnt mit der Sekretion der Protease Renin (15). Renin wandelt Angiotensinogen zu Angiotensin I, welches vom Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in Angiotensin II gewandelt wird (siehe Abbildung 1) (13, 15). Angiotensin II stimuliert wiederum die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Aldosteron bindet dann Mineral-kortikoidrezeptoren im distalen Nephron, was zu einer gesteigerten Kaliumausscheidung führt (3, 15).

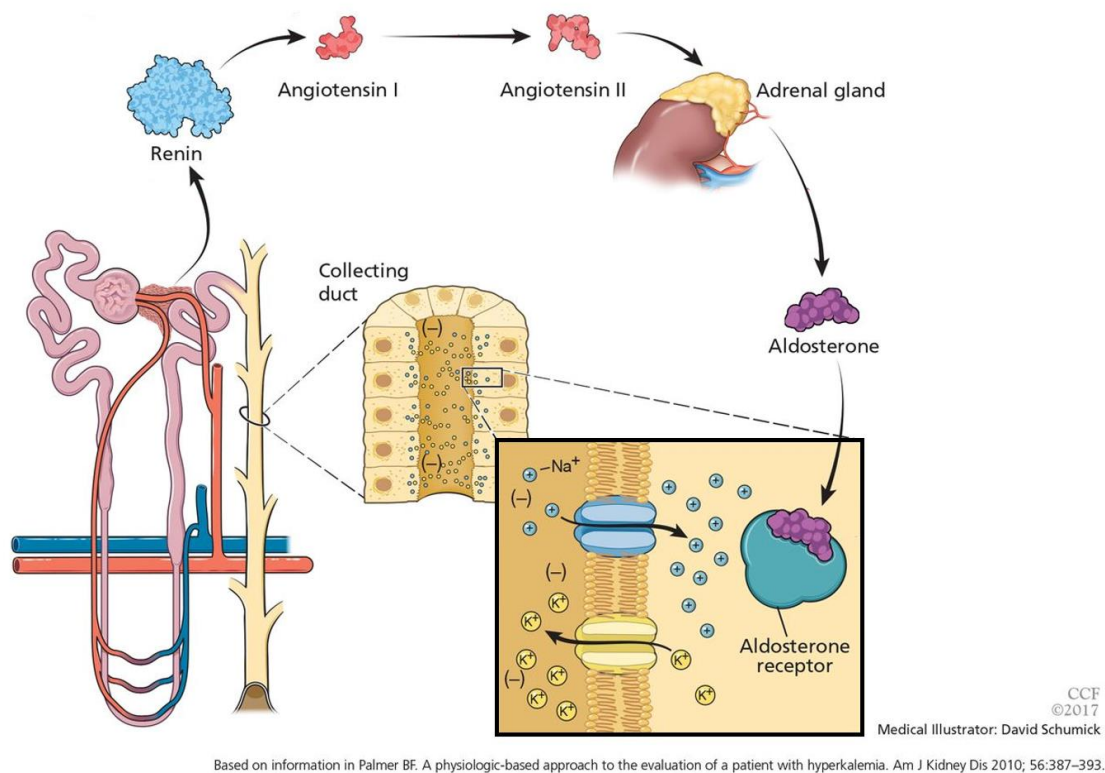


Abbildung 1: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

K: Kalium; Na: Natrium

Quelle: modifiziert nach (1)

Eine Hyperkaliämie wird in der Regel durch eine erhöhte Kaliumzufuhr, eine verminderte Kaliumexkretion und/oder eine fehlgesteuerte Kaliumverteilung im Körper ausgelöst (3).

Bei gesunden Menschen kann eine erhöhte Kaliumzufuhr z. B. durch eine sehr kaliumreiche Ernährung, die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder die Umstellung auf Salzersatzstoffe normalerweise keine Hyperkaliämie hervorrufen (1, 5, 12). Oftmals tritt eine Hyperkaliämie in Folge einer erhöhten Kaliumzufuhr bei Menschen auf, die Kalium nur eingeschränkt ausscheiden können (1, 2). Dies ist häufig für PatientInnen mit einer Funktionseinschränkung der Nieren der Fall, da bei diesen PatientInnen die Niere nicht mehr ausreichend zur Erhaltung der extrazellulären Kalium-Konzentration beitragen kann (8, 16, 17). Dazu gehören auch PatientInnen, die an einer Herzinsuffizienz leiden. Diese PatientInnen weisen häufig eine verminderte renale Funktion auf und sind dementsprechend oft von einer Hyperkaliämie betroffen (12, 17). Bei PatientInnen mit Herz- oder Niereninsuffizienz steigt das Risiko, eine Hyperkaliämie zu erleiden, mit abnehmender Nierenfunktion an (18, 19). Die Einnahme von RAASi, die oft zur Nephroprotektion, aber auch in der Therapie der Hypertonie und der Herzinsuffizienz verordnet werden, verstärkt diesen Effekt weiter, da durch die Inhibierung des RAAS die renale Kaliumausscheidung reduziert wird (8, 14, 15, 17, 20-23). Zu den RAASi, die an unterschiedlichen Punkten der RAAS-Kaskade eingreifen, zählen z. B. ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (ARB), Aldosteronantagonisten oder Renin-inhibitoren (siehe auch Abbildung 1) (1, 10, 12).

Schließlich kann eine Hyperkaliämie auch auf einer Verteilungsstörung beruhen. Kommt es zu einer Umverteilung des intrazellulären Kaliums in den extrazellulären Raum, steigt die Konzentration im Blut an, was zu einer Hyperkaliämie führen kann. Auslöser hierfür können medikamentöse Therapien (z. B. Betablocker), eine metabolische Azidose und Insulinmangel sein. Zum anderen können Ereignisse wie eine akute Tumorlyse, Verbrennungen oder Traumata ursächlich für die Freisetzung von zellulärem Kalium sein (1, 2, 10).

Oftmals treten die verschiedenen mit einer Hyperkaliämie assoziierten Erkrankungen kombiniert auf; so leiden HerzinsuffizienzpatientInnen häufig an einer chronischen Nierenerkrankung sowie an Diabetes mellitus (11, 17, 24, 25). Bei PatientInnen mit Diabetes mellitus können unterschiedliche Faktoren eine Hyperkaliämie begünstigen. Hierzu zählen z. B. der hyporeninämische Hypoaldosteronismus, eine renale tubuläre Azidose vom Typ IV (8, 26) und Insulinmangel. Dieser reduziert die Stimulation der Na^+/K^+ -ATPase, die für die Aufrechterhaltung des Kaliumgradienten zwischen Intra- und Extrazellulärraum verantwortlich ist (27, 28). Eine eventuelle Hyperglykämie steigert die Plasmaosmolalität, was ebenfalls zur Freisetzung von intrazellulärem Kalium führt und somit die sK-Konzentration erhöht (28).

Seltener auftretende Erkrankungen, die eine Hyperkaliämie zur Folge haben können, sind z. B. eine Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypocortisolismus oder ein Hypoaldosteronismus (7). Zu weiteren Medikamenten, die eine Erhöhung der sK-Konzentration durch Kaliumaustritt aus den Zellen hervorrufen können, gehören u. a. Betablocker, Mannitol, oder die intravenöse Gabe von kationischen Aminosäuren sowie Suxamethonium. Ebenso können kaliumhaltige Medikamente wie Penicillin oder Blutkonserven sowie Kochsalzersatz eine Hyperkaliämie verursachen (10).

Eine Übersicht der verschiedenen Ursachen der Hyperkaliämie findet sich in Abbildung 2.

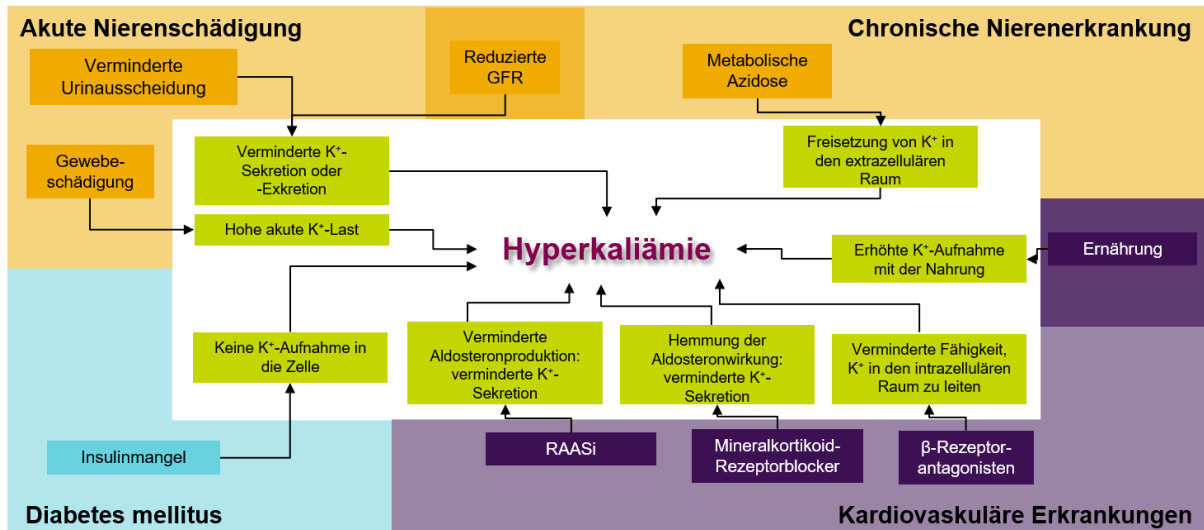


Abbildung 2: Überblick über die verschiedenen Ursachen der Hyperkaliämie

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; K: Kalium; RAASI: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor

Quelle: modifiziert nach (29)

Symptome und Diagnose der Hyperkaliämie

In vielen Fällen verläuft eine Hyperkaliämie ohne Symptome und ist damit schwierig zu diagnostizieren. Gegebenenfalls treten unspezifische Symptome wie Übelkeit, Diarrhö, Muskelschwäche oder Paralyse auf (8, 10). Die Abwesenheit von Symptomen lässt allerdings keine Rückschlüsse auf den Zustand der PatientInnen zu; vielmehr muss der klinische Kontext der PatientInnen bei der Diagnose in Betracht gezogen werden (9). Grundsätzlich kann eine unbehandelte Hyperkaliämie zu letalen Arrhythmien führen. Deswegen ist jede Hyperkaliämie ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand (3, 10, 17). Zurückzuführen ist dies auf die veränderte Elektrophysiologie des Herzens (Störungen von Membranpotenzial und Erregbarkeit der Zellen), die aus erhöhten sK-Konzentrationen resultiert (30). Arrhythmien, die ohne Symptome verlaufen, könnten somit von ÄrztInnen unentdeckt bleiben und schlimmstenfalls einen plötzlichen Herztod zur Folge haben (31).

Um eine Hyperkaliämie zu diagnostizieren, muss der erhöhte Kaliumwert im Serum oder im Plasma festgestellt und eine Pseudohyperkaliämie ausgeschlossen werden (3, 10). Unter einer Pseudohyperkaliämie werden durch Entnahme- oder Lagerungsfehler bedingte falsch-hohe Kaliumwerte verstanden. Wurde eine Hyperkaliämie bestätigt, sollte ein EKG durchgeführt werden, da auch unter Abwesenheit oder bei Vorliegen lediglich unspezifischer Symptome, EKG-Veränderungen bestehen können (1, 32). Unter typische EKG-Veränderungen fallen z. B. eine zeltförmig erhöhte T-Welle, eine reduzierte Höhe der P-Welle, ein verlängertes PQ-Intervall oder eine Verbreiterung des QRS-Komplexes (siehe auch Abbildung 3); generell sind diese Veränderungen jedoch sehr variabel (9, 10, 33). Weitere Folgen können Sinuswellenmuster, Kammerflimmern oder eine Asystolie sein (3, 10, 33). EKG-Veränderungen alleine sind nicht ausreichend, um die Schwere einer Hyperkaliämie vollumfänglich einschätzen zu können. Letale Arrhythmien können unter Umständen auch sehr subtil ausfallen und ohne zuvor aufgetretene EKG-Veränderungen auftreten (9, 10, 33-36).

Elektrokardiographische Zeichen einer Hyperkaliämie

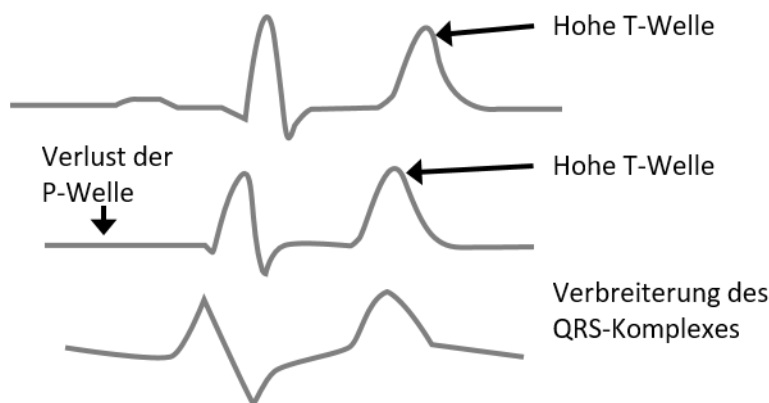


Abbildung 3: Elektrokardiographische Zeichen einer Hyperkaliämie

Quelle: modifiziert nach (33)

Zielpopulation

Die Zielpopulation von SZC umfasst erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet lassen sich gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von SZC drei Therapiesituationen ableiten: die Behandlung dialysepflichtiger PatientInnen, und die Behandlung nicht-dialysepflichtiger PatientInnen in der Korrektur- oder Erhaltungsphase (siehe Abschnitt 3.1.2) (37).

Bei dialysepflichtigen PatientInnen besteht das Therapieziel in der Vermeidung einer regelmäßig wiederkehrenden Hyperkaliämie zwischen den Dialyseeinheiten, insbesondere nach dem LIDI (siehe hierzu Abschnitt 3.2.2).

In der Korrekturphase besteht das Therapieziel in der schnellen Senkung eines hyperkaliämischen sK-Spiegels in den Normbereich. Da die Hyperkaliämie oft symptomlos verläuft, gleichzeitig aber plötzlich lebensbedrohliche Zustände auftreten können, ist die akute Behandlung und damit die rasche Senkung des sK-Spiegels für diese PatientInnen essenziell. Dabei kann es sich um eine einmalige Korrektur der Hyperkaliämie, oder den Beginn einer langfristigen Therapie bei PatientInnen mit einer chronischen oder häufig wiederkehrenden Hyperkaliämie handeln.

Die Erhaltungsphase schließt sich ggf. an die Korrekturphase an. Das Therapieziel besteht hier in der Prävention erneuter Hyperkaliämien. Betroffene PatientInnen haben aufgrund von Grunderkrankungen und/oder der damit einhergehenden Einnahme Hyperkaliämie-fördernder Medikamente häufig chronische oder regelhaft wiederkehrende Hyperkaliämien. Neben der Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie kann die dauerhafte Einnahme von SZC in der Erhaltungsphase auch dazu beitragen, die Einhaltung einer Hintergrundtherapie der Grunderkrankung in ausreichender Dosierung zu ermöglichen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergeben sich gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von SZC folgende Therapiesituationen:

- Dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie
- PatientInnen in der Korrekturphase
- PatientInnen in der Erhaltungsphase

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Hyperkaliämien sind bereits ab einem Grenzwert der sK-Konzentration von 5,0 mmol/L mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (38-44). Eine Meta-Analyse, die 24 Studien mit insgesamt 310.825 PatientInnen umfasst, zeigt, dass von Hyperkaliämie betroffene PatientInnen ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für einen Herzkreislauf-bedingten Tod aufweisen (40). Für PatientInnen, die gleichzeitig an einer Herzinsuffizienz, an Diabetes mellitus oder/und einer Niereninsuffizienz erkrankt sind, erhöht sich das Mortalitätsrisiko um das 2- bis 3-fache (18, 19, 39). Erhöhte sK-Werte sind außerdem mit einer gesteigerten Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen, Hospitalisierungen und Einlieferungen in die Notaufnahme assoziiert (18, 19, 40, 41, 44-48). In zwei dänischen Kohortenstudien zeigte sich für PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung und Herzinsuffizienz, die eine Hyperkaliämie entwickelten, beispielsweise ein bis zu 2,75-fach erhöhtes Risiko für akute Hospitalisierungen (18, 19). Das niedrigste Mortalitätsrisiko sowie ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre und nierenassoziierte Ereignisse besteht in einem Bereich der sK-Konzentration zwischen 4,0 und 5,0 mmol/L (39). Aus diesem Grund sind Hyperkaliämien grundsätzlich behandlungsbedürftig (11). Im Folgenden werden die spezifischen therapeutischen Bedarfe, die in den drei definierten Therapiesituationen durch SZC gedeckt werden, detaillierter beschrieben.

Dialysepflichtige PatientInnen

Dialysepflichtige PatientInnen sind eine besonders vulnerable Gruppe von PatientInnen in Bezug auf die Entwicklung einer Hyperkaliämie (20, 49-51). Etwa 46% der dialysepflichtigen PatientInnen haben regelmäßig eine Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 3.2.3) (52), weil zwischen den Dialyseeinheiten häufig überschüssiges Kalium akkumuliert, das nicht renal ausgeschieden werden kann (20, 49-51). Dieser Überschuss kann in der Folge zu einer prädialytischen Hyperkaliämie führen (siehe Abbildung 4, rechts) (49-51).

Faktoren, die zu einer Hyperkaliämie bei dialysepflichtigen PatientInnen beitragen können, sind z. B. eine hohe Kaliumaufnahme über die Ernährung, verschiedene Dialyseparameter wie der Kaliumgehalt des Dialysats oder die Dauer der Dialyse, oder die Einnahme bestimmter Medikamente wie RAASi (siehe dazu Abschnitt 3.2.1, Physiologische Grundlagen und Ursachen der Hyperkaliämie) (49).

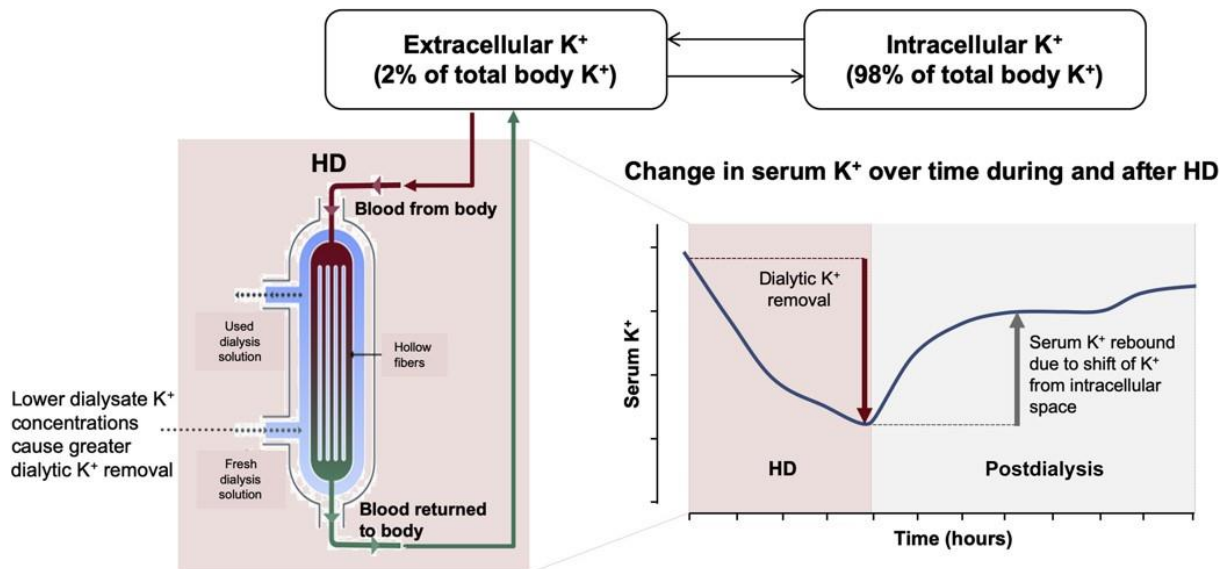


Abbildung 4: Entfernung des Kaliums während der Hämodialyse (links), Verlauf des sK bei HämodialysepatientInnen

HD: Hämodialyse; K: Kalium; sK: Serumkalium

Quelle: (49)

Eine Meta-Analyse zeigt, dass das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie signifikant um das 1,4-fache erhöht ist (40). Das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko aufgrund einer Arrhythmie hospitalisiert zu werden oder zu versterben, steigt bei dialysepflichtigen PatientInnen mit steigenden Kaliumwerten an (50, 53, 54). Vor allem am Ende des längsten dialysefreien Intervalls im wöchentlichen Rhythmus ist das Risiko zu versterben oder in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden für diese PatientInnen am größten (55-57).

Zur Behandlung der Hyperkaliämie stehen dialysepflichtigen PatientInnen folgende Optionen zur Verfügung. Um das Risiko einer Hyperkaliämie an dialysefreien Tagen zu reduzieren, können verschiedene Anpassungen der Dialyse erfolgen, z. B. die Reduktion des Kaliums im Dialysat, eine Erhöhung der Dialysefrequenz bzw. eine Verlängerung der Dialyse (32, 58). Allerdings sind diese Möglichkeiten der Anpassungen der Dialyse zur Eliminierung des Kaliums umstritten. So gibt es Evidenz, die darauf hindeutet, dass ein sehr niedriger Kaliumgehalt im Dialysat mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (9). Zusätzlich zu diesen nicht-medikamentösen Optionen empfiehlt die Leitlinie der Renal Association zudem Kaliumbinder (32). SPS/CPS sind allerdings aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht für eine langfristige Therapie geeignet. Dementsprechend niedrig ist die Adhärenz dialysepflichtiger PatientInnen für diese Medikation (20, 36, 59). Für den

Kaliumbinder Patiromer liegen bisher nur begrenzt Daten für dialysepflichtige PatientInnen vor (60).

Für SZC liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die zeigt, dass SZC in der Lage ist, bei gleichzeitig positivem Nebenwirkungsprofil, in dieser besonders vulnerablen Gruppe von PatientInnen den sK-Spiegel in den Normbereich zu senken und eine Normkaliämie aufrecht zu erhalten (siehe auch Modul 4 A) (37, 61). SZC ist damit die erste und bisher einzige therapeutische Option, die in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt hat, dass sie in der Lage ist, dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie langfristig effektiv und sicher behandeln zu können.

PatientInnen in der Korrekturphase

In der Therapie von PatientInnen mit Hyperkaliämie besteht das primäre Ziel der akuten Behandlung in einer raschen und effektiven Senkung der sK-Konzentration in den Normbereich. Dazu soll gemäß aktuellen Empfehlungen die Therapie – je nach individueller Disposition und Situation der PatientInnen – zunächst in der Stabilisierung des kardialen Ruhemembranpotenzials (Calcium i.v. im Fall von EKG-Veränderungen), einer Verschiebung des Kaliums aus dem Extrazellulär- in den Intrazellulärraum (Insulin+Glucose, Salbutamol, Natriumhydrogencarbonat) und einer anschließenden Eliminierung des Kaliums aus dem Körper bestehen (Kaliumbinder/Kationenaustauscher, Diuretika, Dialyse) (3, 9, 16, 32, 36, 62).

Insulin reduziert die sK-Konzentration durch Aktivierung der Na^+/K^+ -ATPase, wodurch Natrium aus der Zelle heraus und Kalium in die Zelle hinein transportiert wird. Der Effekt der sK-Senkung tritt nach ca. 15 min ein. Häufig wird das nach intrazellulär verschobene Kalium jedoch wieder zurück in den Extrazellulärraum verschoben (Reboundeffekt), in der Regel tritt dies nach ca. 2 Stunden ein (32, 63-65). Die zusätzliche Gabe von SZC zu Insulin+Glucose kann diesen Reboundeffekt abmildern (siehe hierzu auch Modul 4 A). Andere Kaliumbinder sind dazu aufgrund ihres, im Vergleich zu SZC, verzögerten Wirkeintritts nicht in der Lage (SZC: nach 1 Stunde, SPS/CPS: nach >4 Stunden, Patiromer: nach 4-7 Stunden) (10, 60). Darüber hinaus besteht bei der Therapie mit Insulin+Glucose das Risiko des Auftretens einer Hypoglykämie (32, 36).

Das Betasympathomimetikum Salbutamol aktiviert ebenfalls die Na^+/K^+ -ATPase und verschiebt über diesen Wirkmechanismus Kalium aus dem Extra- in den Intrazellulärraum. Der Effekt setzt nach ca. 30 min ein. Etwa 40% der PatientInnen sprechen jedoch nicht auf eine Therapie mit Salbutamol an. Dies trifft insbesondere auf PatientInnen zu, die Betablocker einnehmen (36).

Viele von einer Hyperkaliämie betroffene PatientInnen, insbesondere diejenigen, die an einer chronischen Niereninsuffizienz erkrankt sind, entwickeln eine metabolische Azidose. Da ein niedriger Bicarbonatgehalt im Serum u. a. mit einem erhöhten Risiko für einen Progress der chronischen Nierenerkrankung und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, sollte im Fall des Auftretens einer Azidose zur Neutralisierung des pH-Wertes die Gabe von Natriumhydrogencarbonat in Betracht gezogen werden (3, 62). Da SZC neben Kalium- auch Ammoniumionen bindet, hat es einen positiven Einfluss auf den Bicarbonat Spiegel im Serum.

Andere auf dem deutschen Markt verfügbare Kaliumbinder zeigen diesen Effekt nicht (4, 37, 66).

Da die therapeutischen Möglichkeiten zur Verschiebung überschüssigen Kaliums vom Extrazellulärraum zwar eine relativ schnelle Wirkung zeigen, das Kalium aber nicht nachhaltig aus dem Körper entfernen – also nur kurzfristige Lösungen darstellen – werden in der Therapie der Hyperkaliämie außerdem Diuretika, Kationenaustauscher, und/oder Dialysen eingesetzt.

Diuretika bewirken eine vermehrte Ausscheidung von Kalium über die Nieren. Ihre Gabe ist allerdings mit einem erhöhten Risiko für Hypovolämien, Kreislaufinstabilität, oder Diabetes mellitus assoziiert, weshalb die Gabe bei PatientInnen mit verminderter Urinausscheidung und Hypovolämie vermieden werden sollte (32, 67).

Die Wirkung von Kationenaustauschern, die oral oder rektal gegeben werden können (68, 69), beruht darauf, dass sie im Gastrointestinaltrakt entweder Natrium- (SPS) oder Calciumionen (CPS) gegen Kalium austauschen, da sie für dieses eine höhere Affinität als für Natrium bzw. Calcium besitzen. Das von den Kationenaustauschern gebundene Kalium wird fäkal ausgeschieden (60, 68, 69). Da es sich bei SPS und CPS um unspezifische Kationenaustauscher handelt, werden jedoch zum Teil auch andere Kationen wie Magnesium mit hoher Affinität gebunden und ausgeschieden (70). Bei Patiromer handelt es sich um ein nicht-resorbierbares Kationenaustauschpolymer, das ebenso wie SPS und CPS die fäkale Kaliumausscheidung erhöht. Patiromer tauscht Calcium gegen andere Kationen wie beispielsweise Kalium, Magnesium und Natrium in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Konzentration der jeweiligen Kationen aus (71). Im Gegensatz zu SPS/CPS oder Patiromer besitzt SZC eine hohe Selektivität für Kaliumionen (37, 70, 72). Dementsprechend werden die Calcium- oder Magnesiumspiegel anders als beispielsweise bei Patiromer (60), von PatientInnen mit Hyperkaliämie nicht durch die Gabe von SZC beeinflusst (4).

Bei der Behandlung von PatientInnen mit SZC tritt innerhalb von einer Stunde eine Senkung der sK-Konzentration ein. Die PatientInnen erreichen in der Regel innerhalb von wenigen Stunden eine Normokaliämie (siehe Modul 4 A). Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass SZC im gesamten Gastrointestinaltrakt Kalium aufnimmt, und nicht wie andere Kaliumbinder erst im Kolon (37, 73). Der Wirkeintritt von Patiromer setzt im Vergleich dazu nach 4-7 Stunden ein (60), der Wirkeintritt von SPS und CPS tritt nach >4 Stunden ein (10).

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit von SPS und CPS ist limitiert und mit Unsicherheiten verbunden, da heutige Standards zum Nachweis der Wirksamkeit von Arzneimitteln zum Zeitpunkt der Markteinführung vor mehr als 50 Jahren noch nicht etabliert waren (8). Darüber hinaus bestehen in Zusammenhang mit der mittel- und langfristigen Anwendung von SPS und CPS Bedenken hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen. So warnt beispielsweise die Food and Drug Administration (FDA) vor der Entstehung von Darmnekrosen unter der Anwendung von SPS (8, 9, 74).

SZC ist in der Lage den sK-Spiegel schnell, effektiv und sicher zu senken. Die Wirkung von SZC, Kalium zu binden und aus dem Körper auszuscheiden, tritt innerhalb von einer Stunde ein. Gleichzeitig zeigt SZC ein gutes Nebenwirkungsprofil.

PatientInnen in der Erhaltungsphase

In der Therapie von PatientInnen mit Hyperkaliämie besteht ein weiteres Ziel darin, das Wiederauftreten von Hyperkaliämien zu vermeiden, insbesondere um die leitliniengerechte Medikation von Grund- und Begleiterkrankungen zu ermöglichen.

In vielen Studien konnten erhebliche positive Effekte einer Therapie mit RAASi auf die Mortalität und Morbidität bei PatientInnen mit Hypertonie, Herzinsuffizienz und chronischen Nierenerkrankungen beobachtet werden (8, 20, 23, 75-77). Die Einnahme von RAASi, die in der Therapie dieser Grunderkrankung die Medikation erster Wahl darstellen, steigern jedoch das Risiko für Hyperkaliämien (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.1, Physiologische Grundlagen und Ursachen der Hyperkaliämie) (44). Da es sich bei den mit RAASi therapierten Grunderkrankungen um chronische Krankheitsbilder handelt, erfordern diese eine dauerhafte Therapie mit RAASi, was wiederum häufig in einem chronischen Zustand der Hyperkaliämie resultiert (39, 44).

Um die potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen einer Hyperkaliämie zu umgehen, wird die RAASi Medikation deswegen häufig reduziert oder abgebrochen (32, 78, 79). Die PatientInnen werden also aufgrund der Hyperkaliämie-begünstigenden Wirkungen von RAASi oftmals nicht in ausreichendem Maße behandelt (32). Eine Modifikation der medikamentösen Therapie der Grunderkrankung, wie sie gemäß der Leitlinien vorgesehen ist (3, 10, 32), kann eine erhöhte Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate nach sich ziehen (32, 79). Die langfristige Normalisierung des sK-Spiegels ist deswegen grundlegend wichtig für die Sicherstellung der leitlinienkonformen Therapie von meist multimorbiden PatientInnen, deren Grund-/Begleiterkrankungen mit RAASi therapiert werden müssen (44, 80).

Bisherige Therapieoptionen erfüllen diesen therapeutischen Bedarf nur begrenzt. Die Gabe von SPS/CPS ist nicht zur Vorbeugung von Hyperkaliämien geeignet. Ab einer sK-Konzentration von <5 mmol/L muss die Behandlung zur Vermeidung von Hypokaliämien gestoppt werden (3, 68, 69). Aus diesem Grund müsste die sK-Konzentration täglich kontrolliert werden, was wenig praktikabel ist. Darüber hinaus ist die dauerhafte Gabe von SPS/CPS aufgrund der assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht zu empfehlen. Die Einnahme von SPS bzw. CPS muss außerdem mit einem zeitlichen Abstand von drei Stunden zu allen anderen oral verabreichten Arzneimitteln erfolgen (60, 68, 69).

Die Empfehlungen verschiedener Leitlinien für eine nicht-medikamentöse Therapie der chronischen Hyperkaliämie mit einer kaliumarmen Diät, wird kontrovers diskutiert. Zum einen basiert die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz größtenteils auf Daten aus

Tierstudien (9), zum anderen ist die Adhärenz der PatientInnen zur kaliumrestriktiven Diät oftmals gering (81).

Durch die Behandlung mit SZC kann eine Normokaliämie langfristig über einen Zeitraum von 12 Monaten aufrechterhalten werden (4, 37, 82). Durch die Behandlung der chronischen Hyperkaliämie bzw. die Vermeidung rezidivierender hyperkaliämischer Episoden mit SZC können die PatientInnen eine Behandlung mit RAASi in leitlinienkonformer Dosierung erhalten. SZC trägt demnach nicht nur durch die direkte Vermeidung von Hyperkaliämien zur Senkung der Morbidität und Mortalität von PatientInnen bei, sondern auch indirekt durch die Sicherstellung einer ausreichenden Therapie der zugrundeliegenden Grunderkrankung mit RAASi.

Darüber hinaus kann die Behandlung der Hyperkaliämie mit SZC unabhängig von Mahlzeiten und weitestgehend unabhängig von der Einnahme anderer Arzneimittel erfolgen. SZC wird vom Körper weder resorbiert noch metabolisiert, bindet andere Arzneimittel nicht, und hat somit nur begrenzte Auswirkungen auf die Wirkung anderer Arzneimittel. Eine Ausnahme stellen oral einzunehmende Arzneimittel dar, deren Bioverfügbarkeit vom gastrischen pH-Wert abhängt. Hier sollte die Einnahme zeitlich versetzt, mit ca. 2 Stunden Abstand, erfolgen (37). Da PatientInnen, die von Hyperkaliämien betroffenen sind, häufig multimorbide sind und dementsprechend in der Regel zahlreiche Medikamente einnehmen, kann eine Therapie mit SZC folglich leicht in ihren Alltag integriert werden. Gleichermäßen ermöglicht die Einnahme von SZC den PatientInnen eine ausgewogenere und flexiblere Diät, was zu einer Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen führen kann (32), und ggf. sogar einen positiven Einfluss auf deren kardiovaskuläre Gesundheit haben kann (3).

Fazit

Zusammengefasst steht mit SZC ein neuer, wirksamer und sicherer Kaliumbinder zur Verfügung, der durch folgende Eigenschaften den großen therapeutischen Bedarf von erwachsenen (dialysepflichtigen) PatientInnen mit Hyperkaliämie decken kann:

- Schneller Wirkeintritt mit einer Senkung der sK-Konzentration bereits eine Stunde nach Einnahme
- Erstmals Evidenz mit positiven Effekten aus RCT für die besonders vulnerable Gruppe von dialysepflichtigen PatientInnen
- Selektive Entfernung des Kaliums aus dem Körper
- Langfristige Aufrechterhaltung der Normokaliämie über einen Zeitraum von 12 Monaten
- PatientInnen erhalten die Möglichkeit ihre Grunderkrankungen in empfohlener Dosierung zu behandeln
- Gutes Sicherheitsprofil
- Orale Applikationsform

- Einnahme unabhängig von Mahlzeiten und den meisten anderen Arzneimitteln möglich

Darüber hinaus können durch die assoziierte Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen und Hospitalisierungen auch Einsparungen für die gesetzliche Krankenversicherung generiert werden, die nutzenstiftend an anderer Stelle für Versicherte und PatientInnen investiert werden können.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie in Deutschland wurde eine nicht-systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei konnten für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie Quellen identifiziert werden, die geeignet sind die Prävalenz im deutschen Versorgungskontext abzubilden. Für nicht-dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie, die SZC gemäß Fachinformation im Rahmen einer Korrektur- und ggf. anschließenden Erhaltungsphase erhalten können, konnten hingegen keine Daten gefunden werden, die den deutschen Versorgungskontext abbilden. Um die Inzidenz und Prävalenz dieser PatientInnen in Deutschland zu ermitteln, wurde daher eine retrospektive Analyse von Routinedaten der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) in Auftrag gegeben. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden ebenfalls herangezogen, um die literaturbasierten Abschätzungen der Prävalenz von dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie zu plausibilisieren.

1. Literaturbasierte Abschätzung der Prävalenz erwachsener dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie

Daten

Zur Ermittlung der Prävalenz der Hyperkaliämie bei dialysepflichtigen PatientInnen wurden Daten verwendet, die im Rahmen der G-BA-Richtlinie zur Sicherung der Qualität von Dialysebehandlungen (QSD-RL) bis 2019 erhoben wurden (83, 84). Die Erhebung im Rahmen der QSD-RL schließt gesetzlich krankenversicherte Personen ein, die im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung ambulant mit einem Dialyseverfahren behandelt werden. Um zusätzlich

die Anzahl stationär behandelter DialysepatientInnen abschätzen zu können, wurden Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen (85). Zur Bestimmung des Anteils der DialysepatientInnen, die eine Hyperkaliämie haben, wurde eine Publikation von Xu et al. aus dem Jahr 2017 herangezogen (52). Die Ergebnisse der zugrundeliegenden Analysen basieren auf der Real-World Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). DOPPS ist eine groß angelegte, internationale, prospektive Beobachtungsstudie, die HämodialysepatientInnen einschließt (86).

Methodik

Schritt 1: Ermittlung ambulant behandelter DialysepatientInnen in Deutschland

Im Rahmen der QSD-RL werden seit 2006 strukturierte Daten über die Behandlung von dialysepflichtigen PatientInnen gesammelt, darunter auch die jährliche Anzahl behandelter PatientInnen. Da zum 1. Januar 2014 eine inhaltliche Änderung der Richtlinie vorgenommen wurde, die insbesondere die Erfassung und teilweise auch die Auswertung der Daten beinhaltete, wurden im Sinne der Vergleichbarkeit lediglich die Daten zur Prävalenz aus den Jahren 2014-2019 betrachtet (87-92). Im Folgenden wird mit dem Mittelwert aus den Jahren 2014-2019 weitergerechnet. Dieses Vorgehen wurde einer Extrapolation für die Jahre 2020 und 2021 vorgezogen, da die Daten der Jahre 2014-2019 keinem Trend zu folgen scheinen, sondern lediglich leicht nach oben und unten schwanken (Tabelle 3-2).

Schritt 2: Ermittlung der zusätzlich stationär behandelten DialysepatientInnen in Deutschland

Die Daten der QSD-RL bilden lediglich ambulant behandelte PatientInnen ab. Aus Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes geht hervor, dass der Anteil stationär behandelter DialysepatientInnen an allen dialysepflichtigen PatientInnen gemittelt über die Jahre 1997-2006 bei 3,49% liegt (85). Basierend auf diesem Anteil wurde die zuvor ermittelte Anzahl ambulant behandelte DialysepatientInnen hochgerechnet, sodass sie sowohl ambulant als auch stationär behandelte PatientInnen enthält (Tabelle 3-2).

Schritt 3: Ermittlung dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie in Deutschland

Um den Anteil dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie zu ermitteln, wurden aus der Publikation von Xu et al. (2017) die Ergebnisse der Region Europa/Neuseeland/Australien herangezogen, da davon auszugehen ist, dass diese dem deutschen Versorgungskontext am nächsten kommen. Xu et al. (2017) präsentieren Daten getrennt nach verschiedenen Erhebungszeiträumen der DOPPS, und getrennt für PatientInnen mit Langzeitdialyse (≥ 120 Tage) und PatientInnen, die erst seit Kurzem Dialyse bekommen (< 120 Tagen) (52). Da eine Behandlung mit SZC grundsätzlich beide Gruppen von PatientInnen betrifft, wurden die Daten von Xu et al. (2017) für diese beiden Gruppen zusammengefasst. Um eine umfassende Berücksichtigung aller Werte in der Berechnung zu gewährleisten, wurde ein gewichteter Mittelwert aller Phasen der DOPPS gebildet. Dieser Berechnung zufolge haben 45,65% der dialysepflichtigen PatientInnen eine Hyperkaliämie (93) (Tabelle 3-2).

Ergebnisse

Tabelle 3-2: Ermittlung dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie in Deutschland

<i>Schritt 1: Ermittlung ambulant behandelter DialysepatientInnen in Deutschland</i>	
Erhebungsjahr	Jahresprävalenz
2014	94.049
2015	91.992
2016	93.103
2017	94.072
2018	91.914 ^a
2019	93.089
Mittelwert ₂₀₁₄₋₂₀₁₉	93.037
<i>Schritt 2: Ermittlung der zusätzlich stationär behandelten DialysepatientInnen in Deutschland</i>	
$93.037 \div (1 - 0,0349) = \mathbf{96.401}$	
<i>Schritt 3: Ermittlung dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie in Deutschland</i>	
$96.401 \times 0,4565 = \mathbf{44.007}$	
a: Der Wechsel des Datenanalysten zum Erfassungsjahr 2018 hat zur Folge, dass die Vollständigkeit der Datenlieferungen insbesondere in den ersten Quartalen noch nicht gegeben war. Dies wirkt sich auf die deskriptiven Auswertungen und auf die Grundgesamtheit aus, die für die Auffälligkeitsparameter ausgewertet wurden.	
Quellen: (52, 85, 87-93)	

Diskussion der Ergebnisse

Nach dem oben beschriebenen Vorgehen ergibt sich eine Zahl von 44.007 dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie in Deutschland (71,8 je 100.000 Versicherte). Diese Zahl ist mit Unsicherheit behaftet.

Da die Daten der QSD-RL keine Unterscheidung von kontinuierlichen und intermittierenden Dialyseverfahren zulässt, ist von einer geringfügigen Überschätzung der Anzahl ambulant behandelter dialysepflichtiger PatientInnen auszugehen, die für eine Therapie mit SZC infrage kommt. Dies liegt darin begründet, dass SZC nur an dialysefreien Tagen gegeben werden darf und somit nicht für PatientInnen infrage kommt, die eine kontinuierliche Dialyse erhalten (37). Darüber hinaus enthalten die QSD-RL-Daten PatientInnen <18 Jahre, die nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet von SZC enthalten sind. Da der Anteil dieser PatientInnen an der Gesamtheit der DialysepatientInnen weniger als 1% ausmachen sollte (91, 92), ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um eine resultierende Überschätzung in vernachlässigbarem Umfang handelt.

Da die Daten, die zur Abschätzung der Anzahl stationär behandelter DialysepatientInnen herangezogen wurden, lediglich für die Jahre 1997-2006 verfügbar sind und basierend auf einer zur QSD-RL abweichenden Methodik erhoben wurden, ist ihre Anwendung mit Unsicherheiten behaftet.

Der basierend auf Xu et al. (2017) ermittelte Anteil dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie basiert auf PatientInnen, die aus Europa, Australien und Neuseeland stammen und eine Hämodialyse erhalten haben. Die betrachtete Grundgesamtheit entspricht folglich nicht exakt der Gesamtheit dialysepflichtiger PatientInnen in Deutschland. Dementsprechend ist der ermittelte Anteil mit Unsicherheiten behaftet.

Eine Plausibilisierung der ermittelten Anzahl dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie in Deutschland erfolgt im Folgenden im Rahmen einer Analyse von Routinedaten.

2. Analyse von Routinedaten zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz erwachsener PatientInnen mit Hyperkaliämie (dialysepflichtige und nicht-dialysepflichtige PatientInnen [Korrektur- oder Erhaltungsphase])

Daten

Die Analyse des WIG2 basiert auf einer anonymisierten Forschungsdatenbank, die längsschnittlich verknüpfbare Abrechnungs- und Sozialdaten von ca. 4 Mio. gesetzlich Versicherten über alle Leistungsbereiche der GKV über den Zeitraum von 2010-2019 enthält.

Methodik

Für die Analysen des WIG2 wurde ein retrospektives Kohortendesign gewählt, in dem die Versicherten anhand historischer Daten (2015-2018) und basierend auf vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien in die Analyse aufgenommen wurden. Als Indexjahr wurde 2018 definiert. Versicherte, die in einem Quartal des Indexjahres aufgegriffen werden konnten, wurden als prävalente PatientInnen gezählt und nachfolgend über einen definierten Zeitraum (2018-2019 bzw. bis zum Versterben) weiter beobachtet. Falls Versicherte in verschiedenen Quartalen des Indexjahres aufgegriffen werden konnten, wurde das früheste Quartal innerhalb des Indexjahres als für die PatientInnen individuelles Indexquartal innerhalb der Analyse verwendet. Versicherte, die in einem Quartal des Indexjahres unter Berücksichtigung historischer Daten aus den Jahren 2015 bis 2018 zum ersten Mal aufgegriffen werden konnten, wurden außerdem als inzidente Fälle (1-Jahres-Inzidenz) gezählt (Abbildung 5).

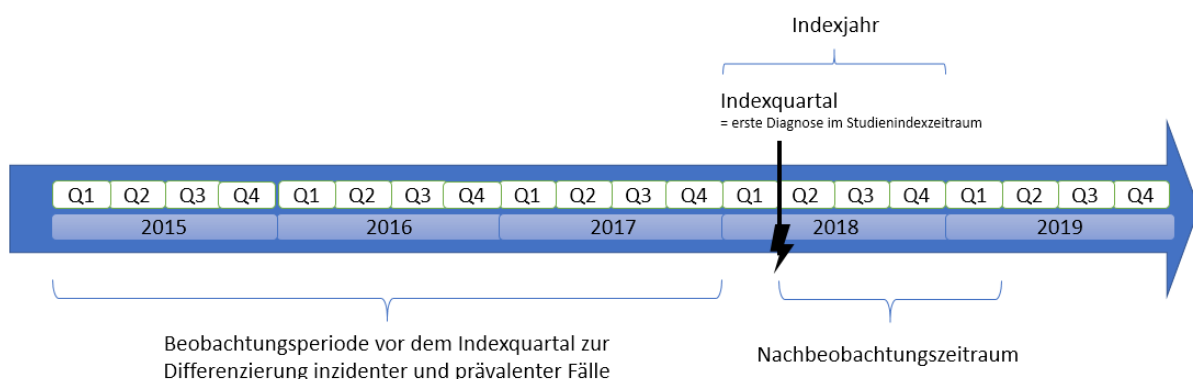


Abbildung 5: Studiendesign

Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden gewählt, um PatientInnen mit Hyperkaliämie zu identifizieren, die für eine Therapie mit SZC infrage kommen können (Basispopulation):

Einschlusskriterien:

1. Durchgehend versichert vom 01.01.2015 bis 31.12.2018
2. Durchgehend versichert vom 01.01.2018 bis 31.12.2019 oder bis zum Tod (Nachbeobachtungszeitraum)
3. Alter von 18 Jahren oder älter im Jahr 2018
4. Diagnose der Hyperkaliämie (ICD-10 Code E87.5; stationär oder ambulant [gesichert]) oder Verordnung eines Wirkstoffs zur Behandlung der Hyperkaliämie (ATC-Codes V03AE01 [Polystyrolsulfonat] oder V03AE09 [Patiromercalcium]) im Jahr 2018

Ausschlusskriterien

5. PatientInnen mit kontinuierlicher Hämodialyse (dokumentierter OPS-Code 8-854.6, OPS 8-854.7) im Indexquartal
6. Schwangere Frauen und Frauen mit geplanter Schwangerschaft (ICD-10-GM Z31, Z33, Z34, Z35, Z36, Z39, O09, O80, O81, O82) im Jahr 2018

Um die Anzahl dialysepflichtiger PatientInnen zu ermitteln, die für eine Therapie mit SZC infrage kommen (Dialysepopulation), wurden diejenigen PatientInnen aus der Basispopulation selektiert, die im Indexquartal neben einer Hyperkaliämie-Diagnose oder einer Verordnung eines Wirkstoffs zur Behandlung der Hyperkaliämie außerdem eine intermittierende Hämodialyse oder intermittierende Peritonealdialyse erhalten haben (OPS: 8-854.2, 8-854.3, 8-854.4, 8-854.5, 8-857.0; EBM: 13610, 40823, 40824, 40827, 40837, 40838).

Um die Anzahl der PatientInnen zu ermitteln, die SZC gemäß Fachinformation in der Korrekturphase erhalten können, wurden diejenigen PatientInnen aus der Basispopulation selektiert, die nicht Teil der Dialysepopulation sind (Population der Korrekturphase).

Um die Anzahl der PatientInnen zu ermitteln, die SZC gemäß Fachinformation in der Erhaltungsphase erhalten können, wurden diejenigen PatientInnen aus der Korrekturphase selektiert, die innerhalb der drei auf das Indexquartal folgenden Quartale mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen (Population der Erhaltungsphase):

- eine ambulante Diagnose der Hyperkaliämie (ICD-10 Code E87.5)
- eine stationäre Diagnose der Hyperkaliämie (ICD-10 Code E87.5)
- eine Verordnung eines Wirkstoffs zur Behandlung der Hyperkaliämie (ATC-Codes V03AE01 (Polystyrolsulfonat) oder V03AE09 (Patiromercalcium))

Über die Anwendung dieser Selektionskriterien wird sichergestellt, dass für die Erhaltungsphase PatientInnen eingeschlossen werden, die an chronischen oder regelhaft wiederkehrenden Hyperkaliämien leiden. Für diese PatientInnen zielt SZC in der Erhaltungsphase darauf ab einem Wiederauftreten von Hyperkaliämien vorzubeugen.

Die Analyse erfolgte auf Ebene der Versicherten. Für jede Versicherte und jeden Versicherten wurde individuell überprüft, ob sie/er die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Die entsprechenden PatientInnen wurden anschließend den einzelnen Populationen (Dialysepopulation, Population der Korrektur- und Erhaltungsphase) zugeordnet. Auf Grundlage des Anteils der PatientInnen mit Hyperkaliämie an allen Versicherten in den betrachteten Alters- und Geschlechtsgruppen erfolgte anschließend eine Hochrechnung der beobachteten Zahlen von PatientInnen auf die GKV.

Die Hochrechnung der Fallzahlen der Populationen innerhalb der Untersuchungspopulation auf die GKV erfolgte mittels direkter Standardisierung nach Alter und Geschlecht. Die Abgrenzung der Altersgruppen sowie die Zahl der Versicherten in der GKV-Population in den Altersgruppen im jeweiligen Jahr wurden dabei der Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (KM6-Statistik), entnommen (94).

Tabelle 3-3: Abgrenzung der Altersgruppen sowie Zahl der Versicherten in der GKV-Population in den Altersgruppen gemäß KM6-Statistik (94)

Altersgruppe	Anzahl Männer GKV	Anzahl Frauen GKV
18 bis unter 20 Jahre	718.903	670.416
20 bis unter 25 Jahre	2.099.339	1.930.742
25 bis unter 30 Jahre	2.415.859	2.257.222
30 bis unter 35 Jahre	2.498.552	2.386.264
35 bis unter 40 Jahre	2.359.635	2.347.546
40 bis unter 45 Jahre	2.103.819	2.169.070
45 bis unter 50 Jahre	2.348.218	2.491.986
50 bis unter 55 Jahre	2.893.588	3.100.245
55 bis unter 60 Jahre	2.760.593	3.002.420
60 bis unter 65 Jahre	2.214.484	2.502.432
65 bis unter 70 Jahre	1.877.604	2.250.290
70 bis unter 75 Jahre	1.375.279	1.731.865
75 bis unter 80 Jahre	1.560.065	2.097.018
80 bis unter 85 Jahre	1.157.638	1.738.958
85 bis unter 90 Jahre	499.910	935.939
90 und mehr Jahre	199.038	598.961
Gesamt	29.082.524	32.211.374
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Die KM6-Statistik enthält hierbei nur die Altersgruppe „15 bis unter 20“. Da innerhalb der Studie jedoch nur PatientInnen ab 18 Jahren berücksichtigt wurden, wurde die Versichertenzahl der Gruppe „15 bis unter 20“ mit dem Faktor 0,4 multipliziert, um eine Schätzung der Versichertenzahl in der Altersgruppe „18 bis unter 20“ zu erhalten. Die hochgerechnete

absolute Fallzahl der Populationen innerhalb einer Alters- und Geschlechtsgruppe in der GKV (n_{AGG}^{GKV}) wird dabei bestimmt, indem der Quotient der Anzahl der PatientInnen der Population in dieser Alters- und Geschlechtsgruppe (n_{AGG}^{DB}) an allen Versicherten in der Datenbank in der Alters- und Geschlechtsgruppe (N_{AGG}^{DB}) bestimmt und mit der Zahl der Versicherten in der GKV-Population für die jeweilige Alters- und Geschlechtsgruppe (N_{AGG}^{GKV}) multipliziert wird.

$$n_{AGG}^{GKV} = \frac{n_{AGG}^{DB}}{N_{AGG}^{DB}} \times N_{AGG}^{GKV}$$

Die Gesamtzahl der PatientInnen innerhalb der jeweiligen Population in der GKV (n^{GKV}) ergibt sich schließlich als Summe der Schätzung der Fallzahlen in den einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen.

$$n^{GKV} = \sum_{AGG} n_{AGG}^{GKV}$$

Ergebnisse

Nach Einschränkung der Versicherten mit hinreichender Beobachtungszeit und Mindestalter von 18 Jahren (Einschlusskriterien 1-3) verblieben 2.432.062 Versicherte. Diese stellen im Weiteren die Untersuchungspopulation als Ausgangsbasis für die Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenzen und 1-Jahres-Inzidenzen dar. Nach Anwendung der weiteren Kriterien zum Aufgriff der Basispopulation (Einschlusskriterium 4 und Ausschlusskriterien 5-6) verblieben 11.624 PatientInnen mit Hyperkaliämie (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Selektion der Studienpopulation

Schritt	Beschreibung	N
		Basispopulation
0	Versicherte in der Datenbank in der Studienindexperiode	3.147.978
1	Durchgehend versichert 01.01.2015 bis 31.12.2017	2.986.420
2	Durchgehend versichert 01.01.2018 bis 31.12.2019 bzw. Tod	2.774.190
3	18 Jahre oder älter in der Studienindexperiode	2.432.062
4	PatientInnen mit Hyperkaliämie	11.981
5	Ausschluss von PatientInnen mit kontinuierlicher Dialyse	11.675
6	Ausschluss Schwangerschaft	11.624
N: Anzahl an PatientInnen		

Nach zusätzlicher Anwendung der Kriterien für die Selektion dialysepflichtiger PatientInnen verbleiben 1.461 dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie, die für eine Therapie mit SZC infrage kommen (Dialysepopulation). Dementsprechend ergeben sich 10.163 PatientInnen mit Hyperkaliämie, die für die Therapie mit SZC in der Korrekturphase in Frage kommen

(Population der Korrekturphase). Nach Anwendung der Kriterien für die Selektion von PatientInnen mit Hyperkaliämie, die für eine Therapie mit SZC in der Erhaltungsphase in Frage kommen, verbleiben 2.964 PatientInnen (Population der Erhaltungsphase).

Die Ermittlung der Prävalenzen und Inzidenzen erfolgte getrennt nach Altersgruppe und Geschlecht. Hierzu wurde zunächst die Anzahl der PatientInnen je betrachteter Population innerhalb der Alters- und Geschlechtsgruppe in der Untersuchungspopulation ermittelt. Aus dem Verhältnis der Anzahl der PatientInnen in der Alters- und Geschlechtsgruppe zu der Gesamtzahl an Versicherten innerhalb der Alters- und Geschlechtsgruppe in der Untersuchungspopulation erfolgte anschließend die Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz bzw. Inzidenz. Diese wurde in der Darstellung auf die Anzahl von PatientInnen je 100.000 Versicherte normiert. Zur Hochrechnung der Fallzahlen in der Alters- und Geschlechtsgruppe auf die GKV wurde diese 1-Jahres-Prävalenz anschließend mit der Anzahl der Versicherten in dieser Alters- und Geschlechtsgruppe in der GKV multipliziert. Auf diesem Weg erfolgte die Schätzung der Fallzahlen in der GKV innerhalb der einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen je Population. Die Gesamtzahl der PatientInnen in der GKV ergab sich schließlich als Summe der Werte je Altersgruppe.

Tabelle 3-5 bis Tabelle 3-12 zeigen die Prävalenzen für die Basis- und Dialysepopulationen, sowie die Prävalenzen der Population der Korrektur- und Erhaltungsphase, jeweils differenziert nach den Alters- und Geschlechtsgruppen. Abbildung 6 bis Abbildung 9 visualisieren zusätzlich die Prävalenz der Hyperkaliämie für die Basis- und Dialysepopulationen, sowie für die Population der Korrektur- und Erhaltungsphase in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht. Eine Übersicht über die Prävalenzen und Inzidenzen in den verschiedenen Populationen ohne Altersdifferenzierung, kann Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 entnommen werden.

Tabelle 3-5: Basispopulation – Prävalenz weiblich

Basispopulation Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patient- innen in Population	Hoch- gerechnete Anzahl Patient- innen GKV	N je 100.000 Ver- sicherte
18 bis unter 20 Jahre	27.444	670.416	9	220	32,8
20 bis unter 25 Jahre	61.567	1.930.742	16	502	26,0
25 bis unter 30 Jahre	70.351	2.257.222	28	898	39,8
30 bis unter 35 Jahre	79.158	2.386.264	35	1.055	44,2
35 bis unter 40 Jahre	89.196	2.347.546	53	1.395	59,4
40 bis unter 45 Jahre	85.545	2.169.070	91	2.307	106,4
45 bis unter 50 Jahre	96.035	2.491.986	121	3.140	126,0
50 bis unter 55 Jahre	115.648	3.100.245	193	5.174	166,9
55 bis unter 60 Jahre	110.228	3.002.420	276	7.518	250,4
60 bis unter 65 Jahre	90.317	2.502.432	353	9.781	390,8

Basispopulation Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patient- innen in Population	Hoch- gerechnete Anzahl Patient- innen GKV	N je 100.000 Ver- sicherte
65 bis unter 70 Jahre	85.300	2.250.290	401	10.579	470,1
70 bis unter 75 Jahre	63.170	1.731.865	508	13.927	804,2
75 bis unter 80 Jahre	72.233	2.097.018	800	23.225	1.107,5
80 bis unter 85 Jahre	52.889	1.738.958	806	26.501	1.523,9
85 bis unter 90 Jahre	22.907	935.939	488	19.939	2.130,4
90 und mehr Jahre	10.693	598.961	271	15.180	2.534,4
Gesamt	1.132.681	32.211.374	4.449	141.340	438,8
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; N: Anzahl PatientInnen					

Tabelle 3-6: Basispopulation – Prävalenz männlich

Basispopulation Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patienten in Population	Hoch- gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Ver- sicherte
18 bis unter 20 Jahre	28.979	718.903	7	174	24,2
20 bis unter 25 Jahre	71.252	2.099.339	26	766	36,5
25 bis unter 30 Jahre	87.285	2.415.859	45	1.246	51,6
30 bis unter 35 Jahre	93.549	2.498.552	46	1.229	49,2
35 bis unter 40 Jahre	111.193	2.359.635	109	2.313	98,0
40 bis unter 45 Jahre	117.344	2.103.819	167	2.994	142,3
45 bis unter 50 Jahre	126.439	2.348.218	287	5.330	227,0
50 bis unter 55 Jahre	146.836	2.893.588	473	9.321	322,1
55 bis unter 60 Jahre	133.713	2.760.593	631	13.027	471,9
60 bis unter 65 Jahre	101.510	2.214.484	740	16.143	729,0
65 bis unter 70 Jahre	86.524	1.877.604	857	18.597	990,5
70 bis unter 75 Jahre	60.121	1.375.279	845	19.330	1.405,5
75 bis unter 80 Jahre	66.811	1.560.065	1.208	28.207	1.808,1
80 bis unter 85 Jahre	46.303	1.157.638	1.076	26.901	2.323,8
85 bis unter 90 Jahre	16.894	499.910	501	14.825	2.965,5
90 und mehr Jahre	4.628	199.038	157	6.752	3.392,4
Gesamt	1.299.381	29.082.524	7.175	167.156	574,8
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; N: Anzahl PatientInnen					

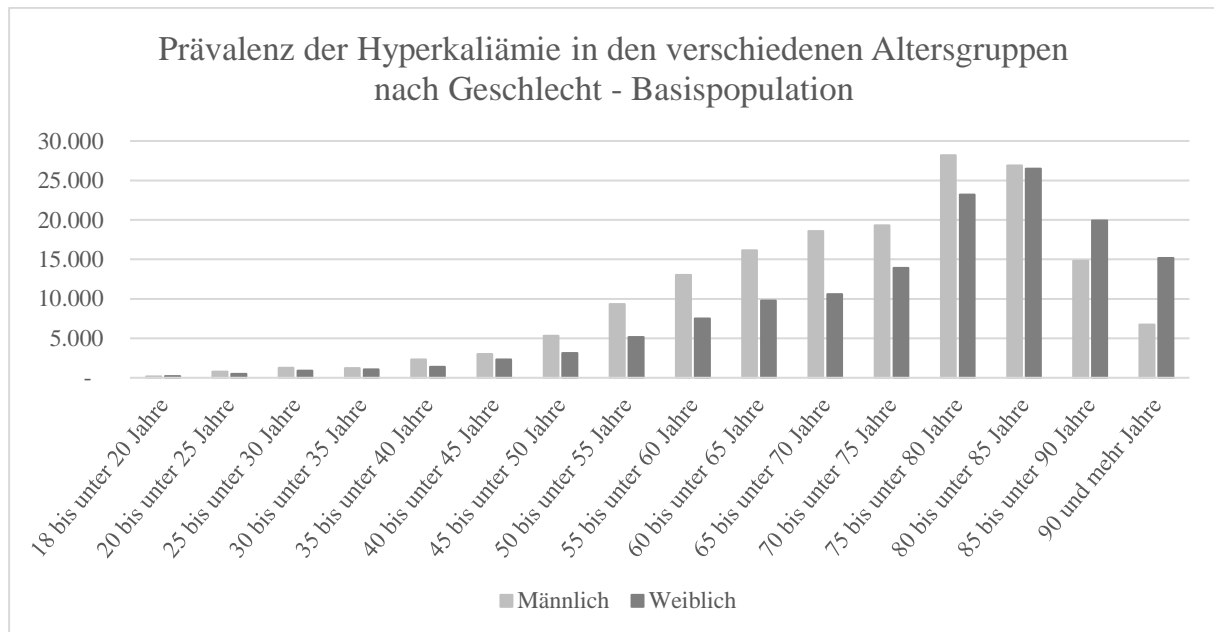


Abbildung 6: Prävalenz der Hyperkaliämie in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht – Basispopulation

Tabelle 3-7: Dialysepopulation – Prävalenz weiblich

Dialysepopulation Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patientinnen in Population	Hoch- gerechnete Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 GKV
18 bis unter 20 Jahre	27.444	670.416	–	–	0,0
20 bis unter 25 Jahre	61.567	1.930.742	2	63	3,2
25 bis unter 30 Jahre	70.351	2.257.222	7	225	10,0
30 bis unter 35 Jahre	79.158	2.386.264	12	362	15,2
35 bis unter 40 Jahre	89.196	2.347.546	14	368	15,7
40 bis unter 45 Jahre	85.545	2.169.070	23	583	26,9
45 bis unter 50 Jahre	96.035	2.491.986	12	311	12,5
50 bis unter 55 Jahre	115.648	3.100.245	35	938	30,3
55 bis unter 60 Jahre	110.228	3.002.420	34	926	30,8
60 bis unter 65 Jahre	90.317	2.502.432	38	1.053	42,1
65 bis unter 70 Jahre	85.300	2.250.290	45	1.187	52,8
70 bis unter 75 Jahre	63.170	1.731.865	54	1.480	85,5
75 bis unter 80 Jahre	72.233	2.097.018	73	2.119	101,1
80 bis unter 85 Jahre	52.889	1.738.958	73	2.400	138,0

Dialysepopulation Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patientinnen in Population	Hoch- gerechnete Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 GKV
85 bis unter 90 Jahre	22.907	935.939	36	1.471	157,2
90 und mehr Jahre	10.693	598.961	5	280	46,8
Gesamt	1.132.681	32.211.374	463	13.767	42,7

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis

Tabelle 3-8: Dialysepopulation – Prävalenz männlich

Dialysepopulation Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patienten in Population	Hoch- gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 GKV
18 bis unter 20 Jahre	28.979	718.903	–	–a	0,0
20 bis unter 25 Jahre	71.252	2.099.339	4	118	5,6
25 bis unter 30 Jahre	87.285	2.415.859	10	277	11,5
30 bis unter 35 Jahre	93.549	2.498.552	8	214	8,6
35 bis unter 40 Jahre	111.193	2.359.635	23	488	20,7
40 bis unter 45 Jahre	117.344	2.103.819	44	789	37,5
45 bis unter 50 Jahre	126.439	2.348.218	59	1.096	46,7
50 bis unter 55 Jahre	146.836	2.893.588	88	1.734	59,9
55 bis unter 60 Jahre	133.713	2.760.593	106	2.188	79,3
60 bis unter 65 Jahre	101.510	2.214.484	96	2.094	94,6
65 bis unter 70 Jahre	86.524	1.877.604	127	2.756	146,8
70 bis unter 75 Jahre	60.121	1.375.279	109	2.493	181,3
75 bis unter 80 Jahre	66.811	1.560.065	146	3.409	218,5
80 bis unter 85 Jahre	46.303	1.157.638	126	3.150	272,1
85 bis unter 90 Jahre	16.894	499.910	46	1.361	272,3
90 und mehr Jahre	4.628	199.038	6	258	129,6
Gesamt	1.299.381	29.082.524	998	22.426	77,1

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis

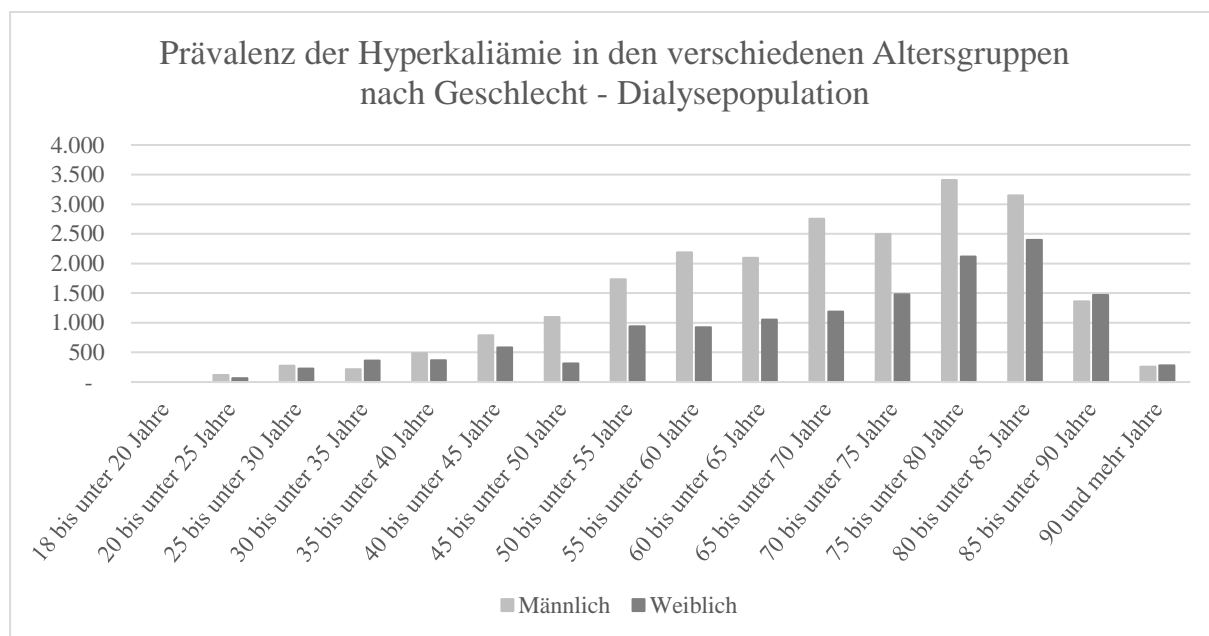


Abbildung 7: Prävalenz der Hyperkaliämie in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht – Dialysepopulation

Tabelle 3-9: Population der Korrekturphase – Prävalenz weiblich

Population der Korrekturphase Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patientinnen in Population	Hochgerechnete Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 GKV
18 bis unter 20 Jahre	27.444	670.416	9	220	32,8
20 bis unter 25 Jahre	61.567	1.930.742	14	439	22,7
25 bis unter 30 Jahre	70.351	2.257.222	21	674	29,9
30 bis unter 35 Jahre	79.158	2.386.264	23	693	29,1
35 bis unter 40 Jahre	89.196	2.347.546	39	1.026	43,7
40 bis unter 45 Jahre	85.545	2.169.070	68	1.724	79,5
45 bis unter 50 Jahre	96.035	2.491.986	109	2.828	113,5
50 bis unter 55 Jahre	115.648	3.100.245	158	4.236	136,6
55 bis unter 60 Jahre	110.228	3.002.420	242	6.592	219,5
60 bis unter 65 Jahre	90.317	2.502.432	315	8.728	348,8
65 bis unter 70 Jahre	85.300	2.250.290	356	9.392	417,4
70 bis unter 75 Jahre	63.170	1.731.865	454	12.447	718,7
75 bis unter 80 Jahre	72.233	2.097.018	727	21.106	1006,5
80 bis unter 85 Jahre	52.889	1.738.958	733	24.101	1385,9
85 bis unter 90 Jahre	22.907	935.939	452	18.468	1973,2

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

Population der Korrekturphase Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patientinnen in Population	Hochgerechnete Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 GKV
90 und mehr Jahre	10.693	598.961	266	14.900	2487,6
Gesamt	1.132.681	32.211.374	3.986	127.573	396,0

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis

Tabelle 3-10: Population der Korrekturphase – Prävalenz männlich

Population der Korrekturphase Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patienten in Population	Hochgerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 GKV
18 bis unter 20 Jahre	28.979	718.903	7	174	24,2
20 bis unter 25 Jahre	71.252	2.099.339	22	648	30,9
25 bis unter 30 Jahre	87.285	2.415.859	35	969	40,1
30 bis unter 35 Jahre	93.549	2.498.552	38	1.015	40,6
35 bis unter 40 Jahre	111.193	2.359.635	86	1.825	77,3
40 bis unter 45 Jahre	117.344	2.103.819	123	2.205	104,8
45 bis unter 50 Jahre	126.439	2.348.218	228	4.234	180,3
50 bis unter 55 Jahre	146.836	2.893.588	385	7.587	262,2
55 bis unter 60 Jahre	133.713	2.760.593	525	10.839	392,6
60 bis unter 65 Jahre	101.510	2.214.484	644	14.049	634,4
65 bis unter 70 Jahre	86.524	1.877.604	730	15.841	843,7
70 bis unter 75 Jahre	60.121	1.375.279	736	16.836	1.224,2
75 bis unter 80 Jahre	66.811	1.560.065	1.062	24.798	1.589,6
80 bis unter 85 Jahre	46.303	1.157.638	950	23.751	2.051,7
85 bis unter 90 Jahre	16.894	499.910	455	13.464	2.693,3
90 und mehr Jahre	4.628	199.038	151	6.494	3.262,7
Gesamt	1.299.381	29.082.524	6.177	144.730	497,7

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis

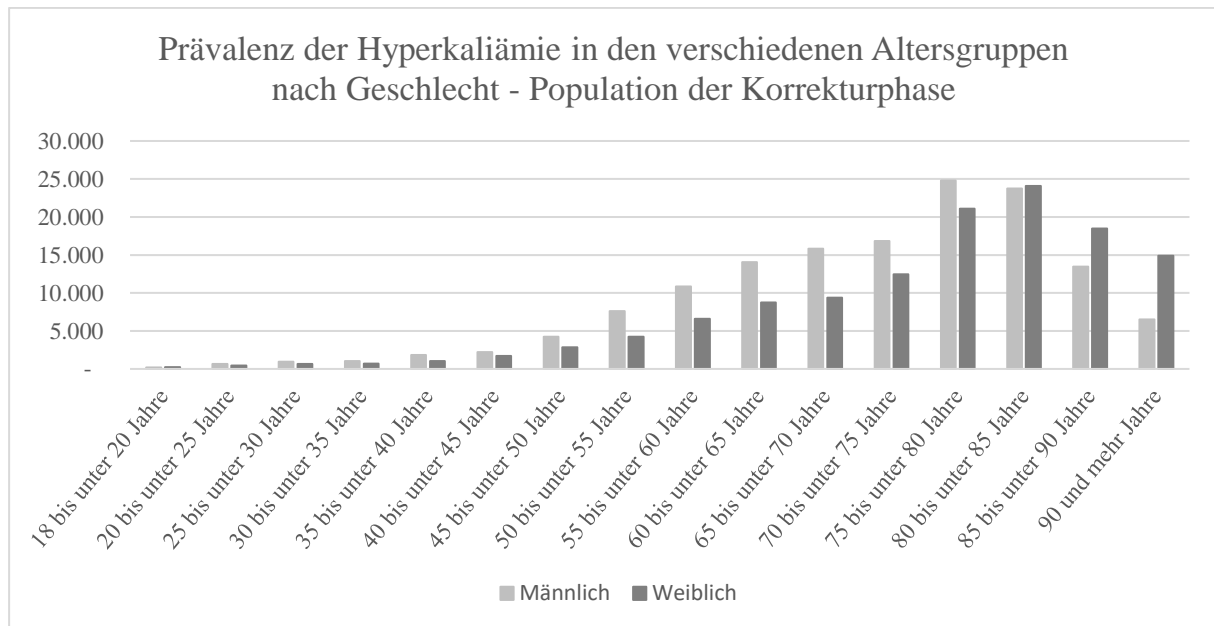


Abbildung 8: Prävalenz der Hyperkaliämie in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht – Population der Korrekturphase

Tabelle 3-11: Population der Erhaltungsphase – Prävalenz weiblich

Population der Erhaltungsphase Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patientinnen in Population	Hochgerechnete Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 GKV
18 bis unter 20 Jahre	28.979	718.903	1	24	3,6
20 bis unter 25 Jahre	71.252	2.099.339	2	63	3,2
25 bis unter 30 Jahre	87.285	2.415.859	4	128	5,7
30 bis unter 35 Jahre	93.549	2.498.552	5	151	6,3
35 bis unter 40 Jahre	111.193	2.359.635	10	263	11,2
40 bis unter 45 Jahre	117.344	2.103.819	14	355	16,4
45 bis unter 50 Jahre	126.439	2.348.218	27	701	28,1
50 bis unter 55 Jahre	146.836	2.893.588	39	1.045	33,7
55 bis unter 60 Jahre	133.713	2.760.593	78	2.125	70,8
60 bis unter 65 Jahre	101.510	2.214.484	102	2.826	112,9
65 bis unter 70 Jahre	86.524	1.877.604	117	3.087	137,2
70 bis unter 75 Jahre	60.121	1.375.279	150	4.112	237,5
75 bis unter 80 Jahre	66.811	1.560.065	218	6.329	301,8
80 bis unter 85 Jahre	46.303	1.157.638	205	6.740	387,6

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

Population der Erhaltungphase Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patientinnen in Population	Hochgerechnete Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 GKV
85 bis unter 90 Jahre	16.894	499.910	103	4.208	449,6
90 und mehr Jahre	4.628	199.038	55	3.081	514,4
Gesamt	1.132.681	32.211.374	1.130	35.238	109,4

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis

Tabelle 3-12: Population der Erhaltungphase – Prävalenz männlich

Population der Erhaltungphase Altersklasse	Anzahl Versicherte in Stichprobe	Anzahl Versicherte GKV	Patienten in Population	Hochgerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 GKV
18 bis unter 20 Jahre	28.979	718.903	–	–	0,0
20 bis unter 25 Jahre	71.252	2.099.339	3	88	4,2
25 bis unter 30 Jahre	87.285	2.415.859	9	249	10,3
30 bis unter 35 Jahre	93.549	2.498.552	7	187	7,5
35 bis unter 40 Jahre	111.193	2.359.635	30	637	27,0
40 bis unter 45 Jahre	117.344	2.103.819	37	663	31,5
45 bis unter 50 Jahre	126.439	2.348.218	59	1.096	46,7
50 bis unter 55 Jahre	146.836	2.893.588	115	2.266	78,3
55 bis unter 60 Jahre	133.713	2.760.593	155	3.200	115,9
60 bis unter 65 Jahre	101.510	2.214.484	194	4.232	191,1
65 bis unter 70 Jahre	86.524	1.877.604	226	4.904	261,2
70 bis unter 75 Jahre	60.121	1.375.279	239	5.467	397,5
75 bis unter 80 Jahre	66.811	1.560.065	339	7.916	507,4
80 bis unter 85 Jahre	46.303	1.157.638	273	6.825	589,6
85 bis unter 90 Jahre	16.894	499.910	122	3.610	722,1
90 und mehr Jahre	4.628	199.038	26	1.118	561,8
Gesamt	1.299.381	29.082.524	1.834	42.460	146,0

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl PatientInnen mit Ereignis

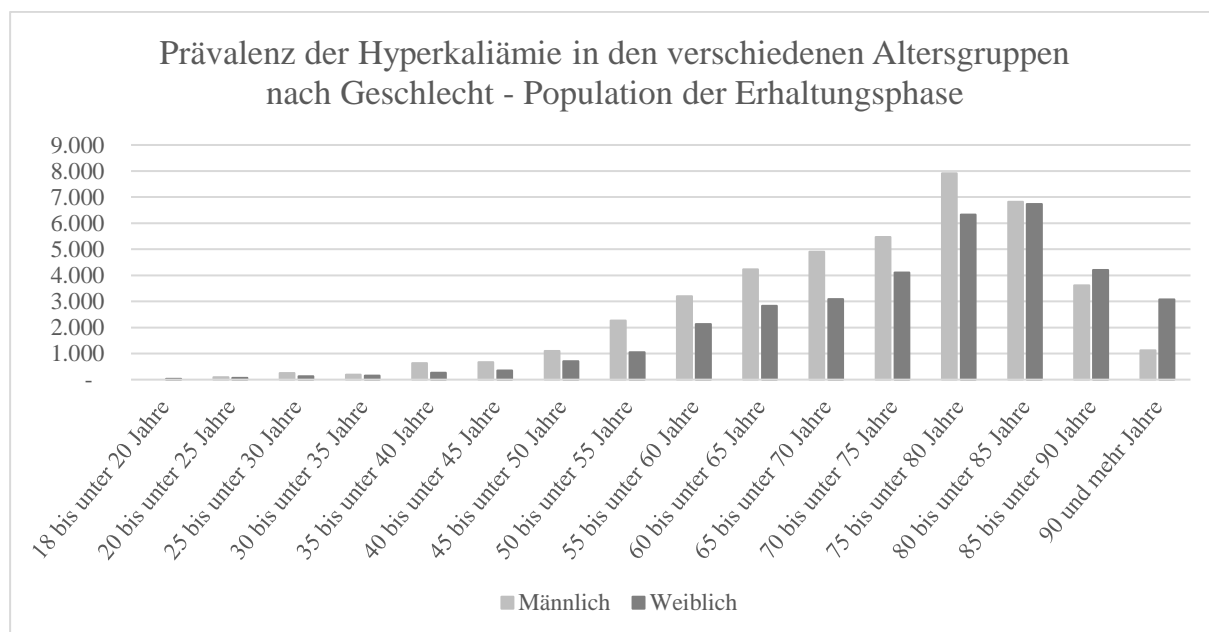


Abbildung 9: Prävalenz der Hyperkaliämie in den verschiedenen Altersgruppen nach Geschlecht – Population der Erhaltungsphase

Tabelle 3-13: Übersicht – Prävalenz ohne Altersdifferenzierung für verschiedene Populationen

	Weiblich		Männlich		Gesamt	
	Hoch-gerechnete Anzahl PatientInnen GKV	N je 100.000 Versicherte	Hoch-gerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Hoch-gerechnete Anzahl PatientInnen GKV	N je 100.000 Versicherte
Basis-population	141.340	438,8	167.156	574,8	308.496	503,3
Dialyse-population	13.767	42,7	22.426	77,1	36.193	59,0
Population der Korrektur-phase	127.573	396,0	144.730	497,7	272.303	444,3
Population der Erhaltungs-phase	35.238	109,4	42.460	146,0	77.698	126,8

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; N: Anzahl PatientInnen

Tabelle 3-14: Übersicht – Inzidenz ohne Altersdifferenzierung für verschiedene Populationen

	Weiblich		Männlich		Gesamt	
	Hochgerechnete Anzahl Patientinnen GKV	N je 100.000 Versicherte	Hochgerechnete Anzahl Patienten GKV	N je 100.000 Versicherte	Hochgerechnete Anzahl PatientInnen GKV	N je 100.000 Versicherte
Basispopulation	92.584	287,4	108.449	372,9	201.034	328,0
Dialysepopulation	5.155	16,0	8.539	29,4	13.694	22,3
Population der Korrekturphase	87.429	271,4	99.910	343,5	187.340	305,6
Population der Erhaltungsphase	11.162	34,7	15.616	53,7	26.778	43,7

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; N: Anzahl PatientInnen

Diskussion der Ergebnisse

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzen der Hyperkaliämie sind je Population in Tabelle 3-5 bis Tabelle 3-12 dargestellt, und in Abbildung 6 bis Abbildung 9 visualisiert. Über alle Populationen hinweg steigt die 1-Jahres-Prävalenz der Hyperkaliämie für beide Geschlechter mit dem Alter an, und liegt bei Männern im Durchschnitt höher als bei Frauen (93). Innerhalb der Fünfjahresintervalle bis unter 35 Jahre (Basispopulation und Population der Korrektur- und Erhaltungsphase) bzw. bis unter 45 Jahre (Dialysepopulation) liegt die 1-Jahres-Prävalenz bei Frauen und Männern noch in einem ähnlichen Bereich, danach beginnt sie bei Männern durchgehend höher zu liegen als bei Frauen.

Ab dem Intervall von 80 bis unter 85 Jahren (Basispopulation und Population der Korrektur- und Erhaltungsphase) bzw. ab 85 bis unter 90 Jahre (Dialysepopulation) beginnt die 1-Jahres-Prävalenz der Frauen mit der der Männer gleichzuziehen bzw. diese zu übersteigen (siehe Abbildung 6 bis Abbildung 9). Dies liegt darin begründet, dass aufgrund der höheren Lebenserwartung der Anteil von Frauen in der GKV im hohen Alter stark ansteigt. Folglich ist die Anzahl älterer Hyperkaliämie-Patientinnen in der GKV in einem ähnlichen Bereich wie die Anzahl der männlichen Patienten. Für die Inzidenz zeigt sich ein ähnliches Bild: Die Inzidenz steigt mit dem Alter an; Männer erkranken generell häufiger an einer Hyperkaliämie als Frauen (95).

Diese Beobachtungen finden sich analog in der Literatur. Hier wird berichtet, dass Männer häufiger von einer Hyperkaliämie betroffen sind als Frauen. Das männliche Geschlecht gilt als

Risikofaktor eine Hyperkaliämie zu erleiden (2, 9, 96-99). Die Beobachtung, dass die Prävalenz der Hyperkaliämie mit dem Alter ansteigt, wird in der Literatur ebenfalls bestätigt (96, 98, 99). Dies beruht vor allem auf der steigenden Prävalenz der Grunderkrankungen, die mit einer Hyperkaliämie assoziiert sind sowie mit der damit einhergehenden Einnahme von Medikamenten, die eine Hyperkaliämie weiter begünstigen (11).

Bewertung von Unsicherheiten

Die zugrundeliegende Grundgesamtheit der Datenbank wurde anhand öffentlicher Statistiken auf die Vergleichbarkeit zur GKV untersucht. Hierzu wurden Kennzahlen zum Risikostrukturausgleich 2015 nachgebildet und anhand standardisierter Differenzen mit den publizierten Kennzahlen zum Risikostrukturausgleich abgeglichen (100). Hierbei wurden bei dem Vergleich der Morbiditätslast keine systematischen und insgesamt nur geringe Abweichungen, insbesondere bei seltenen Erkrankungen, zur GKV identifiziert, sodass keine systematischen Verzerrungen aufgrund der Datengrundlage zu erwarten sind.

Etwaiges Potenzial für Verzerrungen besteht naturgemäß aufgrund der Art der verwendeten Daten. So ist davon auszugehen, dass die in den Abrechnungsdaten dokumentierten Diagnosen unter Umständen nicht vollständig sind. Dies würde in einer Unterschätzung resultieren. Da die Wirkstoffe zur Behandlung der Hyperkaliämie ausschließlich in dieser Indikation zugelassen sind, fängt das gewählte Einschlusskriterium „Diagnose der Hyperkaliämie ODER Verordnung eines Wirkstoffs zur Behandlung der Hyperkaliämie“ jedoch einen Teil dieser Unterschätzung auf.

Die im Rahmen der Routinedatenanalyse ermittelte Anzahl dialysepflichtiger erwachsener PatientInnen mit Hyperkaliämie in Deutschland von 36.193 bewegt sich in einer vergleichbaren Größenordnung wie die anhand der vom G-BA veröffentlichten Jahresberichte und Publikationen errechnete Anzahl von 44.007.

Die anhand der Routinedatenanalyse ermittelte Anzahl der PatientInnen in der Korrekturphase stellt alle PatientInnen dar, die potentiell für eine Behandlung mit SZC in der Korrekturphase infrage kommen (272.303 PatientInnen).

Auch die im Rahmen der Routinedatenanalyse ermittelte Anzahl erwachsener PatientInnen mit Hyperkaliämie in der Erhaltungsphase von 77.698 ist im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten Größe der Population von PatientInnen für einen im Jahr 2018 bewerteten Wirkstoff zur Behandlung der Hyperkaliämie von 61.700 plausibel (101).

In der derzeitigen Versorgungsrealität wird bisher nur ein Teil dieser PatientInnen mit einem Kaliumbinder behandelt (siehe hierzu auch Abschnitt 3.3.6).

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

Es wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der von einer Hyperkaliämie betroffenen PatientInnen in den nächsten Jahren konstant bleibt, da hierzu keine Angaben in der Literatur vorliegen. Die 5-Jahres-Prognose wird anhand der Bevölkerungsvorausberechnung bis zum Jahr 2026 (siehe Tabelle 3-15) unter Annahme einer stabilen Prävalenz (siehe Tabelle 3-5, Tabelle 3-7, Tabelle 3-9, Tabelle 3-11 und Tabelle 3-11 für Frauen bzw. Tabelle 3-6, Tabelle 3-8, Tabelle 3-10 und Tabelle 3-12 für Männer) berechnet. Die Werte werden gerundet angegeben, weshalb die Summe aus Frauen und Männern („Gesamt“) von den Einzelergebnissen abweichen kann.

Tabelle 3-15: Bevölkerungsvorausberechnung erwachsener BewohnerInnen, 2021-2026 nach (102), Variante 1: Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig (G2L2W1)

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Frauen	35.542.000	35.539.000	35.521.000	35.488.000	35.447.000	35.405.000
Männer	34.165.000	34.177.000	34.182.000	34.170.000	34.154.000	34.123.000
Gesamt	69.707.000	69.716.000	69.703.000	69.658.000	69.601.000	69.528.000

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass der Anteil der deutschen Bevölkerung über 65 Jahre im Zeitverlauf steigt und der Anteil der jüngeren Bevölkerung gleichzeitig abnimmt, werden die beiden Altersklassen 18-64 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre getrennt voneinander dargestellt (siehe Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17). Zur Berechnung der Anzahl der GKV-PatientInnen an der Bevölkerungsvorausberechnung erwachsener EinwohnerInnen für die Jahre 2021-2026, wird von einem stabilen Anteil an erwachsenen GKV-PatientInnen von 87,69% ausgegangen (93).

Tabelle 3-16: Vorausberechnung der EinwohnerInnen und GKV-Versicherten von 18-64 Jahre, 2021-2026 nach (102), Variante 1: Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig (G2L2W1)

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Frauen	25.181.000	25.064.000	24.926.000	24.743.000	24.539.000	24.314.000
Männer	26.007.000	25.893.000	25.765.000	25.586.000	25.396.000	25.177.000
Gesamt	51.188.000	50.957.000	50.691.000	50.329.000	49.935.000	49.491.000
GKV-PatientInnen^a						
Frauen	22.081.992	21.979.391	21.858.375	21.697.897	21.519.003	21.321.693
Männer	22.806.337	22.706.367	22.594.120	22.437.149	22.270.532	22.078.485
Gesamt	44.888.330	44.685.759	44.452.495	44.135.046	43.789.535	43.400.178
a: Anzahl GKV-PatientInnen 18-64 Jahre anhand der Bevölkerungsvorausberechnung erwachsener EinwohnerInnen, 2021-2026 nach (102), Variante 1 und dem Anteil der erwachsenen GKV-PatientInnen von 87,69% (94) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung						

Tabelle 3-17: Vorausberechnung der EinwohnerInnen und GKV-Versicherten ab 65 Jahre, 2021-2026 nach (102), Variante 1: Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig (G2L2W1)

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Frauen	10.361.000	10.475.000	10.595.000	10.745.000	10.908.000	11.091.000
Männer	8.158.000	8.284.000	8.417.000	8.584.000	8.758.000	8.946.000
Gesamt	18.519.000	18.759.000	19.012.000	19.329.000	19.666.000	20.037.000
GKV-PatientInnen^a						
Frauen	9.085.879	9.185.849	9.291.081	9.422.621	9.565.560	9.726.039
Männer	7.154.001	7.264.494	7.381.126	7.527.573	7.680.159	7.845.022
Gesamt	16.239.880	16.450.343	16.672.207	16.950.194	17.245.719	17.571.061
a: Anzahl GKV-PatientInnen ab 65 Jahre anhand der Bevölkerungsvorausberechnung erwachsener EinwohnerInnen, 2021-2026 nach (102), Variante 1 und dem Anteil der erwachsenen GKV-PatientInnen von 87,69% (94)						
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung						

Tabelle 3-18: Fünf-Jahres-Prognose für die Hyperkaliämie bei deutschen GKV-PatientInnen 18-64 Jahre

		2021	2022	2023	2024	2025	2026
Basispopulation	Frauen	30.903	30.759	30.590	30.365	30.115	29.839
	Männer	53.465	53.231	52.968	52.600	52.209	51.759
	Gesamt	83.817	83.439	83.004	82.411	81.766	81.039
Dialysepopulation	Frauen	4.665	4.644	4.618	4.584	4.546	4.505
	Männer	9.156	9.116	9.071	9.008	8.941	8.864
	Gesamt	13.710	13.648	13.577	13.480	13.375	13.256
Population der Korrekturphase	Frauen	26.238	26.116	25.972	25.781	25.569	25.334
	Männer	44.309	44.115	43.897	43.592	43.268	42.895
	Gesamt	70.107	69.791	69.426	68.931	68.391	67.783
Population der Erhaltungsphase	Frauen	7.420	7.386	7.345	7.291	7.231	7.165
	Männer	12.840	12.784	12.721	12.632	12.538	12.430
	Gesamt	20.128	20.037	19.933	19.790	19.635	19.461
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung							

Tabelle 3-19: Fünf-Jahres-Prognose für die Hyperkaliämie bei deutschen GKV-PatientInnen ab 65 Jahre

		2021	2022	2023	2024	2025	2026
Basispopulation	Frauen	106.227	107.396	108.626	110.164	111.835	113.712
	Männer	122.938	124.837	126.841	129.358	131.980	134.813
	Gesamt	227.001	229.943	233.044	236.930	241.061	245.608
Dialysepopulation	Frauen	8.683	8.778	8.879	9.005	9.141	9.295
	Männer	14.403	14.626	14.861	15.155	15.463	15.795
	Gesamt	22.669	22.963	23.273	23.661	24.073	24.528
Population der Korrekturphase	Frauen	97.544	98.618	99.747	101.160	102.694	104.417
	Männer	108.535	110.211	111.981	114.202	116.517	119.018
	Gesamt	204.332	206.980	209.771	213.269	216.987	221.081
Population der Erhaltungsphase	Frauen	26.770	27.065	27.375	27.762	28.183	28.656
	Männer	32.009	32.503	33.025	33.680	34.363	35.100
	Gesamt	58.177	58.931	59.725	60.721	61.780	62.945
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-20: 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)
Dialysepflichtige erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	41.273-50.183	36.193-44.007
Erwachsene PatientInnen in der Korrekturphase	310.518	272.303
Erwachsene PatientInnen in der Erhaltungsphase	70.359-88.602	61.700-77.698
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Da aus methodischen Gründen im Rahmen der WIG2-Analyse eine Hochrechnung der Anzahl der PatientInnen alters- und geschlechtsstandardisiert nach KM6-Statistik durchgeführt wurde, wurden in Abschnitt 3.2.3 bereits die Zahlen von PatientInnen in der GKV dargestellt.

Bei PatientInnen in der Erhaltungsphase wurde als Untergrenze die vom G-BA festgelegte Anzahl der PatientInnen für den im Jahr 2018 bewerteten Wirkstoff Patiromer zur Behandlung der Hyperkaliämie von 61.700 angewendet (101).

In der Annahme, dass im Jahr 2018 anteilig 87,69% der EinwohnerInnen (72.802.098 Personen von insgesamt 83.019.213 Personen in Deutschland) in der GKV versichert waren (94, 103), wurden die Zahlen der PatientInnen in der GKV mit dem Faktor 1,14 (Kehrwert von 87,69%) multipliziert, um die absolute Anzahl der PatientInnen der Zielpopulation in der deutschen Bevölkerung zu berechnen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Anzahl der PatientInnen, 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
SZC	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen		
	Dialysepflichtige PatientInnen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	36.193-44.007
	PatientInnen in der Korrekturphase	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	272.303
	PatientInnen in der Erhaltungsphase	Kein Zusatznutzen belegt	61.700-77.698
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die in Modul 4 A abgeleiteten Zusatznutzen für SZC bestehen für die gesamte Zielpopulation. Die Anzahl der PatientInnen in der Zielpopulation je Therapiesituation ergibt sich aus den unter Abschnitt 3.2.3 erläuterten Berechnungen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde eine Handsuche nach relevanten Publikationen, Reviews, Übersichtsarbeiten und Leitlinien durchgeführt. Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen entnommen. Zur Ermittlung von Prävalenz und Inzidenz der Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen in Deutschland wurde eine Analyse basierend auf der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2 durchgeführt. Für die Therapiesituation der dialysepflichtigen PatientInnen wurden zusätzlich durch Handsuche identifizierte Publikationen und Jahresberichte des G-BA herangezogen.

Angaben zur Bevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichten Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

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. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2017;84(12):934-42.
2. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11.
3. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions

- from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2020;97(1):42-61.
4. Hoy SM. Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Review in Hyperkalaemia. *Drugs*. 2018;78(15):1605-13.
 5. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An Integrated View of Potassium Homeostasis. *N Engl J Med*. 2015;373(1):60-72.
 6. Amboss - Fachwissen für Mediziner. Stofftransport. 2020.
 7. Amboss - Fachwissen für Mediziner. Elektrolytstörungen Kalium (Hypo- und Hyperkaliämie). 2020.
 8. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *The American journal of managed care*. 2015;21(15 Suppl):s307-15.
 9. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2017;28(11):3155-65.
 10. Zieschang S. Hyperkaliämie im Praxisalltag. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2019.
 11. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DKG), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Patiromer (Hyperkaliämie). Projektnummer IQWiG A18-21, Vers. 1.0. 2018.
 12. Wang AY. Optimally managing hyperkalemia in patients with cardiorenal syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(Suppl 3):iii36-iii44.
 13. Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(14):1575-89.
 14. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(3):531-48.
 15. Raebel MA. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapeutics*. 2012;30(3):e156-66.
 16. Esposito P, Conti NE, Falqui V, Cipriani L, Picciotto D, Costigliolo F, et al. New Treatment Options for Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(8).
 17. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2017;18(1):41-7.
 18. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Garcia-Sanchez R, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated Potassium Levels in Patients With Congestive Heart Failure: Occurrence, Risk Factors, and Clinical Outcomes: A Danish Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11).
 19. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes-a Danish population-based cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2018;33(9):1610-20.

20. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2020;95(2):339-54.
21. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2010;31(6):541-50.
22. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney international Supplement*. 2005(99):S57-65.
23. Kumar R, Kanev L, Woods SD, Brenner M, Smith B. Managing hyperkalemia in high-risk patients in long-term care. *The American journal of managed care*. 2017;23(2 Suppl):S27-36.
24. Aguilar D. Heart Failure, Diabetes Mellitus, and Chronic Kidney Disease: A Clinical Conundrum. *Circulation Heart failure*. 2016;9(7).
25. National Kidney Foundation. Clinical Update on HYPERKALEMIA. 2014.
26. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF, Jr. Hyperkalemia. *American family physician*. 2006;73(2):283-90.
27. Sweeney G, Klip A. Regulation of the Na⁺/K⁺-ATPase by insulin: why and how? *Molecular and cellular biochemistry*. 1998;182(1-2):121-33.
28. Li T, Vijayan A. Insulin for the treatment of hyperkalemia: a double-edged sword? *Clinical kidney journal*. 2014;7(3):239-41.
29. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10(11):653-62.
30. Weiss JN, Qu Z, Shivkumar K. Electrophysiology of Hypokalemia and Hyperkalemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e004667.
31. Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, Calkins H, Chin A, Coats A, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace*. 2019.
32. The Renal Association. Clinical Practice Guidelines - Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. 2020.
33. Fliser D. Symptomatische Hyperkaliämie: Was notfallmäßig zu tun ist. *Dtsch Arztebl International*. 2003;100(24):1657-9.
34. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. *Texas Heart Institute journal*. 2006;33(1):40-7.
35. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int*. 2016;89(3):546-54.
36. Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Frank Peacock W. Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department. *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(Supplement_A):A12-A9.
37. AstraZeneca AB. Fachinformation Lokelma, Stand Januar 2021.
38. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, Katz R, Sarnak MJ, Deo R, et al. The Relation of Serum Potassium Concentration with Cardiovascular Events and Mortality in Community-Living Individuals. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2017;12(2):245-52.
39. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure,

- Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. American journal of nephrology. 2017;46(3):213-21.
40. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Cardiovascular drugs and therapy. 2018;32(2):197-212.
 41. 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. The American journal of cardiology. 2012;109(10):1510-3.
 42. Ferrey A, You AS, Kovesdy CP, Nakata T, Veliz M, Nguyen DV, et al. Dialysate Potassium and Mortality in a Prospective Hemodialysis Cohort. American journal of nephrology. 2018;47(6):415-23.
 43. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. European heart journal. 2018;39(17):1535-42.
 44. Palaka E, Grandy S, Darlington O, McEwan P, van Doornewaard A. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: A systematic literature review. International journal of clinical practice. 2020;74(1):e13421.
 45. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2016;11(1):90-100.
 46. Singer AJ, Thode HC, Jr., Peacock WF. A retrospective study of emergency department potassium disturbances: severity, treatment, and outcomes. Clin Exp Emerg Med. 2017;4(2):73-9.
 47. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, Eriksen MA, Møller Hansen S, Nielsen BJ, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. European heart journal. 2017;38(38):2890-6.
 48. Colombo MG, Kirchberger I, Amann U, Dinser L, Meisinger C. Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. European journal of preventive cardiology. 2018;25(6):576-95.
 49. Bansal S, Pergola PE. Current Management of Hyperkalemia in Patients on Dialysis. Kidney International Reports. 2020;5(6):779-89.
 50. Yusuf AA, Hu Y, Singh B, Menoyo JA, Wetmore JB. Serum Potassium Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. American journal of nephrology. 2016;44(3):179-86.
 51. Pun PH, Middleton JP. Dialysate Potassium, Dialysate Magnesium, and Hemodialysis Risk. J Am Soc Nephrol. 2017;28(12):3441-51.
 52. Xu H, Ashfaq A, Karaboyas A, Tentori F, Jadoul M, Locatelli F, et al. MP371PREVALENCE OF HYPERKALEMIA IN DOPPS: A REAL-WORLD, INTERNATIONAL COHORT OF HEMODIALYSIS PATIENTS. Nephrology Dialysis Transplantation. 2017;32(suppl_3):iii563-iii.
 53. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2007;2(5):999-1007.
 54. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, Usvyat LA, Weiner DE, Maddux FW, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). American

- journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2017;69(2):266-77.
55. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long Interdialytic Interval and Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(12):1099-107.
 56. Rhee CM. Serum Potassium and the Long Interdialytic Interval: Minding the Gap. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;70(1):4-7.
 57. Georgianos PI, Sarafidis PA, Sinha AD, Agarwal R. Adverse Effects of Conventional Thrice-Weekly Hemodialysis: Is It Time to Avoid 3-Day Interdialytic Intervals? *American journal of nephrology*. 2015;41(4-5):400-8.
 58. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884-930.
 59. Chaaban A, Abouchacra S, Gebran N, Abayechi F, Hussain Q, Al Nuaimi N, et al. Potassium binders in hemodialysis patients: a friend or foe? *Ren Fail*. 2013;35(2):185-8.
 60. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Fachinformation Veltassa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Stand Oktober 2020.
 61. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(9):1723-33.
 62. Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group (EMCREG). Hyperkalemia: Advancing Care In The Emergency Department and Intensive Care Unit. 2019.
 63. Long B, Warix JR, Koyfman A. Controversies in Management of Hyperkalemia. *The Journal of emergency medicine*. 2018;55(2):192-205.
 64. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Management of patients with acute hyperkalemia. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2010;182(15):1631-5.
 65. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Critical care medicine*. 2008;36(12):3246-51.
 66. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Fishbane S, Ash SR, Martins JG, et al. Sodium zirconium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalaemia: exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebo-controlled trials. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2020.
 67. Gelbe Liste. Schleifendiuretika - Nebenwirkungen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/schleifendiuretika#Nebenwirkungen>. [Zugriff am: 26.02.2021]
 68. TEVA GmbH. Fachinformation CPS Pulver. 2015.
 69. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Resonium® A. 2018.
 70. Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One*. 2014;9(12):e114686.
 71. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 2. 2018.

72. Levien TL, Baker DE. Sodium Zirconium Cyclosilicate. *Hosp Pharm.* 2019;54(1):12-9.
73. European Medicines Agency. Lokelma: EPAR - Public assessment report. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lokelma-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 14.07.2020]
74. Laureati P, Xu Y, Trevisan M, Schalin L, Mariani I, Bellocco R, et al. Initiation of sodium polystyrene sulphonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2020;35(9):1518-26.
75. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
76. 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. *European heart journal.* 2012;33(16):2088-97.
77. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Use and Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):650-8.
78. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *European journal of heart failure.* 2018;20(8):1217-26.
79. 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. *The American journal of managed care.* 2015;21(11 Suppl):S212-20.
80. Vijayakumar S, Butler J, Bakris GL. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia. *European heart journal supplements : journal of the European Society of Cardiology.* 2019;21(Suppl A):A20-a7.
81. Clegg DJ, Headley SA, Germain MJ. Impact of Dietary Potassium Restrictions in CKD on Clinical Outcomes: Benefits of a Plant-Based Diet. *Kidney medicine.* 2020;2(4):476-87.
82. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2019;14(6):798-809.
83. Bundesministerium der Justiz. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen nach den §§ 136 und 136a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse) vom 18. April 2006.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse | Beschlüsse. 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/45/beschluesse/>. [Zugriff am: 25.02.2021]
85. Gesundheitsberichtsersatzung des Bundes (GBE-Bund). Dialysepatienten. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, alle Dialyse-Versorgungsarten. 2020. [Zugriff am: 20.10.2020]

86. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Our Studies | Hemodialysis. 2021. Verfügbar unter: <https://www.dopps.org/OurStudies/HemodialysisDOPPS.aspx>. [Zugriff am: 26.02.2021]
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2014 zur Qualität in der Dialyse vom 16. Juli 2015.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2015 zur Qualität in der Dialyse vom 15. September 2016.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2016 zur Qualität in der Dialyse vom 20. Juli 2017.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2017 zur Qualität in der Dialyse vom 19. Juli 2018.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2018 zur Qualität in der Dialyse vom 19. September 2019.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse vom 20. November 2020.
93. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Patientenzahlen. 2021.
94. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis/tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2018.xlsx. [Zugriff am: 26.01.2021]
95. WIG2 GmbH. A Real-World, Observational, Retrospective Cohort Study in Patients with Hyperkalemia. 2021.
96. Betts KA, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, Wu EQ. The prevalence of hyperkalemia in the United States. Current medical research and opinion. 2018;34(6):971-8.
97. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA, et al. Antihypertensive Medications and the Prevalence of Hyperkalemia in a Large Health System. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2016;67(6):1181-8.
98. Tromp J, van der Meer P. Hyperkalaemia: aetiology, epidemiology, and clinical significance. European Heart Journal Supplements. 2019;21(Supplement_A):A6-A11.
99. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. International journal of cardiology. 2017;245:277-84.
100. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile zum Grundlagenbescheid IV/2015. 2015.
101. 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 – Patiromer. 2018. Verfügbar unter: <https://www.g->

[ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf](https://www.bfberg.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf).
[Zugriff am: 09.06.2020]

102. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Datenbankabfrage 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Variante 1: Geburten und Lebenserwartung moderat, Wanderungssaldo niedrig (G2L2W1). 2020.
103. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Datenbankabfrage 12411-0001: Bevölkerungsstand, Stichtag 31.12.2018.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-22: 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				
SZC	Dialysepflichtige PatientInnen	4× wöchentlich ^a	208	1
SZC	Korrekturphase	3× täglich für 1-3 Tage ^b	3-9	1-3
SZC	Erhaltungsphase	1× täglich, bzw. 1× jeden zweiten Tag	1. Jahr: 181-182 bzw. 362-364	1. Jahr: 181-182 bzw. 362-364
			Folgejahre: 183 bzw. 365	Folgejahre: 183 bzw. 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine für PatientInnen individuelle Therapie	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	Für PatientInnen individuell 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: Es wird angenommen, dass die PatientInnen in der Regel 2-4-mal pro Woche eine Dialyse erhalten. Bei der Kalkulation wird von durchschnittlich 3 Dialysen ausgegangen. Dementsprechend ergeben sich für SZC 4 Behandlungstage pro Woche, da SZC nur an dialysefreien Tagen gegeben werden darf (1).</p> <p>b: Die Korrekturphase wird bis zum Erreichen einer Normokaliämie durchgeführt. Sollte diese nach 72 Behandlungsstunden (=3 Tage) nicht erreicht worden sein, sollten andere Behandlungsansätze in Betracht gezogen werden.</p> <p>SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Behandlung mit SZC erfolgt in drei verschiedenen Therapiesituationen: Neben der Therapie dialysepflichtiger PatientInnen ist SZC auch zur Behandlung von PatientInnen in einer Korrektur- und einer Erhaltungsphase indiziert.

Dialysepflichtige PatientInnen sollten SZC nur an Tagen ohne Dialyse einnehmen. Als Initialdosis sollten 5 g einmal täglich eingenommen werden. Um eine Normokaliämie zu erreichen, kann die Dosis wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden; je nach gemessenem prädialytischem sK-Wert nach LIDI. Die Dosis kann gegebenenfalls in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich angepasst werden. Es wird empfohlen, das sK während der Dosisanpassung wöchentlich zu überwachen. Sobald eine Normokaliämie erreicht ist, sollte das Kalium regelmäßig gemessen werden (z. B. monatlich oder häufiger auf Grundlage der klinischen Beurteilung, einschließlich Änderungen der Kaliumaufnahme über die Nahrung oder Arzneimittel, die das sK beeinflussen) (2).

Zur Berechnung der Behandlungen bzw. der Behandlungstage, die pro Jahr für dialysepflichtige PatientInnen anfallen, wird angenommen, dass die PatientInnen in der Regel zwei- bis viermal pro Woche eine Dialyse erhalten. Bei der Kalkulation wird von durchschnittlich drei Dialysen ausgegangen (1). Damit ergeben sich vier Tage pro Woche, an denen SZC gegeben werden kann.

In der Korrekturphase sollen PatientInnen gemäß Fachinformation 10 g SZC dreimal täglich bis zum Erreichen einer Normokaliämie einnehmen. Sollte eine Normokaliämie nach 72 Behandlungsstunden (= drei Tage) nicht erreicht worden sein, sollten andere Behandlungsansätze in Betracht gezogen werden (2).

Nach Erreichen einer Normokaliämie sollten PatientInnen in der Erhaltungsphase die kleinste wirksame Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie erhalten. Es wird eine Anfangsdosis von 5 g einmal täglich empfohlen. Je nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf bis zu 10 g einmal täglich oder ein Abtitrieren auf 5 g jeden zweiten Tag möglich, um einen normalen Kaliumspiegel aufrechtzuerhalten. Es sollten nicht mehr als 10 g einmal täglich angewandt werden (2).

Für die Angabe der Behandlungen bzw. Behandlungstage pro Jahr in der Erhaltungsphase wird für die Untergrenze angenommen, dass sich die PatientInnen drei Tage in der Korrekturphase befinden, für die Obergrenze wird ein Zeitraum von einem Tag in der Korrekturphase zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für die verschiedenen Therapiesituationen jeweils eine für PatientInnen individuelle Therapie, dementsprechend wird im Folgenden die zVT der verschiedenen Therapiesituationen für erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie zusammengefasst.

Die Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer sind ebenfalls für die PatientInnen individuell und können nicht standardisiert angegeben werden. Auch der G-BA gibt in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Patiomer die Kosten für diese zweckmäßige Vergleichstherapie als „patientenindividuell unterschiedlich“ an (3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-22). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: 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			
SZC	Dialysepflichtige PatientInnen	4× wöchentlich ^a	208
SZC	Korrekturphase	3× täglich für 1-3 Tage ^b	1-3
SZC	Erhaltungsphase	1× jeden zweiten Tag bis 1× täglich	1. Jahr: 181-182 bzw. 362-364
			Folgejahre: 183 bzw. 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eine für PatientInnen individuelle Therapie	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	Für PatientInnen individuell unterschiedlich	
<p>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.</p> <p>a: Es wird angenommen, dass die PatientInnen in der Regel 2-4-mal pro Woche eine Dialyse erhalten. Bei der Kalkulation wird von durchschnittlich 3 Dialysen ausgegangen. Dementsprechend ergeben sich für SZC 4 Behandlungstage pro Woche, da SZC nur an dialysefreien Tagen gegeben werden darf (1).</p> <p>b: Die Korrekturphase wird bis zum Erreichen einer Normokaliämie durchgeführt. Sollte diese nach 72 Behandlungsstunden (=3 Tage) nicht erreicht werden, sollten andere Behandlungsansätze in Betracht gezogen werden.</p> <p>SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
SZC	Dialysepflichtige PatientInnen	208 ^a	5 g-15 g	1.040 g-3.120 g
SZC	Korrekturphase	1-3 ^b	10 g	30 g-90 g
SZC	Erhaltungsphase	1. Jahr^c: 181-182 bzw. 362-364	5 g-10 g	1. Jahr: 905 g-910 g bzw. 3.620 g-3.640 g Min und Max: 905 g-3.640 g
		Folgejahre^c: 183 bzw. 365		Folgejahre: 915 g bzw. 3.650 g Min und Max: 915 g-3.650 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine für PatientInnen individuelle Therapie	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	Für PatientInnen individuell unterschiedlich		
<p>a: Es wird angenommen, dass die PatientInnen in der Regel 2-4-mal pro Woche eine Dialyse erhalten. Bei der Kalkulation wird von durchschnittlich 3 Dialysen ausgegangen. Dementsprechend ergeben sich für SZC 4 Behandlungstage pro Woche, da SZC nur an dialysefreien Tagen gegeben werden darf (1). Bei 52 Wochen pro Jahr ergeben sich damit 208 Behandlungstage pro Jahr.</p> <p>b: Die Korrekturphase wird bis zum Erreichen einer Normokaliämie durchgeführt. Sollte diese nach 72 Behandlungsstunden (=3 Tage) nicht erreicht werden, sollten andere Behandlungsansätze in Betracht gezogen werden.</p> <p>c: Es wird angenommen, dass die PatientInnen nach erfolgter Korrektur die kleinste wirksame Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie erhalten: Anfangsdosis von 5 g einmal täglich (entspricht 362-364 Beuteln 5 g SZC im 1. Jahr und 365 Beuteln im Folgejahr). Je nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf bis zu 10 g einmal täglich (entspricht 362-364 Beuteln 10 g SZC im 1. Jahr und 365 Beuteln 10 g SZC im Folgejahr, bzw. 724-728 Beuteln 5 g SZC im 1. Jahr und 730 Beuteln 5 g SZC im Folgejahr) oder ein Abtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag (entspricht 181-182 Beuteln 5 g SZC im 1. Jahr und 183 Beuteln im Folgejahr) möglich. Es wird davon ausgegangen, dass die Beutel einer Packung, die in der Korrekturphase nicht aufgebraucht werden, innerhalb der anschließenden Erhaltungsphase verbraucht werden.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Dialysepflichtige PatientInnen

Dialysepflichtige PatientInnen sollten SZC nur an Tagen ohne Dialyse einnehmen. Als Initialdosis sollten 5 g einmal täglich eingenommen werden. Um eine Normokaliämie zu erreichen, kann die Dosis wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden, je nach gemessenem prädialytischem sK-Wert nach LIDI. Die Dosis kann gegebenenfalls in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich angepasst werden (2).

Zur Berechnung der Behandlungen bzw. der Behandlungstage, die pro Jahr für dialysepflichtige PatientInnen anfallen, wird angenommen, dass sich die PatientInnen durchschnittlich dreimal wöchentlich einer Dialyse unterziehen (1). Damit ergeben sich vier Tage pro Woche und 208 Behandlungstage pro PatientIn pro Jahr, an denen SZC verabreicht werden kann. Bei einem Verbrauch von 5 g-15 g pro Gabe ergibt sich damit ein Jahresverbrauch von 1.040 g-3.120 g. Da SZC in verschiedenen Wirkstärken (5 g und 10 g) verfügbar ist, kann der tägliche individuelle Verbrauch der PatientInnen von 5 g-15 g über verschiedene Beutelkombinationen erreicht werden. Der Bedarf kann dabei durch die alleinige Gabe der 5 g Wirkstärke (1-3 Beutel pro Tag) oder durch die Verwendung der größtmöglichen Packungsgröße gedeckt werden (bei Auftitration auf 10 g: 1×10 g täglich, bei Auftitration auf 15 g: 1×10 g plus 1×5 g täglich) (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Verbrauch von Beuteln – dialysepflichtige PatientInnen

Von PatientInnen benötigte Tagesdosis	Verbrauch von Beuteln je Tagesdosis	Verbrauch von Beuteln pro Jahr	Verbrauch von SZC in g pro Jahr
5 g	1×5 g	208×5 g	1.040 g
10 g	1×10 g	208×10 g	2.080 g
	2×5 g	416×5 g	2.080 g
15 g	1×10 g+1×5 g	208×10 g+208×5 g	3.120 g
	3×5 g	624×5 g	3.120 g
SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat			

PatientInnen in der Korrekturphase

PatientInnen mit Hyperkaliämie in der Korrekturphase erhalten 10 g SZC dreimal täglich. Dies wird bis zum Erreichen einer Normokaliämie durchgeführt, jedoch maximal für 72 Behandlungsstunden (= drei Tage) (2). Für die Untergrenze wird angenommen, dass die PatientInnen einen Tag zum Erreichen einer Normokaliämie benötigen; für die Obergrenze wird angenommen, dass die PatientInnen drei Tage zum Erreichen einer Normokaliämie benötigen. Dies entspricht für die Untergrenze 3×10 g oder 6×5 g, d. h. in Summe 30 g SZC, bzw. für die Obergrenze 3×3×10 g oder 3×6×5 g, d. h. in Summe 90 g SZC (siehe Tabelle 3-26, Abbildung 10).

Tabelle 3-26: Verbrauch von Beuteln – Korrekturphase

Von PatientInnen benötigte Tagesdosis	Verbrauch von Beuteln je Tagesdosis	Verbrauch von Beuteln pro Korrekturphase	Verbrauch von SZC in g pro Korrekturphase
3×10 g	3×10 g 3×(2×5 g)	<i>1 Tag:</i> 3×10 g 6×5 g <i>2 Tage:</i> 6×10 g 12×5 g <i>3 Tage:</i> 9×10 g 18×5 g	<i>1 Tag:</i> 30 g <i>2 Tage:</i> 60 g 60 g <i>3 Tage:</i> 90 g 90 g
SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat			

PatientInnen in der Erhaltungsphase

PatientInnen in der Erhaltungsphase wird die kleinste wirksame Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie gegeben. Es wird eine Anfangsdosis von 5 g einmal täglich gegeben (entspricht 362-364 Beuteln 5 g SZC im 1. Jahr und 365 Beuteln in den Folgejahren). Je nach Bedarf ist eine Auftitration auf bis zu 10 g SZC einmal täglich (entspricht 362-364 Beuteln von 10 g SZC im 1. Jahr und 365 Beuteln in den Folgejahren, bzw. 724-728 Beuteln von 5 g SZC im 1. Jahr und 730 Beuteln in den Folgejahren) oder ein Herabtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag (entspricht 181-182 Beuteln 5 g SZC im 1. Jahr und 183 Beuteln in den Folgejahren) möglich (2). Es wird von einer Weiterverwendung der verbleibenden Beutel aus der Korrekturphase innerhalb der Erhaltungsphase ausgegangen (siehe Tabelle 3-27, Abbildung 10).

Tabelle 3-27: Verbrauch von Beuteln – Erhaltungsphase

Von PatientInnen benötigte Tagesdosis	Verbrauch von Beuteln je Tagesdosis	Verbrauch von Beuteln pro Jahr	Verbrauch von SZC in g pro Jahr
5 g jeden zweiten Tag	0,5×5 g	<i>1. Jahr:</i> 181-182×5 g <i>Folgejahre:</i> 183×5 g	<i>1. Jahr:</i> 905-910 g <i>Folgejahre:</i> 915 g
5 g	1×5 g	<i>1. Jahr:</i> 362-364×5 g <i>Folgejahre:</i> 365×5 g	<i>1. Jahr:</i> 1.810-1.820 g <i>Folgejahre:</i> 1.825 g

Von PatientInnen benötigte Tagesdosis	Verbrauch von Beuteln je Tagesdosis	Verbrauch von Beuteln pro Jahr	Verbrauch von SZC in g pro Jahr
10 g	1×10 g 2×5 g	<i>1. Jahr:</i> 362-364×10 g 724-728×5 g <i>Folgejahre:</i> 365×10 g 730×5 g	<i>1. Jahr:</i> 3.620-3.640 g 3.620-3.640 g <i>Folgejahre:</i> 3.650 g 3.650 g
SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat			

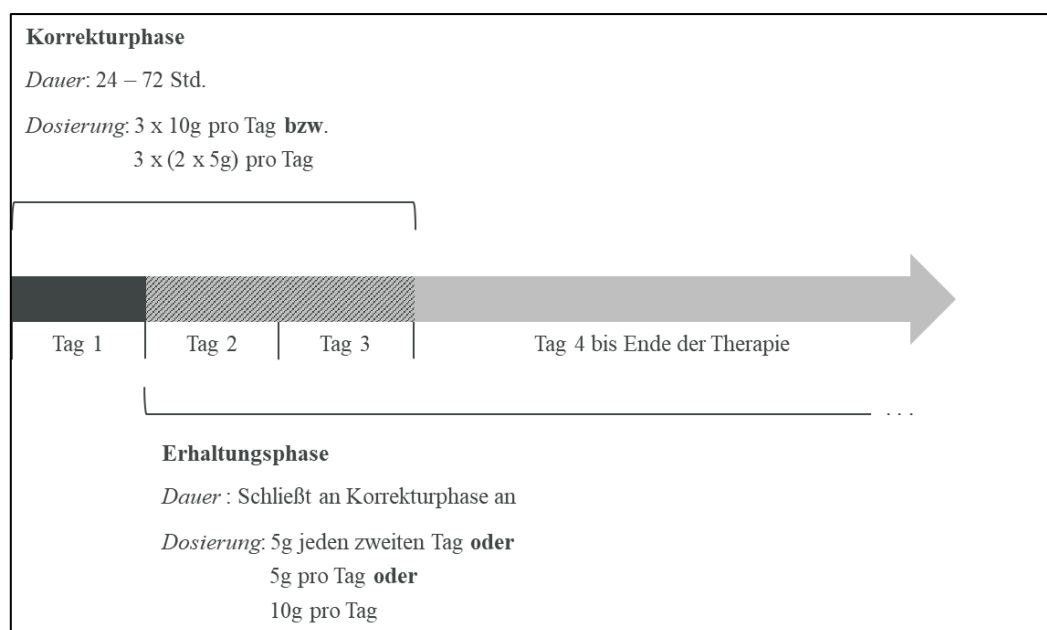


Abbildung 10: Behandlungsschemata für Nicht-DialysepatientInnen (Korrektur- und Erhaltungsphase)

Als Untergrenze für den Verbrauch von SZC bei nicht-dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie ergibt sich aus einer eintägigen Korrekturphase (30 g) und einer sich anschließenden Erhaltungsphase, in der SZC 5 g einmal täglich alle zwei Tage gegeben wird (910 g), ein Verbrauch von 940 g SZC.

Als Obergrenze für den Verbrauch von SZC bei nicht-dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie ergibt sich aus einer dreitägigen Korrekturphase (90 g) und einer sich anschließenden Erhaltungsphase, in der SZC 10 g einmal täglich gegeben wird (3.620 g), ein Verbrauch von 3.710 g SZC.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für die verschiedenen Therapiesituationen jeweils eine für PatientInnen individuelle Therapie. Die Angaben zum Verbrauch sind ebenfalls für

PatientInnen individuell und können nicht standardisiert angegeben werden. Auch der G-BA gibt in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Patiromer die Kosten für diese zweckmäßige Vergleichstherapie als „patientenindividuell unterschiedlich“ an (3).

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

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-28: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
	Lokelma® 5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Packung mit 30 Beuteln: 390,33 €	367,56 €
	Lokelma® 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Packung mit 30 Beuteln: 390,33 €	367,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Eine für PatientInnen individuelle Therapie	Für PatientInnen individuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten pro Packung von SZC und die jeweiligen Abschläge entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01. April 2021. Berücksichtigte gesetzliche Rabatte sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

SZC

SZC steht in einer Packungsgröße mit 30 Beuteln in den Wirkstärken 5 g und 10 g zur Verfügung. Die verschiedenen Therapiesituationen erfordern jeweils eine unterschiedlich lange Behandlungsdauer: Während bei dialysepflichtigen PatientInnen und bei PatientInnen in der Erhaltungsphase von einer dauerhaften Therapie ausgegangen wird, befinden sich PatientInnen nur kurzfristig in der Korrekturphase und sollen gemäß Fachinformation im Anschluss in die Erhaltungsphase zur Vorbeugung des Wiederauftretens einer Hyperkaliämie übergehen. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wird von einer Fortführung der Therapie mit SZC in der Erhaltungsphase ausgegangen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
SZC	Dialysepflichtige PatientInnen	Nicht zutreffend		
SZC	Korrekturphase	Nicht zutreffend		
SZC	Erhaltungsphase	Nicht zutreffend		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine für PatientInnen individuelle Therapie	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	Für PatientInnen individuell unterschiedlich		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In der Fachinformation sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung einer Hyperkaliämie hinausgehen (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-29 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 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-29 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-30 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
SZC	Dialysepflichtige PatientInnen	Nicht zutreffend	
SZC	Korrekturphase	Nicht zutreffend	
SZC	Erhaltungsphase	Nicht zutreffend	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eine für PatientInnen individuelle Therapie	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	Für PatientInnen individuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
SZC	Dialysepflichtige PatientInnen	Min und Max ^a : 2.572,92 €- 7.718,76 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Min und Max ^a : 2.572,92 €- 5.145,84 €
SZC	Nicht-Dialysepflichtige PatientInnen (Korrektur-/Erhaltungsphase)	Min und Max ^b : 2.572,92 €- 4.778,28 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Min und Max ^b : 2.572,92 €- 4.778,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine für PatientInnen individuelle Therapie	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	Für PatientInnen individuell unterschiedlich			
<p>a: Es wird angenommen, dass die PatientInnen in der Regel 2-4-mal pro Woche eine Dialyse erhalten. Bei der Kalkulation wird von durchschnittlich 3 Dialysen ausgegangen. Dementsprechend ergeben sich für SZC 4 Behandlungstage pro Woche, da SZC nur an dialysefreien Tagen gegeben werden darf (1). Bei 52 Wochen pro Jahr ergeben sich damit 208 Behandlungstage pro Jahr.</p> <p>b: Korrekturphase: Verordnung von 3×10 g SZC täglich bis zum Erreichen einer Normokaliämie – mindestens 24 Stunden bis maximal 72 Stunden (mindestens 6×5 g, bzw. 3×10 g SZC bis maximal 18×5 g, bzw. 9×10 g SZC). Erhaltungsphase: kleinste wirksame SZC-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie. Wird eine Normokaliämie in der Korrekturphase erreicht, so folgt eine anschließende Erhaltung mit mindestens 1×5 g SZC jeden zweiten Tag (181-182 Behandlungstage) oder 5 g, bzw. 10 g einmal täglich an 362 bis 364 Behandlungstagen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>					

Erläuterung der Berechnung

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro PatientIn ist in Tabelle 3-32 dargestellt. Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe Tabelle 3-28) und dem veranschlagten Jahresverbrauch der entsprechenden Therapiesituation (siehe Tabelle 3-24). In der Berechnung werden die wirtschaftlichsten Kombinationsmöglichkeiten zugrunde gelegt. Es werden jeweils Spannen für den minimalen bzw. maximalen Jahresverbrauch berücksichtigt. Dementsprechend werden für die entstehenden Kosten ebenfalls Spannen angegeben, die den unterschiedlichen Dosierungsschemata entsprechen (u. a. Erhaltungsphase mit entweder 5 g SZC jeden zweiten Tag oder bei Bedarf Auftitration auf 5 g oder 10 g einmal täglich) (4).

Für dialysepflichtige PatientInnen wird angenommen, dass die PatientInnen in der Regel zwei- bis viermal pro Woche eine Dialyse erhalten. Bei der Kalkulation wird von durchschnittlich drei Dialysen ausgegangen. Dementsprechend ergeben sich für SZC 4 Behandlungstage pro Woche, da SZC nur an dialysefreien Tagen gegeben werden darf (2). Bei 52 Wochen pro Jahr ergeben sich damit 208 Behandlungstage pro Jahr. Da SZC in verschiedenen Wirkstärken (5 g und 10 g) verfügbar ist, kann der tägliche individuelle Verbrauch der PatientInnen von 5 g-15 g über verschiedene Beutelkombinationen erreicht werden. Der Bedarf kann dabei durch die alleinige Gabe der 5 g Wirkstärke (1-3 Beutel pro Tag) oder durch die Verwendung der größtmöglichen Packungsgröße gedeckt werden (bei Auftitration auf 10 g: 1×10 g täglich, bei Auftitration auf 15 g 1×10 g plus 1×5 g täglich). Bei einer Anwendung mit 5 g oder 10 g an dialysefreien Tagen werden maximal 7 Packungen der 5 g- bzw. 10 g-Wirkstärke SZC pro Jahr benötigt. Bei einer Anwendung mit 15 g an dialysefreien Tagen werden maximal 14 Packungen SZC (je 7 Packungen der 5 g- bzw. 10 g-Wirkstärke) pro Jahr benötigt.

Innerhalb der Korrekturphase wird von einer Verordnung von 3×10 g SZC täglich bis zum Erreichen einer Normokaliämie – mindestens 24 Stunden bis maximal 72 Stunden (mindestens 6×5 g, bzw. 3×10 g SZC [24 Stunden] bis maximal 18×5 g, bzw. 9×10 g SZC [72 Stunden]) ausgegangen. In der Erhaltungsphase sollte die kleinste wirksame SZC-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie verabreicht werden. Wird eine Normokaliämie in der Korrekturphase erreicht, so folgt eine anschließende Erhaltungsphase mit mindestens 1×5 g SZC jeden zweiten Tag (181 bis 182 Behandlungstage) oder 5 g bzw. 10 g einmal täglich an 362 bis 364 Behandlungstagen. Bei einer Anwendung in der Erhaltungsphase mit 5 g jeden zweiten Tag werden bei vorheriger Korrektur mit 6×5 g SZC (24 Stunden), bzw. 18×5 g SZC (72 Stunden) maximal 7 Packungen der 5 g-Wirkstärke SZC pro Jahr benötigt. Bei einer Anwendung in der Erhaltungsphase mit 5 g oder 10 g täglich werden bei vorheriger Korrektur mit 6×5 g oder 3×10 g SZC (24 Stunden), bzw. 18×5 g oder 9×10 g SZC (72 Stunden) maximal 13 Packungen SZC pro Jahr benötigt.

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.

Etablierung in der Versorgungsrealität

Für die Therapiesituationen der dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie steht mit SZC erstmalig eine langfristig einsetzbare Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Dementsprechend liegen keine vergleichbaren Daten bezüglich der Versorgungsanteile und deren Entwicklung nach der Markteinführung aus der Vergangenheit vor. Zu erwartende Versorgungsanteile und die zugehörige Entwicklung können folglich nur schwer abgeschätzt werden.

Für die Therapiesituation der nicht-dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie (Korrektur- und Erhaltungsphase) stellt die Therapie mit SZC eine neue Therapieoption dar. Damit steht SZC – wenngleich es, wie in Modul 4 A und Abschnitt 3.2.2 dargelegt, Vorteile gegenüber dem derzeitigen Therapiestandard zeigt und einen ungedeckten medizinischen Bedarf deckt – in einer gewissen Wettbewerbssituation zu den Therapieoptionen des bisherigen Therapiestandards. Diese Konkurrenzsituation wird voraussichtlich einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben, der zum jetzigen Zeitpunkt nur schwer abgeschätzt werden kann. Es ist davon auszugehen, dass nicht alle PatientInnen der hier im Dossier dargestellten Zielpopulation von SZC (Dialyse: 36.193-44.007 PatientInnen; Korrekturphase: 272.303 PatientInnen, Erhaltungsphase: 61.700-77.698 PatientInnen) auch tatsächlich mit einem Kaliumbinder behandelt werden. Im Rahmen der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Routinedatenanalyse zeigten sich für eine Kohorte mit alternativem Einschlusskriterium 4, „Verordnung eines Wirkstoffs zur Behandlung der Hyperkaliämie (ATC Codes V03AE01 (Polystyrolsulfonat) oder V03AE09 (Patiromercalcium) im Jahr 2018“ folgende Populationsgrößen für die einzelnen Therapiesituationen, die die aktuelle Versorgungsrealität der Therapie mit Kaliumbindern abbilden:

Tabelle 3-33: Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation, die derzeit mit einem Kaliumbinder behandelt werden

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)
Dialysepflichtige erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	14.672	12.866
Erwachsene PatientInnen in der Korrekturphase	26.152	22.934
Erwachsene PatientInnen in der Erhaltungsphase	17.147	15.037
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Kontraindikationen

In der Fachinformation von SZC ist lediglich eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff als Gegenanzeige aufgeführt. Eine Anwendung von SZC während der Schwangerschaft sollte vermieden werden. Wie viele PatientInnen von diesen Einschränkungen betroffen sind, kann nicht abgeschätzt werden.

Präferenzen von PatientInnen

Zu den Präferenzen von PatientInnen liegen derzeit keine Daten vor, daher kann deren Einfluss auf die Versorgungsanteile nicht abgeschätzt werden.

Ambulant/stationär

Die Therapie von dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie oder PatientInnen in der Korrekturphase könnte zumindest teilweise im stationären Setting initiiert werden. Ein genauer Anteil ist nicht abschätzbar.

Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente

Die in der Behandlung der Hyperkaliämie eingesetzten Arzneimittel sind vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen, welche sowohl auf nationaler als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert sind.

Frühe Nutzenbewertung/AM-RL/Praxissoftware

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, u. a. auch zu in der Behandlung der Hyperkaliämie eingesetzten Arzneimitteln, gehen in Anlage XII der AM-RL ein und sollen damit bei der Therapieauswahl durch den Arzt berücksichtigt werden. Mit Inkrafttreten des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes werden diese Informationen seit dem 01. Oktober 2020 in der Praxisverwaltungssoftware des Arztes abgebildet, sodass der Arzt sie unmittelbar im Zuge der Ableitung seiner Therapieentscheidung heranziehen kann.

Arzneimittelvereinbarungen

Die auf regionaler Ebene getroffenen Arzneimittelvereinbarungen (bzw. Ziel-/Wirkstoffvereinbarungen) werden – losgelöst von G-BA Beschlüssen auf nationaler Ebene – zwischen Kassenärztlicher Vereinigung und Landesverbänden der Krankenkassen verhandelt. Die Ausgestaltung der hierin enthaltenen Steuerungsinstrumente (z. B. Quoten) muss dabei nicht bundeseinheitlich ausgerichtet sein und kann sich regional stark unterscheiden. So sind beispielsweise in 2021 die Voraussetzungen für die Verordnung von in der Behandlung der Hyperkaliämie eingesetzten Arzneimittel in Bayern (5) entgegengesetzt zu denen in Hessen (6). Diese Entwicklung hat sich insbesondere durch die sogenannte „Regionalisierung von Wirtschaftlichkeitsprüfungen“ in Folge des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes, welches zum 01. Januar 2017 umgesetzt wurde, intensiviert.

Selektivverträge

Hinzu kommen selektivvertragliche Vereinbarungen, z. B. Hausarztverträge, welche u. a. durch farbliche Kennzeichnung von Arzneimitteln in der Praxisverwaltungssoftware die Erfüllung

von Rabattverträgen spezifischer Krankenkassen begünstigen sollen, ungeachtet der Beschlüsse des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.

Die Effekte dieser vielfältigen Steuerungsinstrumente beeinflussen die Verordnungsanteile der in der Behandlung der Hyperkaliämie eingesetzten Arzneimittel in nicht unerheblichem Maße. Aufgrund der hohen Komplexität des Regulierungsgeflechts kann keine quantitative Aussage über die tatsächlichen Auswirkungen der Steuerungsinstrumente in der Behandlungsrealität getroffen werden. Aus qualitativer Perspektive ist jedoch ersichtlich, dass die vielfältigen Steuerungsinstrumente die Auswahl potenzieller Therapieoptionen für die einzelnen PatientInnen einschränken. Demzufolge wird auch die maximale PatientInnenpopulation für SZC in der Verordnungsrealität durch den Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente deutlich verkleinert.

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.

Da keine Daten bezüglich zu erwartender Versorgungsanteile vorliegen, erfolgen an dieser Stelle keine weiteren Angaben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für SZC und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieses Arzneimittels wurden der

Fachinformation von SZC entnommen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand 1. April 2021) berechnet. Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation sowie auf den Ergebnissen einer retrospektiven Analyse von Routinedaten der deutschen GKV beim WIG2 und Veröffentlichungen der Kassenärztlichen Vereinigungen.

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. German Practice Monitor. Prescribed Dialysis sessions per week. 2016. Verfügbar unter: <https://www.dopps.org/DPM/Germany/>. [Zugriff am: 16.02.2021]
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Lokelma, Stand Januar 2021.
3. 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 – Patiromer. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf. [Zugriff am: 09.06.2020]
4. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Therapiekosten. 2021.
5. Kassenärztlichen Vereinigung Bayern. Wirkstoffvereinbarung vom 01.01.2020.
6. Kassenärztliche Vereinigung Hessen. Arzneimittel-Vereinbarung nach § 84 SGB V für das Jahr 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Laut Fachinformation ist Lokelma[®] indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten (1).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Erwachsene einschließlich älterer Patienten

Korrekturphase

Die empfohlene Anfangsdosis von Lokelma beträgt 10 g, dreimal täglich oral als Suspension in Wasser eingenommen. Wenn eine Normokaliämie erreicht ist, sollte das Erhaltungsregime eingehalten werden (siehe unten).

Üblicherweise wird eine Normokaliämie binnen 24 bis 48 Stunden erreicht. Falls Patienten nach 48 Behandlungsstunden noch immer hyperkaliämisch sind, kann dasselbe Regime für weitere 24 Stunden fortgeführt werden. Falls eine Normokaliämie nach 72 Behandlungsstunden nicht erreicht wurde, sollten andere Behandlungsansätze in Betracht gezogen werden.

Erhaltungsphase

Nach Erreichen einer Normokaliämie sollte die kleinste wirksame Lokelma-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie etabliert werden. Es wird eine Anfangsdosis von 5 g einmal täglich empfohlen. Je nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf bis zu 10 g einmal täglich oder ein Abtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag möglich, um einen normalen Kaliumspiegel aufrechtzuerhalten. Es sollten nicht mehr als 10 g einmal täglich für eine Erhaltungstherapie angewendet werden.

Die sK-Spiegel sollten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, darunter anderweitige medikamentöse Behandlung, Progression einer chronischen Nierenerkrankung und ernährungsbedingter Kaliumaufnahme.

Sollte eine schwere Hypokaliämie auftreten, sollte Lokelma abgesetzt und der Patient erneut untersucht werden.

Dialysepflichtige Patienten

Bei dialysepflichtigen Patienten sollte Lokelma nur an Tagen ohne Dialyse gegeben werden. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 g einmal täglich. Um eine Normokaliämie (4,0-5,0 mmol/L) zu erreichen, kann die Dosis wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden, basierend auf dem prädialytischen Serumkaliumwert gemessen nach dem langen interdialytischen Intervall. Die Dosis kann gegebenenfalls in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich angepasst werden. Es wird empfohlen, das Serumkalium während der Dosisanpassung wöchentlich zu überwachen; sobald eine Normokaliämie erreicht ist, sollte das Kalium regelmäßig gemessen werden (z. B. monatlich oder häufiger auf Grundlage der klinischen Beurteilung, einschließlich Änderungen der Kaliumaufnahme über die Nahrung oder Arzneimittel, die das Serumkalium beeinflussen).

Ausgelassene Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis versäumt hat, sollte er seine nächste übliche Dosis zur geplanten Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lokelma bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Suspension kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für die Anleitung zur Zubereitung der Suspension, siehe Abschnitt 6.6 [der Fachinformation].

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

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

Serumkaliumspiegel

Der Kaliumspiegel im Serum sollte, wenn klinisch indiziert, überwacht werden. Unter anderem nach der Umstellung von Arzneimitteln, die Auswirkungen auf die Kaliumkonzentration im

Serum haben (z. B. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) oder Diuretika), und nach Titration der Lokelma-Dosis.

Hypokaliämie

Hypokaliämie kann auftreten (siehe Abschnitt 4.8 [der Fachinformation]). Zur Vorbeugung einer mäßigen bis schweren Hypokaliämie kann in solchen Fällen eine Dosistitration erforderlich sein, wie sie im Abschnitt zur Dosierung für die Erhaltungstherapie beschrieben wird. Bei Patienten mit schwerer Hypokaliämie sollte Lokelma abgesetzt und der Patient erneut untersucht werden.

QT-Verlängerung

Während der Normalisierungsphase der Hyperkaliämie-Behandlung kann eine Verlängerung des QT-Intervalls als physiologische Folge der Senkung der Kaliumkonzentration im Serum beobachtet werden.

Risiko von Wechselwirkungen im Rahmen von Röntgenuntersuchungen

Natriumzirconiumcyclosilicat kann zu Röntgenopazität führen. Falls bei einem Patienten eine abdominale Röntgenuntersuchung durchgeführt wird, sollte dies vom Radiologen beachtet werden.

Intestinale Perforation

Derzeit ist ein Risiko für eine intestinale Perforation bei Anwendung von Lokelma nicht bekannt. Bisher wurden keine Fälle von intestinaler Perforation unter Lokelma gemeldet. Da intestinale Perforation unter Polymeren, die im Verdauungstrakt wirken, gemeldet wurde, sollten Anzeichen und Symptome, die mit einer intestinalen Perforation in Zusammenhang stehen, besondere Aufmerksamkeit erhalten.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält etwa 400 mg Natrium pro 5 g-Dosis, entsprechend 20% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

Lokelma ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Limitierung der klinischen Daten

Schwere Hyperkaliämie

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

Langzeitanwendung

Klinische Studien mit Lokelma schlossen keine Expositionen ein, die länger als ein Jahr andauerten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Natriumzirconiumcyclosilicat

Da Natriumzirconiumcyclosilicat vom Körper weder resorbiert noch metabolisiert wird, sind keine Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die pharmakologische Wirkung von Natriumzirconiumcyclosilicat zu erwarten.

Wirkungen von Natriumzirconiumcyclosilicat auf andere Arzneimittel

Da Natriumzirconiumcyclosilicat vom Körper weder resorbiert noch metabolisiert wird und es keine anderen Arzneimittel bedeutend bindet, hat es begrenzte Auswirkungen auf andere Arzneimittel.

Durch eine Resorption von Wasserstoffionen kann es unter Natriumzirconiumcyclosilicat zu einer vorübergehenden Erhöhung des pH-Werts im Magen kommen. Dies kann zu einer Veränderung der Löslichkeit und Absorptionskinetik gleichzeitig angewandeter Arzneimittel mit pH-Wert-abhängiger Bioverfügbarkeit führen. In einer Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden führte eine gleichzeitige Gabe von Natriumzirconiumcyclosilicat und Amlodipin, Clopidogrel, Atorvastatin, Furosemid, Glipizid, Warfarin, Losartan oder Levothyroxin nicht zu klinisch bedeutsamen Arzneimittel-Wechselwirkungen. Wie auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Dabigatran und anderen die Magensäure beeinflussenden Arzneimitteln waren die C_{max} - und Area Under the Curve (AUC)-Werte von Dabigatran ca. 40% niedriger bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumzirconiumcyclosilicat. Es sind weder Dosisanpassungen noch getrennte Dosierungszeiten für eines dieser Arzneimittel notwendig. Natriumzirconiumcyclosilicat sollte jedoch mindestens zwei Stunden vor oder zwei Stunden nach der oralen Einnahme von Arzneimitteln angewendet werden, deren Bioverfügbarkeit klinisch bedeutsam vom gastrischen pH-Wert abhängt.

Beispiele von Arzneimitteln, die 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Natriumzirconiumcyclosilicat angewendet werden sollten, um eine mögliche Arzneimittelwechselwirkung aufgrund einer pH-Wert-Erhöhung im Magen zu verhindern, sind Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol und Posaconazol), Arzneimittel gegen HIV (Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir und Rilpivirin) sowie Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Dasatinib und Nilotinib).

Natriumzirconiumcyclosilicat kann gleichzeitig, ohne zeitlichen Abstand zwischen den Dosierungen, mit oral einzunehmenden Arzneimitteln, die keine pH-Wert-abhängige Bioverfügbarkeit aufweisen, angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Natriumzirconiumcyclosilicat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkt oder indirekt schädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 [der

Fachinformation])). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Natriumzirconiumcyclosilicat während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

In einer postnatalen Studie an Ratten hatte eine mütterliche Exposition mit Natriumzirconiumcyclosilicat keine Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung. Aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften wird Natriumzirconiumcyclosilicat nicht systemisch resorbiert und ein Übergang in die Muttermilch ist nicht zu erwarten. Wirkungen auf das gestillte Neugeborene/den Säugling sind nicht zu erwarten, da die systemische Lokelma-Konzentration bei der stillenden Mutter vernachlässigbar ist. Lokelma kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Bei behandelten Ratten oder Kaninchen wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung festgestellt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

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

Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hypokaliämie (4,1%) und Ereignisse, die mit Ödemen in Zusammenhang gebracht wurden (5,7%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Lokelma wurde in klinischen Studien an 1.760 Patienten untersucht, wobei 507 Patienten ein Jahr lang exponiert waren.

Die in kontrollierten Studien festgestellten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 [der Fachinformation] dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen wird folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 [der Fachinformation]. Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ereignisse im Zusammenhang mit Ödemen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokaliämie

In klinischen Studien entwickelten 4,1% der Lokelma-Patienten mit Serumkaliumwerten von weniger als 3,5 mmol/L eine Hypokaliämie, die sich nach einer Dosisanpassung oder nach dem Absetzen von Lokelma normalisierte.

Ereignisse im Zusammenhang mit Ödemen

Ereignisse, die mit Ödemen in Zusammenhang gebracht wurden, einschließlich Flüssigkeitsüberschuss, Flüssigkeitsretention, generalisiertes Ödem, Hypervolämie, lokalisiertes Ödem, Ödem, periphere Ödeme und periphere Schwellungen, wurden von 5,7% der mit Lokelma behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse wurden ausschließlich während der Erhaltungsphase beobachtet. Sie wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die mit 15 g behandelt wurden. Bei bis zu 53% konnten diese Ereignisse mit der Einleitung einer diuretischen Therapie bzw. mit einer Dosisanpassung des Diuretikums behandelt werden. Die übrigen Patienten benötigten keine Behandlung.

Langzeitanwendung

Im Rahmen von 2 offenen klinischen Studien, bei denen 874 Patienten bis zu 1 Jahr lang Lokelma erhielten, wurden von den Prüfarzten die folgenden Ereignisse als im Zusammenhang stehend berichtet: gastrointestinale Ereignisse [Obstipation (2,9%), Diarrhö (0,9%), abdominaler Schmerz/Distension (0,5%), Übelkeit (1,6%) und Erbrechen (0,5%)] und Überempfindlichkeitsreaktionen [Ausschlag (0,3%) und Pruritus (0,1%)]. Diese Ereignisse waren leichter bis mittelschwerer Natur, keines wurde als schwerwiegend gemeldet und sie verschwanden im Allgemeinen im weiteren Verlauf der Behandlung des Patienten. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und Lokelma nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Eine Überdosierung mit Natriumzirconiumcyclosilicat kann zu Hypokaliämie führen. Die Kaliumwerte im Serum sollten überwacht und Kalium bei Bedarf ergänzt werden.

[...]

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

Für PatientInnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch gemäß Annex I Ib: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

Für PatientInnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten 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.

Im European Public Assessment Report für Lokelma[®] ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten. Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.4 verwiesen.

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

Für PatientInnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Tabelle 3-34 aufgeführt.

Tabelle 3-34: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahme zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypokaliämie	Angaben in Fach-und Gebrauchsinformation	Nicht zutreffend
Flüssigkeitsüberschuss	Angaben in Fach-und Gebrauchsinformation	Nicht zutreffend
Wichtige potenzielle Risiken		
Arrhythmie	Angaben in Fach-und Gebrauchsinformation	Nicht zutreffend
Fehlende Information		
Langzeitanwendung	Angaben in Fach-und Gebrauchsinformation	Nicht zutreffend
Anwendung während der Schwangerschaft	Angaben in Fach-und Gebrauchsinformation	Nicht zutreffend
Anwendung bei dialysepflichtigen Patienten	Angaben in Fach-und Gebrauchsinformation	Nicht zutreffend
Anwendung bei schweren Hyperkaliämien	Angaben in Fach-und Gebrauchsinformation	Nicht zutreffend
Quelle: (2)		

Tabelle 3-35: Liste wichtiger Risiken und fehlender Information

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Information	Keine
Quelle: (3)	

Wie der aktuellen Zusammenfassung des Risk Management Plans (RMP) (verfügbar auf der Homepage der European Medicines Agency, EMA) zu entnehmen ist, wurden über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus (z. B. Angaben in der Produktinformation, Routine-Pharmakovigilanz) keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet (3).

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

Für PatientInnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten 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.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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

Für PatientInnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten 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 Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf den Informationen aus der Lokelma[®] Fachinformation sowie den Angaben des EPAR zu Lokelma[®] auf der Homepage der EMA.

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Lokelma, Stand Januar 2021.
2. European Medicines Agency. Lokelma: EPAR - Public assessment report. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lokelma-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 14.07.2020]
3. European Medicines Agency. Lokelma: EPAR - Risk-management-plan summary. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/lokelma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. [Zugriff am: 09.06.2020]

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Überwachung Serumkaliumspiegel	Die Serumkaliumspiegel sollten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen überwacht werden.	Ja
2.	Ergänzung Kalium	Die Kaliumwerte im Serum sollten überwacht und Kalium bei Bedarf ergänzt werden.	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die aktuell gültige Fachinformation hat den Stand Januar 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-36, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen

Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-36 bei.

Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-36 werden durch den EBM abgebildet.

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

Es wurde die EBM-Version 1. Januar 2021 verwendet.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Lokelma, Stand Januar 2021.