

Patiromer (Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-14

Version: 1.0

Stand: 22.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1770

DOI: 10.60584/A24-14

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Patiromer (Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2024

Interne Projektnummer

A24-14

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-14>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Patiromer (Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-14>.

Schlagwörter

Patiromer, Hyperkaliämie, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Patiromer, Hyperkalemia, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Benjamin Becker
- Deborah Ingenhag-Reister
- Maximilian Kind
- Daniela Preukschat
- Veronika Schneck
- Dorothea Sow
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Patiomer ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren indiziert.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Patiomer gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.16

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patiromer	I.5
Tabelle 3: Patiromer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patiromer	I.8
Tabelle 5: Patiromer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CaPSS	Kalzium-Polystyrolsulfonat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mEq	Milliequivalent (Milliäquivalent)
NaPSS	Natrium-Polystyrolsulfonat
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Patiromer gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer im Vergleich mit Polystyrolsulfonaten (Kalzium-Polystyrolsulfonat [CaPSS] oder Natrium-Polystyrolsulfonat [NaPSS]) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patiromer

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie ^b	Polystyrolsulfonate (CaPSS oder NaPSS)

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potentiell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass bei dem Patientenkollektiv mit Hyperkaliämie zuerst allgemeine Interventionen zur Normalisierung der Serum-Kaliumwerte (Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung) durchgeführt werden. Nur wenn diese Versuche ohne Erfolg bleiben und eine interventionsbedürftige Hyperkaliämie fortbesteht, kommt die spezifische medikamentöse Therapie der Hyperkaliämie infrage. Dies gilt für den Einsatz von Patiromer ebenso wie für Polystyrolsulfonate.

CaPSS: Kalzium-Polystyrolsulfonat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NaPSS: Natrium-Polystyrolsulfonat

Der pU folgt nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus Sicht des pU bilden die Polystyrolsulfonate (CaPSS und NaPSS) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die pädiatrische Population nicht adäquat ab. Der pU bezieht sich auf die vorangegangenen Nutzenbewertungen zu Patiromer und Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (das Anwendungsgebiet bezieht sich jeweils auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie), für die der G-BA jeweils eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt hat. Laut Angaben des pU bilden die Empfehlungen in aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie ebenso die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes ab und Polystyrolsulfonate würden nur eingeschränkt oder gar nicht zur

medikamentösen Therapie empfohlen. Darüber hinaus führt der pU an, dass die Polystyrolsulfonate CaPSS und NaPSS vor Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes zugelassen wurden und gerade für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern eine evidenzbasierte Datengrundlage für die Zulassung dieser Substanzen fehle

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU schließt in seine Nutzenbewertung die 1-armige Studie EMERALD ein und gibt an, die Ergebnisse dieser Studie als bestverfügbare Evidenz deskriptiv darzustellen. In die Studie sollten Kinder im Alter von 2 bis 17 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung und Hyperkaliämie mit einem Serumkaliumspiegel von 5,1 bis < 6,5 Milliäquivalenten (mEq)/l eingeschlossen werden. Die Patientinnen und Patienten sollten voraussichtlich eine Behandlung der Hyperkaliämie für mindestens 6 Monate benötigen. Die Studie umfasste 3 Alterskohorten, wobei in die für die vorliegende Bewertung relevante Kohorte der 12- bis 17-jährigen 14 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Alle Patientinnen und Patienten wurden mit Patiromer behandelt. Die Behandlung erfolgte über insgesamt 26 Wochen, wobei die ersten 14 Tage zur individuellen Dosisfindung dienten. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Serumkaliumspiegels von Studienbeginn bis Tag 14. Als weitere Endpunkte wurden unerwünschte Ereignisse erhoben.

Da in der Studie EMERALD kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegt, ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Patiomer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Patiomer.

Tabelle 3: Patiomer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie	Polystyrolsulfonate (CaPSS oder NaPSS) ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potentiell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass bei dem Patientenkollektiv mit Hyperkaliämie zuerst allgemeine Interventionen zur Normalisierung der Serum-Kaliumwerte (Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung) durchgeführt werden. Nur wenn diese Versuche ohne Erfolg bleiben und eine interventionsbedürftige Hyperkaliämie fortbesteht, kommt die spezifische medikamentöse Therapie der Hyperkaliämie infrage. Dies gilt für den Einsatz von Patiomer ebenso wie für Polystyrolsulfonate.
CaPSS: Kalzium-Polystyrolsulfonat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NaPSS: Natrium-Polystyrolsulfonat

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer im Vergleich mit Polystyrolsulfonaten (Kalzium-Polystyrolsulfonat [CaPSS] oder Natrium-Polystyrolsulfonat [NaPSS]) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patiromer

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie ^b	Polystyrolsulfonate (CaPSS oder NaPSS)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potentiell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass bei dem Patientenkollektiv mit Hyperkaliämie zuerst allgemeine Interventionen zur Normalisierung der Serum-Kaliumwerte (Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung) durchgeführt werden. Nur wenn diese Versuche ohne Erfolg bleiben und eine interventionsbedürftige Hyperkaliämie fortbesteht, kommt die spezifische medikamentöse Therapie der Hyperkaliämie infrage. Dies gilt für den Einsatz von Patiromer ebenso wie für Polystyrolsulfonate.	
CaPSS: Kalzium-Polystyrolsulfonat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NaPSS: Natrium-Polystyrolsulfonat	

Der pU folgt nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus Sicht des pU bilden die Polystyrolsulfonate (CaPSS und NaPSS) die zweckmäßige Vergleichstherapie für die pädiatrische Population nicht adäquat ab. Der pU bezieht sich auf die vorangegangenen Nutzenbewertungen zu Patiromer und Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (das Anwendungsgebiet bezieht sich jeweils auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie), für die der G-BA jeweils eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt hat [2,3]. Laut Angaben des pU bilden die Empfehlungen in aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie ebenso die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes ab und Polystyrolsulfonate würden nur eingeschränkt oder gar nicht zur medikamentösen Therapie empfohlen [4-7]. Darüber hinaus führt der pU an, dass die Polystyrolsulfonate CaPSS und NaPSS vor Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes zugelassen wurden und gerade für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern eine evidenzbasierte Datengrundlage für die Zulassung dieser Substanzen fehle.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der

vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Patiromer (Stand zum 17.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Patiromer (letzte Suche am 16.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Patiromer (letzte Suche am 17.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Patiromer (letzte Suche am 16.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Patiromer (letzte Suche am 14.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine RCT zum direkten Vergleich von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu Patiromer durch. Dabei identifiziert er die 1-armige Studie EMERALD. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie führte der pU nicht durch.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Patiromer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU schließt in seine Nutzenbewertung die 1-armige Studie EMERALD ein [8,9] und gibt an, die Ergebnisse dieser Studie als bestverfügbare Evidenz deskriptiv darzustellen. In die Studie sollten Kinder im Alter von 2 bis 17 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung und Hyperkaliämie mit einem Serumkaliumspiegel von 5,1 bis < 6,5 Milliäquivalenten (mEq)/l eingeschlossen werden. Die Patientinnen und Patienten sollten voraussichtlich eine Behandlung der Hyperkaliämie für mindestens 6 Monate benötigen. Die Studie umfasste 3 Alterskohorten, wobei in die für die vorliegende Bewertung relevante Kohorte der 12- bis 17-jährigen 14 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Alle Patientinnen und Patienten wurden mit Patiromer behandelt. Innerhalb der relevanten Alterskohorte sollte mit

3 verschiedenen Anfangsdosierungen begonnen werden (4,2 mg/Tag, 8,4 mg/Tag und 16,8 mg/Tag). Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass 13 Patientinnen und Patienten dieser Alterskohorte eine Startdosis von 4,2 g/Tag erhielten. Die Behandlung erfolgte über insgesamt 26 Wochen, wobei die ersten 14 Tage zur individuellen Dosisfindung dienten. Die Patiromerdosis sollte im Verlauf der Behandlung so auftitriert werden, dass ein Serumkaliumspiegel von 3,8 bis 5,0 mEq/l erreicht wurde. Von Woche 3 bis Woche 26 konnte die Dosis individuell erhöht oder verringert werden, um den angestrebten Kaliumspiegel zu halten. Die Maximaldosis in der relevanten Alterskohorte betrug während der gesamten Studiendauer 25,2 g/Tag. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Serumkaliumspiegels von Studienbeginn bis Tag 14. Als weitere Endpunkte wurden unerwünschte Ereignisse erhoben.

Da in der Studie EMERALD kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegt, ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Patiomer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Patiomer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie	Polystyrolsulfonate (CaPSS oder NaPSS) ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potentiell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass bei dem Patientenkollektiv mit Hyperkaliämie zuerst allgemeine Interventionen zur Normalisierung der Serum-Kaliumwerte (Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung) durchgeführt werden. Nur wenn diese Versuche ohne Erfolg bleiben und eine interventionsbedürftige Hyperkaliämie fortbesteht, kommt die spezifische medikamentöse Therapie der Hyperkaliämie infrage. Dies gilt für den Einsatz von Patiomer ebenso wie für Polystyrolsulfonate.

CaPSS: Kalzium-Polystyrolsulfonat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NaPSS: Natrium-Polystyrolsulfonat

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Patiromer (Hyperkaliämie) [online]. 2018. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/356/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Hyperkaliämie) [online]. 2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/669/>.
4. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(3): S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
6. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102(5): S1-S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480>.
8. Vifor Pharma. A Phase 2, Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects, Safety, and Tolerability of Patiromer for Oral Suspension in Children and Adolescents 2 to < 18 Years of Age with Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia (EMERALD) [online]. [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002785-31.
9. Vifor Pharma. Pharmacodynamic & Safety of Patiromer in Children & Adolescents (2-<18 Yrs) With Chronic Kidney Disease and Hyperkalemia (EMERALD) [online]. 2022 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03087058>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
patiromer OR RLY-5016 OR ZG-801 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
patiromer* OR RLY-5016 OR RLY5016 OR (RLY 5016) OR ZG-801 OR ZG801 OR (ZG 801)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
patiromer OR RLY-5016 OR RLY5016 OR RLY 5016 OR ZG-801 OR ZG801 OR ZG 801

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung stammen aus der Fachinformation.

- *Keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik*
- *Keine besonderen Anforderungen an Ärzte oder an das weitere medizinische Personal*
- *Kühl lagern und transportieren (2°C - 8°C). Bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25°C) sollte Patiromer innerhalb von sechs Monaten nach der Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.*
- *Anweisungen zur korrekten Herstellung und Einnahme der Patiromer-Suspension sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.*
- *Empfohlene Anfangsdosis Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren:*
 - *4 g Patiromer einmal täglich*
 - *Eine Anpassung der Tagesdosis basierend auf dem sK-Spiegel und dem gewünschten Zielbereich kann bis zu einer maximalen Patiromer-Dosis von 25,2 g pro Tag erfolgen.*
- *Wirkungseintritt erfolgt vier bis sieben Stunden nach der Verabreichung. Patiromer sollte keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie ersetzen.*
- *Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind bezüglich folgender Situationen zu beachten:*
 - *Serummagnesium sollte nach Einleitung der Behandlung mindestens einen Monat überwacht werden und während der weiteren Behandlung, wie klinisch angezeigt. Bei Patienten, die niedrige Serummagnesium-Spiegel entwickeln, sollte die Gabe eines Magnesiumpräparats in Erwägung gezogen werden.*
 - *Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Patiromer sollten vor und während der Behandlung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aktuellen oder früheren schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sorgfältig abgewogen werden.*
 - *Wird die Einnahme von Patiromer abgebrochen, kann der sK-Spiegel wieder ansteigen, v. a. wenn weiterhin eine Behandlung mit RAASi erfolgt. Die Patienten*

müssen angewiesen werden, die Therapie nicht ohne vorherige Absprache mit ihrem Arzt abzubrechen. Ein Anstieg des sK-Werts kann bereits zwei Tage nach der letzten Patiromer-Dosis eintreten. Es liegen nur begrenzt Daten zu sK-Spiegeln bei pädiatrischen Patienten vor, bei denen Patiromer abgesetzt wurde.

- *Der sK-Spiegel sollte bei klinischer Indikation überwacht werden, u. a. wenn Veränderungen bei Arzneimitteln vorgenommen werden, die einen Einfluss auf die Serumkaliumkonzentration haben (z. B. RAASi oder Diuretika), und nach Anpassung der Patiromer-Dosierung.*
- *Für folgende Patientengruppen liegen begrenzte bzw. keine klinischen Daten vor:*
 - *Dialysepatienten*
 - *Patienten mit terminaler Nierenerkrankung*
 - *Kinder < 12 Jahre*
 - *Schwere Hyperkaliämie (sK \geq 6,5 mmol/l; bei Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen auf Patienten mit einem maximalen sK-Spiegel von 6,2 mmol/l beschränkt)*
 - *Langzeitexposition (> 1 Jahr; bei Kindern und Jugendlichen > 6 Monate)*
 - *Patiromer enthält Sorbitol. Patienten mit einer HFI sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.*
 - *Patiromer enthält Calcium. Nutzen und Risiken einer Verabreichung dieses Arzneimittels sollten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Hyperkalzämie-Risiko sorgfältig abgewogen werden.*
 - *Schwangerschaft (aus Gründen der Vorsicht sollte die Anwendung von Patiromer während der Schwangerschaft unterbleiben)*
 - *Stillzeit*
 - *Fertilität*
- *Patiromer besitzt die Eigenschaft einige oral verabreichte Arzneimittel zu binden, wodurch sich deren gastrointestinale Resorption vermindern könnte. Daher sollte die Einnahme von Patiromer zur Vorsicht im Abstand von mindestens drei Stunden zu anderen oral verabreichten Arzneimitteln erfolgen.*
- *Da eine Überdosierung von Patiromer zu einer Hypokaliämie führen kann, sollte in diesem Fall der sK überwacht werden.“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.11
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.11
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.13
II 2.7 Versorgungsanteile	II.14
II 3 Literatur.....	II.15

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.13

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CaPSS	Kalzium-Polystyrolsulfonat
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
KI	Konfidenzintervall
M2Q	mindestens 2 Quartale
NaPSS	Natrium-Polystyrolsulfonat
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hyperkaliämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Patiromer [1]. In der vorliegenden Bewertung wird nur die Patientenpopulation betrachtet, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Vor diesem Hintergrund bezieht sich die vorliegende Bewertung auf Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Hyperkaliämie.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass bei dem Patientenkollektiv mit Hyperkaliämie zuerst allgemeine Interventionen zur Normalisierung der Serum-Kaliumwerte (Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung) durchgeführt werden. Nur wenn diese Versuche ohne Erfolg bleiben und eine interventionsbedürftige Hyperkaliämie fortbesteht, kommt die spezifische medikamentöse Therapie der Hyperkaliämie infrage. Dies gilt für den Einsatz von Patiromer ebenso wie für Polystyrolsulfonate.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge steht für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren für die Behandlung einer Hyperkaliämie nur eine begrenzte Auswahl an Therapieoptionen zur Verfügung. Laut pU besteht ein hoher medizinischer Bedarf an einem sicheren und verträglichen Arzneimittel zur dauerhaften Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Personenzahl)
Ausgangsbasis	Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2021	3 886 233
1	Personen im Alter von 6 bis 18 Jahren	468 018
2	Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie	47
3	Ausschluss von Notfallpatientinnen und -patienten	46
4	Patientinnen und Patienten im Alter von Alter 12 bis 18 Jahren	29
5	Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation	366–785

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Ausgangsbasis: Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2021

Die Datengrundlage für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) [2]. Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst laut pU anonymisierte Routinedaten von ca. 8 Millionen Versicherten aus 50 gesetzlichen Krankenkassen.

Aus dieser Datenbank wurde eine in Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe aus gesetzlich Versicherten (n = 3 886 233) gezogen [2]. Dabei wurden ausschließlich Versicherte eingeschlossen, die kontinuierlich während des Jahres 2021 beobachtbar waren. Versicherte, die während des Jahres 2021 geboren oder verstorben sind, mussten nicht kontinuierlich beobachtbar sein.

Schritt 1: Personen im Alter von 6 bis 18 Jahren

In der Analyse wurden die Versicherten der Ausgangsbasis auf Personen im Alter von 6 bis 18 Jahren zum Stichtag 31.12.2021 eingeschränkt. Hierfür wurde das jeweilige Geburtsjahr der gesetzlich Versicherten vom Betrachtungsjahr 2021 subtrahiert. Dadurch wurde eine Anzahl von 468 018 Personen im Alter von 6 bis 18 Jahren am 31.12.2021 ermittelt.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie

Im nächsten Schritt der Routinedatenanalyse wurden alle Versicherten identifiziert, die im Betrachtungsjahr 2021 mindestens 1 der folgenden Aufgreifkriterien erfüllten:

- 1) mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose E87.5 (Hyperkaliämie) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM)
- 2) mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen E87.5 (Hyperkaliämie) gemäß ICD-10-GM in mindestens 2 Quartalen (M2Q) oder von 2 verschiedenen ambulant tätigen Ärztinnen oder Ärzten im selben Quartal auf Basis der lebenslangen Arztnummer
- 3) mindestens 1 Verordnung eines Wirkstoffs zur Behandlung der Hyperkaliämie (Anatomisch-therapeutisch-chemische[ATC]-Codes¹ V03AE01 [Polystyrolsulfonat], V03AE09 [Patiomercalcium] oder V03AE10 [Natrium-Zirkoniumcyclosilicat])

Diese Aufgreifkriterien erfüllten, bezogen auf Schritt 1, 47 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: Ausschluss von Notfallpatientinnen und -patienten

In diesem Schritt wurden Versicherte ausgeschlossen, die ausschließlich während ihres stationären Aufenthaltes im Jahr 2021 einen Notfall aufwiesen². Diese Patientengruppe wurde in der Routinedatenanalyse über diejenigen operationalisiert, welche die Diagnose E87.5 (Hyperkaliämie) gemäß ICD-10-GM in Verbindung mit dem Aufnahmegrund Notfall aufwiesen. Gekennzeichnet wird dies durch die Ziffern 07 an 3. und 4. Stelle des Schlüssels für den Aufnahmegrund.

Dieses Aufgreifkriterium erfüllte, bezogen auf das Ergebnis in Schritt 2, 1 Patientin bzw. 1 Patient. Unter Ausschluss dieser Patientin bzw. dieses Patienten berechnet der pU eine Anzahl von 46 Patientinnen und Patienten, welche nicht ausschließlich einen Notfall darstellten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren

Analog zu dem Vorgehen aus Schritt 1 wurde in der Analyse die Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 auf diejenigen im Alter von 12 bis 18 Jahren zum Stichtag 31.12.2021

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021 [3].

² Dabei wurden Patientinnen und Patienten nicht ausgeschlossen, wenn sie einen weiteren stationären Aufenthalt mit dem ICD-10-GM-Code E87.5 im restlichen Jahr ohne den Aufnahmegrund Notfall hatten oder zusätzlich das Aufgreifkriterium 2) oder 3) aus Schritt 2 erfüllten.

eingegrenzt³. Als Ergebnis weist er eine Anzahl von 29 Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie im Alter von 12 bis 18 Jahren am 31.12.2021 aus.

Schritt 5: Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet ein 95 %-Konfidenzintervall [KI] nach Clopper-Pearson auf Basis der in der InGef-Forschungsdatenbank ermittelten Patientenzahl (siehe Schritt 4) und der Ausgangsbasis, welches er anschließend auf die Anzahl aller GKV-Versicherten im Jahr 2021 (N = 73 294 342 [4]) überträgt. Als Ergebnis weist er eine Spanne von 366 bis 785 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch aus methodischen Gründen mit Unsicherheit behaftet. Im Folgenden werden maßgebliche Gründe aufgeführt.

Zu Schritt 2: Hyperkaliämie

Da das M2Q-Kriterium nur auf 1 Kalenderjahr angewendet wurde, wurden Patientinnen und Patienten mit 1 ambulanten Diagnose im Betrachtungsjahr und einer weiteren für das M2Q-Kriterium nötigen Diagnose im darauffolgenden oder vorherigen Kalenderjahr nicht in die Analyse einbezogen.

Andererseits führen die Aufgreifkriterien dazu, dass potenziell auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, für die zwar die Diagnose E87.5 (Hyperkaliämie) gemäß ICD-10-GM vorliegt, die aber im Betrachtungsjahr mit allgemeinen Interventionen zur Normalisierung der Serum-Kaliumwerte (siehe Abschnitt II 1.1) erfolgreich behandelt werden und somit nicht zur Zielpopulation zählen.

Zusätzlich ist unklar, inwieweit beim Vorliegen einer Grunderkrankung, bei der die Hyperkaliämie lediglich eine Folge ist, die Dokumentation der Diagnose E87.5 (Hyperkaliämie) erfolgt, sodass diese Patientinnen und Patienten ggf. unberücksichtigt geblieben sind.

Zu Schritt 3: Ausschluss von Notfallpatientinnen und -patienten

Die Operationalisierung des pU zum Ausschluss von Notfallpatientinnen und -patienten allein über das Vorliegen der Ziffern 07 an 3. und 4. Stelle des Schlüssels für den Aufnahmegrund führt zu Unsicherheit.

Nach Greiner et al. (2020) [5] gestalten sich Prävalenzschätzungen von Behandlungen in Notaufnahmen aufgrund diverser Datenhalter und unterschiedlicher Identifizierbarkeit in

³ Alle so identifizierten Patientinnen und Patienten – mit Ausnahme der am 01.01.2003 geborenen – im Alter von 18 Jahren am 31.12.2021 waren zumindest an 1 Tag des Betrachtungsjahrs 17 Jahre alt.

Sekundärdaten als schwierig. Darüber hinaus existiert beispielsweise mit dem Aufnahmearbeit „N“ ein weiteres Kennzeichen, anhand dessen Fälle identifiziert werden können, die administrativ als Notfälle geführt werden, welche der pU nicht in seiner Herleitung berücksichtigt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt II 1.3.1) ermittelt der pU für die Jahre 2017 bis 2021 die jeweiligen 1-Jahres-Inzidenzraten sowie 1-Jahres-Prävalenzraten der Hyperkaliämie (ohne Altersbeschränkung, inklusive Notfälle) pro 100 000 Personen [2]. Anschließend schätzt er auf dieser Datenbasis und mittels einer linearen Regression die entsprechenden Raten bis zum Jahr 2026. Danach rechnet er diese auf die fortgeschriebene deutsche Gesamtbevölkerung [6] der jeweiligen Jahre hoch. Somit gibt der pU für das Jahr 2026 eine 1-Jahres-Inzidenz in Höhe von 323 343 Patientinnen und Patienten und eine 1-Jahres-Prävalenz von 447 750 Patientinnen und Patienten an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Patiromer	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie ^b	366–785	<p>Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe für diese Bewertung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Beschränkung des M2Q-Kriteriums auf 1 Kalenderjahr, ▪ die Unklarheit, inwieweit eingeschlossene Patientinnen und Patienten erfolgreich mit allgemeinen Interventionen behandelt werden konnten, sodass sie nicht eingeschlossen werden sollten, ▪ die unklare Dokumentation der Hyperkaliämie bei Patientinnen und Patienten, bei denen sie eine Folge der Grunderkrankung ist, sowie ▪ die unsichere Operationalisierung zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Notfallbehandlung.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass bei dem Patientenkollektiv mit Hyperkaliämie zuerst allgemeine Interventionen zur Normalisierung der Serum-Kaliumwerte (Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung) durchgeführt werden. Nur wenn diese Versuche ohne Erfolg bleiben und eine interventionsbedürftige Hyperkaliämie fortbesteht, kommt die spezifische medikamentöse Therapie der Hyperkaliämie infrage. Dies gilt für den Einsatz von Patiromer ebenso wie für Polystyrolsulfonate.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; M2Q: mindestens 2 Quartale; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Polystyrolsulfonate (Kalzium-Polystyrolsulfonat [CaPSS] oder Natrium-Polystyrolsulfonat [NaPSS])

Der pU gibt an, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind, sodass die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 nicht weiter dargestellt und kommentiert werden. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Wirkstoffklasse möglich gewesen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Patiromer entsprechen der Fachinformation [1].

Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation eine Behandlung über 6 Monate hinaus bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Vorsicht erfolgen sollte [1].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Patiromer entsprechen weitgehend der Fachinformation [1].

Demnach liegt die empfohlene Anfangsdosis bei 4 g Patiromer 1-mal täglich. Diese ist gemäß der Gebrauchsinformation [7] über 4 Packungen von je 1 g pro Beutel zu realisieren. Jedoch ist zum vom pU herangezogenen Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2024 die niedrigste verfügbare Wirkstärke 8,4 g pro Beutel. Daher ist der vom pU veranschlagte Verbrauch von 8,4 g pro Gabe für die untere Grenze zum oben genannten Stand der Lauer-Taxe korrekt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Patiromer geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und begründet dies plausibel damit, dass in der Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-

Leistungen aufgeführt sind, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung einer Hyperkaliämie hinausgehen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Patiromer Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2701,04 € bis 5477,47 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind bei einer Behandlung über das gesamte Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Patiromer	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie	2701,04–5477,47	0	0	2701,04–5477,47	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Polystyrolsulfonate (CaPSS oder NaPSS)	Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hyperkaliämie	patientenindividuell unterschiedlich				Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Wirkstoffklasse möglich gewesen.
a. Angaben des pU CaPSS: Kalzium-Polystyrolsulfonat; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NaPSS: Natrium-Polystyrolsulfonat; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile von Patiromer zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Jedoch erwartet er die Anzahl der mit Patiromer behandelten Patientinnen und Patienten aufgrund der verfügbaren nicht medikamentösen Therapieoptionen unterhalb der angegebenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Gemäß den Angaben des pU könne die Therapie sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung eingesetzt werden.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Fachinformation Veltassa 8,4 g/16,8 g/25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Januar 2024). 2024.
2. Xcenda. AMNOG-Report „Prevalence and Incidence of Patients with Hyperkalemia and the Adolescent Target Population of Patiomer (Veltassa) in Germany. 2023.
3. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.pdf?__blob=publicationFile.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 (Stand: 31. März 2022) [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.
5. Greiner F, Slagman A, Stallmann C et al. [Routine Data from Emergency Departments: Varying Documentation Standards, Billing Modalities and Data Custodians at an Identical Unit of Care]. Gesundheitswesen 2020; 82(S 01): S72-s82. <https://doi.org/10.1055/a-0996-8371>.
6. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2023 [Zugriff: 19.02.2024]. URL: <https://www.destatis.de>.
7. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Gebrauchsinformation: Information für Patienten. Patiomer (als Patiomer-Calcium-Sorbitol-Hydrat (Patiomer Sorbitex Calcium)) Veltassa 1g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Veltassa 8,4g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Veltassa 16,8g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Veltassa 25,2g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://viforpharma-pro.de/downloads/veltassa-gebrauchsinformation>.