

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patiromer (Veltassa®)

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland
GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Patiromer (EMERALD-Studie)	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
C	Celsius
ca.	Circa
CKD	Chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>)
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat (<i>Calcium Polystyrene Sulfonate</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HFI	Hereditären Fructoseintoleranz
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification (<i>10th revision of the international statistical classification of diseases and related health problems German modification</i>)
ID	Identifikation
inkl.	Inklusive
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
mEq	Milliäquivalent (<i>milliequivalent</i>)
mind.	Mindestens
mmol	Millimol
MW	Mittelwert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind oder Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
N	Anzahl Studienteilnehmer
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAASi	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
sK	Serumkalium
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat (<i>Sodium Polystyrene Sulfonate</i>)
SUE	Schwerwiegendes UE
SZC	Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (<i>Sodium Zirconium Cyclosilicate</i>)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
v. a.	Vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Anschrift:	Else-Kröner-Straße 1 61352 Bad Homburg vor der Höhe Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH wird vertreten durch die: Vifor Pharma Deutschland GmbH Gmunder Straße 25 81379 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Patiromer (als Patiromer-Calcium-Sorbitol-Hydrat-Komplex (Patiromer Sorbitex Calcium))
Handelsname:	Veltassa®
ATC-Code:	V03AE09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43509
Pharmazentralnummer (PZN)	12653150, 17927089, 13197263
ICD-10-GM-Code	E87.5
Alpha-ID	I16576
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren indiziert. ^b	05.01.2024	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.

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

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert. ^a	19.07.2017
<p>a: Patiromer ist bereits seit 2017 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen zugelassen und die Nutzenbewertung erfolgte im Jahr 2018 durch den G-BA. Das vorliegende Dossier umfasst ausschließlich die Zulassungserweiterung für Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH ist aus den in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 genannten und nachfolgend zusammengefassten Gründen der Meinung, dass eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes für das Anwendungsgebiet von Patiromer „Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren“ die geeignete zVT ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH vertritt die Meinung, dass die Polystyrolsulfonate CPS und SPS, die vom G-BA im Beratungsgespräch vom 22.02.2023 genannt wurden (Beratungsanforderung 2022-B-331), die zVT für die pädiatrische Population nicht adäquat abbilden, da sie nicht die gesamte mögliche Behandlungsbandbreite des notwendigen patientenindividuellen Hyperkaliämiemanagements darstellen. Bereits in den beiden Nutzenbewertungsverfahren zu Patiromer (Veltassa[®]) im Jahr 2018 und SZC (Lokelma[®]) im Jahr 2021 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen wurde als zVT eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Die vorhandene Evidenzlage inklusive der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie (KDIGO 2021, KDIGO 2022, ESC 2021 und ESH 2023) bilden jeweils ebenso die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes ab. Darüber hinaus werden die Polystyrolsulfonate CPS und SPS eingeschränkt oder nicht mehr zur medikamentösen Therapie empfohlen, weshalb die Zweckmäßigkeit der Benennung von CPS oder SPS als zVT angezweifelt wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Sinne einer konsistenten und evidenzbasierten Beschlussfassung sollte somit auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes die zVT sein.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Eine Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung. Das Therapieziel der Behandlung einer Hyperkaliämie ist die Absenkung und die anschließende langfristige Aufrechterhaltung des sK-Spiegels im Normbereich. Zum aktuellen Zeitpunkt stehen für die kaliumbindende medikamentöse Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zur Verfügung, die neben einer nicht-evidenzbasierten Wirksamkeit (aufgrund ihrer Zulassung vor Inkrafttreten des AMG), erhebliche Nebenwirkungen aufweisen können.

Es besteht somit für die vulnerable Population der Kinder und Jugendlichen mit einer Hyperkaliämie ein hoher therapeutischer Bedarf für ein spezifisch zugelassenes sowie wirksames, sicheres und verträgliches Arzneimittel zur dauerhaften Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen.

Der medizinische Nutzen von Patiromer wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren von der EMA festgestellt und bestätigt.

Die EMERALD-Studie untersuchte die pharmakodynamische Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren¹ mit CKD und Hyperkaliämie. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie. Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse der EMERALD-Studie für die Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen zusammen.

¹ Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Patiomer (EMERALD-Studie)

Endpunkt	Statistisches Maß	Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (Startdosis Patiomer 4,2 g/Tag) N ^a = 14
Morbidität		
Veränderung des sK-Spiegels		
Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l von Baseline zu Tag 14	n ^b MW (SD)	14 -0,50 (0,542)
Veränderung des sK-Spiegels in mEq/l von Baseline zu Woche 26		11 -1,08 (0,736)
Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Tag 14	n ^c /N ^a (%) 95 %-KI	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]
Anteil Studienteilnehmer mit einem sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l zu Woche 26		9/11 (81,8) [48,2; 97,7]
Sicherheit		
Gesamtraten aller UE		
UE	n ^c (%)	10 (71,4)
UE differenziert nach Schweregrad		
mild		2 (14,3)
moderat		7 (50,0)
schwer		1 (7,1)
SUE		0
Therapieabbruch aufgrund von UE		0
Tod aufgrund von UE		0
UE von besonderem Interesse	8 (57,1)	
a: Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)		
b: Anzahl Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind		
c: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der EMERALD-Studie konnte gezeigt werden, dass Patiomer zur Senkung und Aufrechterhaltung eines stabil abgesenkten sK-Wertes führte und damit für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren wirksam war. In der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen konnte der sK-Spiegel bereits zu Tag 14 und zunehmend zu Woche 26 im Vergleich zu Baseline effektiv reduziert werden. Bereits zu Tag 14 erreichte die Hälfte und zu Woche 26 sogar mehr als 80 % der Studienteilnehmer der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen einen sK-Spiegel zwischen 3,8 - 5,0 mEq/l, was einer Normokaliämie entspricht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der EMERALD-Studie traten bei zehn Studienteilnehmern in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen (71,4 %) UE auf. Diese konnten als mild bzw. moderat eingestuft werden. Diese Werte sind vergleichbar mit denen aus Studien mit Erwachsenen: Der Anteil erwachsener Studienteilnehmer mit mind. einem UE unter Therapie mit Patiromer lag in der 12-wöchigen pivotalen Studie OPAL-HK bei 47 % und in der 52-wöchigen Studie AMETHYST-DN bei 69 %. Es traten keine SUE in der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen auf. Kein Studienteilnehmer der EMERALD-Studie musste die Therapie aufgrund von UE abbrechen oder ist aufgrund von UE verstorben.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren	Nein ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH ist der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht, der durch das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Patiromer, gepaart mit der Deckung des hohen medizinischen Bedarfs im vorliegenden AWG, begründet ist.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die EMERALD-Studie untersuchte die pharmakodynamische Wirkung, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren¹ mit CKD und Hyperkaliämie.

Die Ergebnisse dieser Studie für die Dossier-relevante pädiatrische Population der 12 bis < 18-Jährigen zeigten, dass der sK-Spiegel im Studienverlauf (bis zu 26 Wochen) durch eine einmal tägliche Einnahme von Patiromer klinisch bedeutsam bei 80 % der Patienten gesenkt werden konnte, ohne dass es dabei zu einer nennenswerten Häufung von UE kam.

Die Ergebnisse der Phase II-Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN (RYL5016-205) unterstützen diese Daten und zeigen zudem, dass bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und begleitender CKD unter RAASi-Medikation mit Patiromer der sK-Spiegel langfristig im Normbereich gehalten werden kann.

Ein erhöhter sK-Spiegel kann, bedingt durch potenziell lebensbedrohliche Arrhythmien, mit erhöhten Risiken für Morbidität und Mortalität einhergehen. Infolgedessen sollten erhöhte sK-Spiegel dauerhaft in den Normbereich abgesenkt werden. Patiromer bietet eine durch Studien belegbare Wirksamkeit, auch in der Population der 12 bis < 18-Jährigen, sowie ein gutes Sicherheitsprofil, das den Studienergebnissen zur Sicherheit in der erwachsenen Population entspricht. Bisher sind bei Kindern und Jugendlichen die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen. Bei diesen Kaliumbindern stehen einem nichtevidenzbasierten Nutzen, aufgrund ihrer Zulassung vor Inkrafttreten des AMG, erhebliche Nebenwirkungen gegenüber. Unter Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS wurde von gastrointestinalen Stenosen und Ischämien sowie deren Komplikationen (Nekrosen und Perforationen) berichtet, teils mit tödlichem Verlauf. Ein spezieller Warnhinweis wurde bezüglich der Patientensicherheit in die Fachinformationen der Polystyrolsulfonate CPS und SPS im Jahr 2021 unter Punkt 4.4 aufgenommen. Zudem werden die Polystyrolsulfonate CPS und SPS in den aktuellen Leitlinien zum Management einer Hyperkaliämie (KDIGO 2021, KDIGO 2022, ESC 2021 und ESH 2023) eingeschränkt oder nicht mehr zur medikamentösen Therapie empfohlen.

Bei einer Behandlung mit Patiromer sollte der sK-Spiegel in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden und muss nicht wie bei einer Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS oder SPS täglich kontrolliert werden. Bei Erreichen einer Normokaliämie kann die Therapie mit Patiromer fortgeführt werden, um den sK-Spiegel langfristig im Normbereich zu halten, im Gegensatz dazu muss die Behandlung mit den Polystyrolsulfonaten CPS und SPS beendet werden. Dies könnte zu einem Wiederanstieg des sK-Spiegels und damit zu einem erneuten Auftreten der Hyperkaliämie führen.

¹ Es wurden keine Studienteilnehmer in die Kohorte der 2 bis < 6-Jährigen aufgrund der Änderungen im PIP rekrutiert. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse der Kohorte der 12 bis < 18-Jährigen aus der EMERALD-Studie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Auf- und Abtitrierung von Patiromer zur Erreichung und Beibehaltung des sK-Zielbereiches ist möglich. Eine Beendigung der Patiromer-Behandlung ist nur bei Unterschreiten des Normbereiches erforderlich.

Die Geschmacks- und Geruchsneutralität (kann abweichend wahrgenommen werden von einzelnen Patienten) von Patiromer sowie die Suspensionsfähigkeit in Wasser, diversen Fruchtsäften (Apfelsaft, Cranberrysaft, Ananassaft, Orangensaft, Traubensaft, Birnensaft, Aprikosennektar, Pfirsichnektar), Milch oder in einer entsprechenden Menge weicher Nahrungsmittel wie Joghurt, Verdickungsmittel (z. B. Maisstärke), Apfelmus, Vanille- und Schokoladenpudding könnten die Therapietreue bei Kindern und Jugendlichen deutlich fördern. Die Zulassung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie im pädiatrischen Bereich ist voraussichtlich mit einem Zugewinn, auch im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden.

Mit Patiromer erfolgt ein natriumfreier Austausch. Dies ermöglicht jungen Patienten, die auch kleine zusätzliche Natriummengen nicht tolerieren können, den Einsatz eines wirksamen, sicheren und verträglichen Kaliumbinders ohne zusätzliche Natriumbelastung und vereinfacht eventuell das Einhalten der Aufnahme der vorgegebenen täglichen Maximal-Gesamtnatriummenge.

Die im Rahmen der Zulassung erhobenen Daten zur Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit zeigten Patiromer als wirksames und sicheres Arzneimittel in der Versorgung der vulnerablen Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen mit einer Hyperkaliämie. Jedoch ist auf Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Ergebnisse keine hinreichende Quantifizierung des Zusatznutzens möglich. Aus diesem Grund wird kein Zusatznutzen im Sinn der VerFO des G-BA für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einer Hyperkaliämie beansprucht. Dennoch ist die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein **therapeutisch relevanter Nutzen** besteht.

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

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

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

Eine Hyperkaliämie ist definiert als ein sK-Spiegel > 5 mEq/l und stellt eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung dar, die sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen auftreten kann. Eine Hyperkaliämie verläuft zwar oftmals symptomlos oder asymptomatisch für die Betroffenen, ist jedoch auch mit einer schlechten Prognose assoziiert. Ein schneller Anstieg des sK-Spiegels ist problematischer als ein langsamer Anstieg, da die kompensatorischen Mechanismen des Körpers häufig nicht schnell genug wirken.

Auftretende Symptome lassen sich oftmals von der Beeinträchtigung des (Ruhe-)Membranpotenzials ableiten und betreffen vorwiegend das kardiale, neuromuskuläre und gastro-intestinale Organsystem.

Die Symptome umfassen u. a. Unwohlsein und Übelkeit sowie Parästhesien, Gliederschwere, Muskelschwäche und -lähmung. Symptome, die mit einer Erregungsleitungsstörung des Herzens verbunden sind, können mit Hilfe von EKG-Veränderungen detektiert werden. Diese sind als besonders kritisch zu bewerten, da sie mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Tod durch Asystolie oder Kammerflimmern assoziiert sind.

Die Ursachen einer Hyperkaliämie sind vielfältig und oftmals durch das Zusammenspiel verschiedener Faktoren bedingt, eine verstärkte Kaliumaufnahme, eine Umverteilung des Kaliums von intra- nach extrazellulär oder eine beeinträchtigte renale Kaliumausscheidung. Ähnlich zur Erwachsenen-Population (ca. bei 80 % der Fälle) liegt auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer (chronischen) Hyperkaliämie oftmals eine CKD zugrunde. Unter physiologischen Bedingungen ist die Niere das wichtigste Organ für die Kaliumhomöostase und reguliert über das RAAS 90 % der Kaliumausscheidung. Auch andere Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen, sind mit einem erhöhten Risiko für Hyperkaliämie assoziiert. Oftmals sind die Arzneimittel, die zur Therapie dieser Grunderkrankungen eingesetzt werden ursächlich an der Erhöhung des sK-Spiegels beteiligt (arzneimittelinduzierte Hyperkaliämie).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren sind als medikamentöse Intervention lediglich die Polystyrolsulfonate CPS und SPS zugelassen. Bei diesen Kaliumbindern stehen einem nichtevidenzbasierten Nutzen, aufgrund ihrer Zulassung vor Inkrafttreten des AMG, erhebliche Nebenwirkungen gegenüber. Erschwerend gestaltet sich gerade bei Kindern und Jugendlichen die Therapieadhärenz durch die mehrmals tägliche Einnahme größerer Mengen der Polystyrolsulfonate sowie die tägliche Kontrolle des sK-Spiegels und den damit verbundenen Untersuchungen. Aus den genannten Gründen sind die Polystyrolsulfonate CPS und SPS nicht für eine langfristige Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen geeignet.

Für die vulnerable Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren stehen für die Behandlung einer Hyperkaliämie nur eine sehr begrenzte Auswahl Arzneimittel zur Verfügung. Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf für ein sicheres und verträgliches Arzneimittel zur dauerhaften Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen.

Patiromer kann diesen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf decken. Mit diesem Dossier wird die Zulassungserweiterung von Patiromer für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren adressiert. Patiromer ist bereits seit 2017 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen zugelassen und seit 2018 in Deutschland verfügbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren	547
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren	Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie ^b	Kein Zusatznutzen ^c	547
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Patiromer ist bereits seit 2017 zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen zugelassen und die Nutzenbewertung erfolgte im Jahr 2018 durch den G-BA. Das vorliegende Dossier umfasst ausschließlich die Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren.</p> <p>c: Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH ist der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Nutzen besteht, der durch das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Patiromer, gepaart mit der Deckung des hohen medizinischen Bedarfs im vorliegenden AWG, begründet ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren	2.701,04 € - 5.477,47 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung einer Hyperkaliämie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Hyperkaliämie (Zielpopulation)	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Patiomer 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 Patiomer 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 Patiomer-Dosis eintreten. Es liegen nur begrenzt Daten zu sK-Spiegeln bei pädiatrischen Patienten vor, bei denen Patiomer 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 Patiomer-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)
 - Patiomer enthält Sorbitol. Patienten mit einer HFI sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
 - Patiomer 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 Patiomer während der Schwangerschaft unterbleiben)
 - Stillzeit
 - Fertilität
- Patiomer besitzt die Eigenschaft einige oral verabreichte Arzneimittel zu binden, wodurch sich deren gastrointestinale Resorption vermindern könnte. Daher sollte die Einnahme von Patiomer zur Vorsicht im Abstand von mindestens drei Stunden zu anderen oral verabreichten Arzneimitteln erfolgen.
- Da eine Überdosierung von Patiomer zu einer Hypokaliämie führen kann, sollte in diesem Fall der sK überwacht werden.