



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Natrium-Zirconium-Cyclosilicat

Vom 16. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
4.	Verfahrensablauf.....	10
5.	Beschluss	13
6.	Anhang	17
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	17
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlagen	20
2.	Bewertungsentscheidung.....	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2	Nutzenbewertung	20
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	27
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	28
5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	28

5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	51
5.3	Stellungnahme der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	56
D.	Anlagen	62
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	62
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Natrium-Zirconium-Cyclosilicat ist der 1. April 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf

der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat (Lokelma) gemäß Fachinformation

Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Hyperkaliämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zugelassen im Indikationsgebiet Hyperkaliämie sind Polystyrolsulfonate als Calcium- oder Natriumsalze sowie der Kationenaustauscher Patiromer.

In Anbetracht der Tatsache, dass sich in der Fachinformation von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat keine Hinweise auf eine Notfallbehandlung finden und eine Normokaliämie gemäß Fachinformation üblicherweise binnen 24 bis 48 Stunden erreicht wird, wird vorausgesetzt, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer akut lebensbedrohenden und somit notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere medikamentöse und therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Demzufolge sind Elektrolytlösungen zur Hämodialyse, die auch im Rahmen einer bestehenden Hyperkaliämie zugelassen sind, für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht von Relevanz.

- zu 2. Die patientenindividuelle Therapie umfasst als nicht-medikamentöse Behandlung eine Umstellung der Ernährung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kaliumarme Ernährung grundsätzlich für alle Patienten angezeigt. Dies trifft auch für Patienten zu, die mit Natrium-Zirconium-Cyclosilicat behandelt werden.

Zur Akutbehandlung kommen bei schweren Verläufen der Hyperkaliämie Hämodialyseverfahren in Betracht. Die Durchführung einer Hämodialyse stellt jedoch keine regelhafte Standardbehandlung der Hyperkaliämie dar. Zudem ist Natrium-Zirconium-Cyclosilicat nicht für die Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie explizit zugelassen, sodass Hämodialyseverfahren im zu bewertenden Anwendungsgebiet der chronischen Therapiesituation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.

- zu 3. Folgender Beschluss des G-BA liegt für dieses Anwendungsgebiet vor
 – Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Patiromer vom 10.09.2018

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Es liegen nur wenige Ergebnisse aus klinischen Studien höchster Evidenzstufe zur Behandlung der Hyperkaliämie vor.

Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik zweckmäßig ist. Eine patientenindividuelle Therapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie. In der vorliegenden Therapiesituation ist dies die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung und die Behandlung der Hyperkaliämie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss somit im Vergleichsarm einer Studie eine patientenindividuelle Anpassung der Standardtherapie gewährleistet sein. Diese umfasst Maßnahmen wie eine Ernährungsumstellung, eine Dosisanpassung und/oder ein Wechsel der bestehenden

Begleitmedikation sowie ggf. die direkte Behandlung der Hyperkaliämie mit Polystyrolsulfonaten. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Elemente der patientenindividuellen Therapie kommen auch für Patienten infrage, die mit Natrium-Zirconium-Cyclosilicat behandelt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat wie folgt bewertet:

Erwachsene mit Hyperkaliämie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat zur Behandlung von Erwachsenen mit Hyperkaliämie wurden keine relevanten Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dennoch legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierten, kontrollierten Studien DIALIZE, ENERGIZE, ZS-002, ZS-003 und D9482C00002 (ZS-002 Japan) vor.

In allen vorgelegten Studien wurde Natrium-Zirconium-Cyclosilicat gegenüber Placebo untersucht. Eine patientenindividuelle Therapie, die beispielsweise eine Anpassung der medikamentösen Therapie von Grund- oder Begleiterkrankungen ermöglicht, war in den vorgelegten Studien entweder nicht erlaubt, führte zum Abbruch der Studienmedikation oder war nur in sehr eingeschränktem Ausmaß, z. B. als Notfalltherapie, möglich. So wurde in der Studie DIALIZE lediglich in den ersten 4 Wochen bei Bedarf eine Anpassung der Dialysat-Kalium-Konzentration bei den dialysepflichtigen Studienteilnehmern erlaubt. In der Studie ENERGIZE war die Gabe kaliumsenkender Arzneimittel ausschließlich als Notfalltherapie erlaubt. In der Studie ZS-002 waren Ernährungsumstellungen explizit nicht vorgesehen. In der Studie ZS-003 sollten sämtliche Begleitmedikationen während der Studie konstant fortgeführt werden, während der Einsatz von Notfalltherapien zum Abbruch der Studienmedikation führte. In der Studie ZS-002 Japan waren über die Studienmedikation hinausgehende Arzneimittel zur Therapie der Hyperkaliämie nicht erlaubt. In der Gesamtschau lässt sich ableiten, dass eine patientenindividuelle Therapie insbesondere aufgrund der nicht erlaubten bzw. nur eingeschränkt erlaubten Anpassung der medikamentösen Therapie jeweils im Vergleichsarm der vorgelegten Studien nicht gewährleistet war, und die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht umgesetzt wurde.

Zudem ist die Studiendauer der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien, die beispielsweise maximal 10 Wochen in der Studie DIALIZE, 8 Tage in der Studie ENERGIZE bzw. 3 Wochen in der Studie ZS-003 betrug, nicht ausreichend für die Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet der Hyperkaliämie. Denn bei chronischen Erkrankungen wird eine Mindestdauer von 24 Wochen für die frühe Nutzenbewertung als notwendig erachtet. Demzufolge ist die Studiendauer der vorgelegten Studien deutlich zu kurz zur Ableitung eines Zusatznutzens.

Kritisch gesehen wird zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Unterteilung in verschiedene Therapiesituationen auf Basis der Dosierungsempfehlungen der Fachinformation (Korrekturphase, Erhaltungsphase und Dialysepflichtigkeit). Die Tatsache,

dass gemäß Fachinformationen unterschiedliche Dosierungen empfohlen werden, rechtfertigt eine Unterteilung der Patientenpopulation nicht. Insbesondere ist es nicht sinnvoll, die Korrektur- und Erhaltungsphase getrennt voneinander zu bewerten. Das Therapiekonzept der Hyperkaliämie umfasst vielmehr beide Phasen (Korrektur- und Erhaltungsphase). Darüber hinaus sind dialysepflichtige Patientinnen und Patienten vom zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung einer Hyperkaliämie bereits umfasst. Eine Unterteilung in unterschiedliche Therapiesituationen ist daher nicht sachgerecht.

Zusammenfassend sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nicht geeignet, um einen Vergleich von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können. Zum einen entspricht die jeweils im Vergleichsarm der Studien vorgenommene Behandlung nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum anderen ist die Studiendauer mit maximal 10 Wochen in der Studie DIALIZE deutlich zu kurz für eine Beurteilung des Zusatznutzens. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Lokelma mit dem Wirkstoff Natrium-Zirconium-Cyclosilicat.

Natrium-Zirconium-Cyclosilicat ist zugelassen zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die folgende Patientengruppe definiert:
Erwachsene mit Hyperkaliämie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die oben genannte Patientengruppe wurde vom G-BA bestimmt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

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

Es wurden keine relevanten Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Auch in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien für einen Vergleich von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat gegenüber Placebo wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, da eine patientenindividuelle Therapie, beispielsweise durch Anpassungen der medikamentösen Therapie weitgehend nicht möglich war oder zum Abbruch der Studienmedikation führte. Des Weiteren ist die gewählte Studiendauer in den Studien zu kurz für eine Beurteilung des Zusatznutzens. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet. Um diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen werden bei der Bestimmung der

Patientenzahlen² einerseits die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten einer Routinedatenanalyse, und andererseits die zugrundeliegenden Angaben im vorangegangenen Beschluss³ im Anwendungsgebiet der Hyperkaliämie berücksichtigt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lokelma (Wirkstoff: Natrium-Zirconium-Cyclosilicat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. August 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel: Natrium-Zirconium-Cyclosilicat

Da in der Gesamtpopulation Patientinnen und Patienten mit und ohne Dialysepflicht umfasst sind, wird bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten sowohl dialysepflichtige, sowie nicht-dialysepflichtige Dosierungen berücksichtigt, jeweils im Rahmen einer Dauertherapie. Als untere Grenze der nicht-dialysepflichtigen Dosierung wird die Gabe von 5 g jeden zweiten Tag und als obere Grenze von 10 g täglich herangezogen. Im Rahmen der Dialyse wird von 2 bis 4 Dialysetagen pro Woche, und somit von 3 bis 5 Nicht-Dialysetagen pro Woche ausgegangen. Da Natrium-Zirconium-Cyclosilicat nicht an Dialysetagen verabreicht werden kann, wird von 3 bis 5 Behandlungstagen mit Natrium-Zirconium-Cyclosilicat pro Woche ausgegangen. Daraus ergibt sich für die obere Grenze die dialysepflichtige Dosierung von 15 g (10 g + 5 g Beutel) 5-mal alle 7 Tage und für die untere Grenze entsprechend 5 g jeweils 3-mal alle 7 Tage. Die Jahrestherapiekosten bei den nicht-dialysepflichtigen Patienten liegen innerhalb der Kostenspanne der dialysepflichtigen Patienten.

Auf die Darstellung der Kosten einer ggf. erforderlichen Titrationsphase wurde verzichtet, da es sich bei der Therapie der Hyperkaliämie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

² Siehe Dossierbewertung des IQWiG (A20-40)

³ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
ohne Dialysepflicht				
Natrium-Zirconium-Cyclosilicat	Kontinuierlich 1 x alle 2 Tage – 1 x täglich	182,5 – 365	1	182,5 – 365
mit Dialysepflicht				
Natrium-Zirconium-Cyclosilicat	3 – 5 x in 7 Tagen	52,1	3 - 5	156,3 – 260,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
ohne Dialysepflicht					
Natrium-Zirconium-Cyclosilicat	5 g - 10 g	5 g - 10 g	1 x 5 g – 1 x 10 g	182,5 - 365	182,5 x 5 g – 365 x 10 g
mit Dialysepflicht					
Natrium-Zirconium-Cyclosilicat	5 g – 15 g	15 g – 75 g	1 x 5 g – 1 x (1 x 5 g + 1 x 10 g)	156,3 – 260,5	156,3 x 5 g – (260,5 x 5 g + 260,5 x 10 g)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Natrium – Zirconium- Cyclosilicat 5g	30 PSE	390,33 €	1,77 €	21,00 €	367,56 €
Natrium – Zirconium- Cyclosilicat 10g	30 PSE	390,33 €	1,77 €	21,00 €	367,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Natrium-Zirconium-Cyclosilicat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. August 2021 31. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Natrium-Zirconium-Cyclosilicat (Hyperkaliämie)

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Natrium-Zirconium-Cyclosilicat wie folgt ergänzt:

Natrium-Zirconium-Cyclosilicat

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 19.10.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2018):

Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Hyperkaliämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

1 Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-40) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Hyperkaliämie

ca. 77 700 – 308 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lokelma (Wirkstoff: Natrium-Zirconium-Cyclosilicat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. August 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Hyperkaliämie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Natrium-Zirconium-Cyclosilicat ²	1 914,99 € – 6 383,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie ³	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² Für die Berechnung der Kosten von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat werden sowohl dialysepflichtige, als auch nicht-dialysepflichtige Dosierungen berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten bei den nicht-dialysepflichtigen Patienten liegen innerhalb der Kostenspanne der dialysepflichtigen Patienten.

³ Elemente der patientenindividuellen Therapie fallen auch bei der Therapie mit Natrium-Zirconium-Cyclosilicat an.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Natrium-Zirconium-Cyclosilicat
(Hyperkaliämie)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Natrium-Zirconium-Cyclosilicat wie folgt ergänzt:

Natrium-Zirconium-Cyclosilicat

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. März 2018):

Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Hyperkaliämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-40) sofern nicht anders indiziert.



Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Hyperkaliämie

ca. 77 700 bis 308 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lokelma (Wirkstoff: Natrium-Zirconium-Cyclosilicat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. August 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Hyperkaliämie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Natrium-Zirconium-Cyclosilicat ²	1 914,99 € – 6 383,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenindividuelle Therapie ³	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Für die Berechnung der Kosten von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat werden sowohl dialysepflichtige, als auch nicht-dialysepflichtige Dosierungen berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten bei den nicht-dialysepflichtigen Patienten liegen innerhalb der Kostenspanne der dialysepflichtigen Patienten.

³ Elemente der patientenindividuellen Therapie fallen auch bei der Therapie mit Natrium-Zirconium-Cyclosilicat an.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Natriumzirconiumcyclosilicat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Hyperkaliämie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Hyperkaliämie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat
- **Handelsname:** Lokelma
- **Therapeutisches Gebiet:** Hyperkaliämie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

⚠ Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-664)

Modul 1

(pdf 726,19 kB)

Modul 2

(pdf 645,26 kB)

Modul 3

(pdf 2,20 MB)

Modul 4

(pdf 5,33 MB)

Modul 4 Anhang

(pdf 29,80 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/669/>

01.07.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Hyperkaliämie) - Gemeinsamer Bundesaus-
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 375,12 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Lokelma®)

Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Hyperkaliämie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat

patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.

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

Stand der Information: Juli 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 360,64 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 09.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat - 2021-04-01-D-664*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. August 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Natrium-Zirconium-Cyclosilicat**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	22.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	22.07.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Büchner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hinterding, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lauenroth, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Scherg, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH						
Kohls, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Golden, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Natriumzirconiumcyclosilicat/Lokelma®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend sehr gerne die Möglichkeit wahr, zu der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V am 01.07.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Natriumzirconiumcyclosilicat (SZC; Lokelma®) Stellung zu nehmen.</p> <p>In der Stellungnahme von AstraZeneca werden die folgenden Aspekte thematisiert:</p> <p><i>I. Allgemeine Aspekte</i></p> <p><i>II. Spezifische Aspekte</i></p> <ol style="list-style-type: none"> a. Angemessenheit der Bewertung von SZC anhand drei verschiedener Therapiesituationen b. Angemessenheit der Länge der zur Nutzenbewertung eingereichten Studien c. Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den eingereichten Studien d. Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation e. Berechnung der Jahrestherapiekosten <ol style="list-style-type: none"> A. B. 	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p><i>I. Allgemeine Aspekte</i></p> <p>Bei der Hyperkaliämie handelt es sich um eine Elektrolytstörung, bei der der Kaliumspiegel im Blut auf einen Wert von >5,0 mmol/L ansteigt. Zu den</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hauptursachen gehören Funktionseinschränkungen der Nieren und die Einnahme bestimmter Medikamente, die u. a. bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz eingesetzt werden (insb. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren [RAASi]). Dementsprechend sind insbesondere PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und Bluthochdruck gefährdet (1-3).</p> <p>Jede Hyperkaliämie stellt einen potenziell lebensbedrohlichen und behandlungsbedürftigen Zustand dar (3-5). Aus der Diagnose der Hyperkaliämie ergibt sich regelhaft die unmittelbare Konsequenz der Notwendigkeit einer raschen Senkung des Serumkalium (sK)-Spiegels zur Vermeidung möglicher schwerwiegender Folgen, auch wenn nicht jede Hyperkaliämie durch z. B. Unwohlsein, Muskelschwäche oder Herzrhythmusstörungen direkt von PatientInnen spürbar ist.</p> <p>Der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zeigt eindrücklich, dass Hyperkaliämien mit einer erhöhten Mortalität sowie mit einer gesteigerten Häufigkeit für kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierungen assoziiert sind. Eine detaillierte Zusammenfassung dieser Evidenz findet sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.2) des eingereichten Nutzendossiers (6). Darüber hinaus haben Hyperkaliämien weitreichende Konsequenzen für das Therapiemanagement von PatientInnen mit Herz- und Niereninsuffizienz, da sie häufig dazu führen, dass notwendige RAASi-Medikationen reduziert oder sogar abgesetzt werden. Das therapeutische Ziel in der Behandlung der Hyperkaliämie besteht deshalb darin, über die rasche Senkung erhöhter sK-Spiegel einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, die zu gefährlichen Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod führen kann, entgegenzuwirken (3, 4).</p> <p>In der Versorgungsrealität begegnen ÄrztInnen entweder PatientInnen, die ausschließlich einer akuten kaliumsenkenden Therapie bedürfen, oder</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PatientInnen, die nach einer akuten kaliumsenkenden Therapie zusätzlich einer dauerhaften präventiven Therapie bedürfen, da sie von häufig rezidivierenden Hyperkaliämien betroffen sind. Dialysepflichtige PatientInnen sind besonders gefährdet eine Hyperkaliämie zu erleiden, da sie aufgrund ihrer stark eingeschränkten Nierenfunktion nur noch sehr begrenzt Kalium über den Urin ausscheiden können (7-10).</p> <p>SZC stellt eine neue relevante und nützliche Therapieoption für PatientInnen mit Hyperkaliämie dar. In der akuten Therapie der Hyperkaliämie besteht der Mehrwert von SZC insbesondere im schnellen Wirkeintritt. Dieser tritt bei SZC bereits nach einer Stunde ein. Im Vergleich dazu beginnen Natriumpolystyrolsulfonat (SPS) und Calciumpolystyrolsulfonat (CPS) nach >4 Stunden und Patiromer nach 4-7 Stunden zu wirken (4, 11). Im Vergleich zu anderen schnell wirksamen Therapieoptionen, wie Insulin+Glucose oder Salbutamol, besteht ein großer Mehrwert von SZC darin, dass das überschüssige Kalium aus dem Körper entfernt und nicht nur aus dem Extrazellulärraum verschoben wird. Damit entsteht kein Risiko für einen sogenannten Rebound-Effekt, durch den der sK-Spiegel nach etwa 2 Stunden wieder ansteigt (12-15).</p> <p>In der chronischen Therapie ermöglicht SZC effektiv eine langfristige Aufrechterhaltung der Normokaliämie. Den PatientInnen wird somit ermöglicht, ihre häufig mit RAASi zu therapierenden Grunderkrankungen in gemäß Leitlinien empfohlener Dosierung zu behandeln. Dabei besteht der Mehrwert von SZC gegenüber anderen Kaliumbindern insbesondere darin, dass bei der Einnahme weder ein Abstand zu den meisten anderen Medikamenten noch zur Nahrungsaufnahme eingehalten werden muss. Gleichzeitig zeigt SZC ein gutes Sicherheitsprofil. Die bei anderen Kaliumbindern auftretenden Nebenwirkungen, wie z. B. Hypomagnesiämien</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Darmnekrosen, die zum Tod führen können, sind für SZC nicht beschrieben (11, 16-18).</p> <p>Für dialysepflichtige PatientInnen besteht der Therapiestandard zur Senkung erhöhter sK-Spiegel in der Durchführung von Dialysen. Kaliumbinder konnten aufgrund begrenzter Daten und ungünstiger Nebenwirkungsprofile bisher nicht als regelhaft sinnvolle Therapieergänzung empfohlen werden (12). Mit SZC steht nun erstmals ein Kaliumbinder zur Verfügung, der basierend auf den Daten der Studie DIALIZE explizit zur Anwendung auch bei dialysepflichtigen PatientInnen zugelassen werden konnte und somit die Therapie dialysepflichtiger PatientInnen sinnvoll ergänzen kann (18).</p> <p>Als Grundlage für die Nutzenbewertung wurden von AstraZeneca die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) DIALIZE für dialysepflichtige PatientInnen sowie die RCT ZS-002, D9482C00002, ZS-003 und ENERGIZE für die akute Therapie der Hyperkaliämie in der sogenannten Korrekturphase eingereicht, die jeweils einen direkten Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie erlauben. Auf Basis der in den dargestellten Studien nachgewiesenen schnellen und langfristigen Senkung des sK kann entsprechend ein nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen für dialysepflichtige PatientInnen und für nicht-dialysepflichtige PatientInnen in der Korrekturphase abgeleitet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>II. Spezifische Aspekte</i>		
S. 4, Z. 3f	<p>a. Angemessenheit der Bewertung von SZC anhand drei verschiedener Therapiesituationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dialysepflichtige PatientInnen • PatientInnen in der Korrekturphase • PatientInnen in der Erhaltungsphase <p><u><i>IQWiG Nutzenbewertung</i></u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die Tatsache unterschiedlicher Dosierungsvorgaben nicht die Aufteilung der Fragestellung in drei Therapiesituationen rechtfertigt. Darüber hinaus sei eine getrennte Betrachtung von Korrektur- und Erhaltungsphase nicht sinnvoll, da das Therapiekonzept der Hyperkaliämie beide Phasen umfasse.</p> <p><u><i>Position von AstraZeneca</i></u></p> <p>AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG insofern überein, dass unterschiedliche Dosierungsvorgaben allein nicht die Aufteilung in verschiedene Therapiesituationen rechtfertigen. Jedoch ergeben sich in der Versorgungsrealität unterschiedliche Therapieziele für verschiedene Gruppen von PatientInnen mit Hyperkaliämie, die eine getrennte Bewertung erfordern.</p> <p>In der Korrekturphase besteht das Therapieziel in der möglichst schnellen Senkung des sK-Spiegels in den Normbereich, um gefährliche</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat (Lokelma) gemäß Fachinformation</p> <p>Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u><i>Erwachsene mit Hyperkaliämie</i></u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.</p> <p>Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod zu vermeiden. Hierbei kann es sich sowohl um eine akute Therapiesituation, in der SZC auch im Fall eines bedrohlichen Notfalls eine überaus sinnvolle therapeutische Ergänzung ist, oder auch um die Einleitung einer langfristigen Therapie handeln.</p> <p>Nach der Normalisierung des sK in der Korrekturphase erfolgt nicht zwingend ein Übergang in die Erhaltungsphase. Ob die Behandlung fortgesetzt wird, ist vielmehr eine für PatientInnen individuelle, auf der spezifischen klinischen Situation basierende Entscheidung des Arztes oder der Ärztin. Muss die Therapie im Rahmen der Erhaltungsphase fortgesetzt werden, so geschieht dies vor dem Hintergrund des Therapieziels der langfristigen Aufrechterhaltung der zuvor eingestellten Normokaliämie und damit der Prävention rezidivierender Hyperkaliämien.</p> <p>Bei dialysepflichtigen PatientInnen besteht das Therapieziel im Erreichen einer Normokaliämie zum Zeitpunkt der Messung des prädialytischen Serumkaliumwerts nach dem langen interdialytischen Intervall (LIDI) und unterscheidet sich damit von den oben beschriebenen Therapiezielen der anderen beiden Therapiesituationen. Die separate Betrachtung dialysepflichtiger PatientInnen im Rahmen der Nutzenbewertung ergibt darüber hinaus Sinn, da sich ihr Kalium-Stoffwechsel, bedingt durch die stark eingeschränkte bzw. nicht mehr vorhandene renale Kalium-Ausscheidung, stark von dem nicht-dialysepflichtiger PatientInnen unterscheidet (19). Dialysepflichtige PatientInnen mit prädialytischer Hyperkaliämie erleben während der Durchführung einer Dialyse eine rasche Elimination von Kalium. Dies</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:</u></p> <p>zu 1. Zugelassen im Indikationsgebiet Hyperkaliämie sind Polystyrolsulfonate als Calcium- oder Natriumsalze sowie der Kationenaustauscher Patiromer.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass sich in der Fachinformation von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat keine Hinweise auf eine Notfallbehandlung finden und eine Normokaliämie gemäß Fachinformation üblicherweise binnen 24 bis 48 Stunden erreicht wird, wird vorausgesetzt, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer akut lebensbedrohenden und somit notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere medikamentöse und therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Demzufolge sind Elektrolytlösungen zur Hämodialyse, die auch im Rahmen einer bestehenden Hyperkaliämie zugelassen sind, für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht von Relevanz.</p> <p>zu 2. Die patientenindividuelle Therapie umfasst als nicht-medikamentöse Behandlung eine Umstellung der Ernährung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kaliumarme Ernährung grundsätzlich für alle Patienten angezeigt. Dies trifft auch für Patienten zu, die mit Natrium-Zirconium-Cyclosilicat behandelt werden.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bedeutet einen deutlichen Eingriff in den Kaliumstoffwechsel, der so bei nicht-dialysepflichtigen PatientInnen nicht regelmäßig erfolgt.</p> <p>Das Erreichen dieser Therapieziele bedarf unterschiedlicher Dosierungen von SZC. Aus diesem Grund werden in Abschnitt 4.2 der Fachinformation verschiedene Therapiesituationen differenziert (18). Die im Dossier vorgenommene Benennung der drei Therapiesituationen orientiert sich an den Bezeichnungen, die in der SZC-Fachinformation zu finden sind, spiegeln sich jedoch gleichermaßen in den relevanten Leitlinien wider, in denen zwischen der akuten und chronischen Therapie der Hyperkaliämie, sowie der Therapie dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie unterschieden wird (4, 5, 12). Auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) unterscheidet im Assessment Report zu SZC zwischen der akuten Senkung des sK einerseits und der Aufrechterhaltung einer Normokaliämie andererseits. Die Studienergebnisse werden auch dort entsprechend getrennt voneinander betrachtet und bewertet (20). Ebenso kommt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch für SZC im Juli 2016 zu dem Schluss, dass sich im vorliegenden Anwendungsgebiet unterschiedliche Therapiesituationen (akut und subakut) unterscheiden lassen (21).</p> <p>Die im Dossier dargestellten drei Therapiesituationen zeigen in der Versorgungsrealität aufgrund der sich unterscheidenden Therapieziele unterschiedliche Bedürfnisse. Zwischen den Populationen ergeben sich ein sich unterscheidender therapeutischer Bedarf und ein sich unterscheidender Mehrwert von SZC gegenüber dem aktuellen Therapiestandard. Dies kann im Rahmen der Nutzenbewertung nur</p>	<p>Zur Akutbehandlung kommen bei schweren Verläufen der Hyperkaliämie Hämodialyseverfahren in Betracht. Die Durchführung einer Hämodialyse stellt jedoch keine regelhafte Standardbehandlung der Hyperkaliämie dar. Zudem ist Natrium-Zirconium-Cyclosilicat nicht für die Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie explizit zugelassen, sodass Hämodialyseverfahren im zu bewertenden Anwendungsgebiet der chronischen Therapiesituation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.</p> <p>zu 3. Folgender Beschluss des G-BA liegt für dieses Anwendungsgebiet vor</p> <ul style="list-style-type: none"> – Beschluss über die frühe Nutzenbewertung von Patiromer vom 10.09.2018 <p>zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Es liegen nur wenige Ergebnisse aus klinischen Studien höchster Evidenzstufe zur Behandlung der Hyperkaliämie vor.</p> <p>Die Bewertung der vorliegenden Evidenz ergab, dass eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adäquat berücksichtigt werden, wenn die Therapiesituationen getrennt voneinander bewertet werden.</p> <p>Die Ausführungen des G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) im Oktober 2015 – zwar für einen anderen Wirkstoff, aber für einen vergleichbaren Sachverhalt – bestätigen das von AstraZeneca gewählte Vorgehen darüber hinaus. In der Niederschrift dieser Beratung heißt es: „Sollte [Wirkstoff] sowohl zur Therapie in der akuten Phase (...) als auch zur Langzeitbehandlung (...) zugelassen werden, können ggf. beide Teilpopulationen getrennt betrachtet werden. Hierfür bedarf es einer Konkretisierung im Rahmen der Angaben in der Fachinformation zur Abgrenzung der beiden unterschiedlichen Patientenpopulationen. Diese Unterteilung kann unter 4.1 Anwendungsgebiete erfolgen oder unter 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ (22).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Dementsprechend hält AstraZeneca daran fest, dass die Unterteilung der für eine Therapie mit SZC in Frage kommenden Patientinnen in die drei dargelegten Therapiesituationen sowie eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nur adäquat, sondern vor dem Hintergrund der Zielstellung der frühen Nutzenbewertung auch angezeigt ist.</p>	<p>Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik zweckmäßig ist. Eine patientenindividuelle Therapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie. In der vorliegenden Therapiesituation ist dies die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere die Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. eine Ernährungsumstellung und die Behandlung der Hyperkaliämie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss somit im Vergleichsarm einer Studie eine patientenindividuelle Anpassung der Standardtherapie gewährleistet sein. Diese umfasst Maßnahmen wie eine Ernährungsumstellung, eine Dosisanpassung und/oder ein Wechsel der bestehenden Begleitmedikation sowie ggf. die direkte Behandlung der Hyperkaliämie mit Polystyrolsulfonaten. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>Elemente der patientenindividuellen Therapie kommen auch für Patienten infrage, die mit Natrium-Zirconium-Cyclosilicat behandelt werden.</p> <p><i>Zur vorgeschlagenen Unterteilung der Patientinnen und Patienten:</i></p> <p>Kritisch gesehen wird zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Unterteilung in verschiedene Therapiesituationen auf Basis der Dosierungsempfehlungen der Fachinformation (Korrekturphase, Erhaltungsphase und Dialysepflichtigkeit). Die Tatsache, dass gemäß Fachinformationen</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		unterschiedliche Dosierungen empfohlen werden, rechtfertigt eine Unterteilung der Patientenpopulation nicht. Insbesondere ist es nicht sinnvoll, die Korrektur- und Erhaltungsphase getrennt voneinander zu bewerten. Das Therapiekonzept der Hyperkaliämie umfasst vielmehr beide Phasen (Korrektur- und Erhaltungsphase). Darüber hinaus sind dialysepflichtige Patientinnen und Patienten vom zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung einer Hyperkaliämie bereits umfasst. Eine Unterteilung in unterschiedliche Therapiesituationen ist daher nicht sachgerecht.
S. 4, Z. 13 S. 8, Z. 26ff	<p>b. Angemessenheit der Länge der zur Nutzenbewertung eingereichten Studien</p> <p><u>IQWiG-Nutzenbewertung</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die Studiendauer der von AstraZeneca zur Nutzenbewertung eingereichten Studien zu kurz sei. Für chronische Erkrankungen sei eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen vom G-BA gefordert.</p> <p><u>Position von AstraZeneca</u></p> <p>Korrekturphase Bei der akuten Therapie der Hyperkaliämie, d. h. der Senkung eines hyperkaliämischen sK-Spiegels in einen normokaliämischen Bereich, handelt es sich nicht um eine langfristige Therapie. In der Fachinformation von SZC wird für die Korrekturphase vielmehr eine Therapiedauer von 24 bis maximal 72 Stunden beschrieben, wobei die</p>	<p><u>Zur Studiendauer:</u></p> <p>Zudem ist die Studiendauer der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien, die beispielsweise maximal 10 Wochen in der Studie DIALIZE, 8 Tage in der Studie ENERGIZE bzw. 3 Wochen in der Studie ZS-003 betrug, nicht ausreichend für die Beurteilung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet der Hyperkaliämie. Denn bei chronischen Erkrankungen wird eine Mindestdauer von 24 Wochen für die frühe Nutzenbewertung als notwendig erachtet. Demzufolge ist die Studiendauer der vorgelegten Studien deutlich zu kurz zur Ableitung eines Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Normokaliämie üblicherweise innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht wird. Die Behandlungsdauer in den präsentierten Studien zur Korrekturphase entspricht also den Vorgaben der Fachinformation und ist deshalb angemessen. Die Studiendauer ist ausreichend, um beurteilen zu können, ob das Therapieziel der Korrekturphase, d. h. das schnelle Erreichen einer Normokaliämie, in dem in der Fachinformation definierten Zeitraum erreicht werden kann. Die vorliegende Studiendauer ist dementsprechend geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zVT zu demonstrieren. Eine Studienlänge von ≥ 24 Wochen für die akute Behandlung einer Hyperkaliämie mit dem therapeutischen Ziel rasch akut oder potenziell lebensbedrohliche Situationen zu beheben, ist aus Sicht von AstraZeneca nicht sachgerecht.</p> <p>Ähnlich äußert sich der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV im Oktober 2015. Zwar für einen anderen Wirkstoff, aber in einem vergleichbaren Sachverhalt heißt es in der zugehörigen Niederschrift: „Sofern die Dauer der Behandlung des zu bewertenden Arzneimittels gemäß Fachinformation auf 90 Tage beschränkt sein wird, erscheint die Behandlungsdauer von 90 Tagen in Verbindung mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen ausreichend“ (22).</p> <p>Dialysepflichtige PatientInnen</p>	<p><i>Zur vorgeschlagenen Unterteilung der Patientinnen und Patienten:</i></p> <p>Kritisch gesehen wird zudem die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Unterteilung in verschiedene Therapiesituationen auf Basis der Dosierungsempfehlungen der Fachinformation (Korrekturphase, Erhaltungsphase und Dialysepflichtigkeit). Die Tatsache, dass gemäß Fachinformationen unterschiedliche Dosierungen empfohlen werden, rechtfertigt eine Unterteilung der Patientenpopulation nicht. Insbesondere ist es nicht sinnvoll, die Korrektur- und Erhaltungsphase getrennt voneinander zu bewerten. Das Therapiekonzept der Hyperkaliämie umfasst vielmehr beide Phasen (Korrektur- und Erhaltungsphase). Darüber hinaus sind dialysepflichtige Patientinnen und Patienten vom zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung einer Hyperkaliämie bereits umfasst. Eine Unterteilung in unterschiedliche Therapiesituationen ist daher nicht sachgerecht.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse der Studie DIALIZE zeigen eindrücklich, dass SZC eine konsistente Kontrolle der Hyperkaliämie bei dialysepflichtigen PatientInnen ermöglicht, solange die Behandlung fortgesetzt wird. Gleichzeitig zeigt sich eine gute Verträglichkeit von SZC bei dialysepflichtigen PatientInnen. AstraZeneca sieht keine Anhaltspunkte dafür, dass Effektivität und Verträglichkeit bei langfristiger Anwendung von SZC nachlassen sollten (23).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Dementsprechend hält AstraZeneca daran fest, dass die Studienlänge von 48 Stunden für die Korrekturphase und die Studienlänge von acht Wochen für dialysepflichtige PatientInnen ausreichend sind, um einen Zusatznutzen von SZC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>	
<p>S. 8, Z. 2ff</p> <p>S. 11, Z. 1ff</p>	<p>c. Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien</p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>Das IQWiG beanstandet die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den im Dossier dargestellten Studien. Eine für PatientInnen individuelle Therapie – z. B. durch eine Anpassung der medikamentösen Therapie von Grund- oder Begleiterkrankungen – sei in den Studien entweder nicht erlaubt gewesen, hätte zum Abbruch der Studienmedikation geführt oder sei in nur sehr eingeschränktem Ausmaß (z. B. als Notfalltherapie) möglich gewesen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat zur Behandlung von Erwachsenen mit Hyperkaliämie wurden keine relevanten Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dennoch legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierten, kontrollierten Studien DIALIZE, ENERGIZE, ZS-002, ZS-003 und D9482C00002 (ZS-002 Japan) vor.</p> <p>In allen vorgelegten Studien wurde Natrium-Zirconium-Cyclosilicat gegenüber Placebo untersucht. Eine patientenindividuelle Therapie, die beispielsweise eine Anpassung der medikamentösen Therapie von Grund- oder Begleiterkrankungen ermöglicht, war in den</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von AstraZeneca</u></p> <p>Studie für dialysepflichtige PatientInnen (DIALIZE)</p> <p>Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie DIALIZE bildet den Versorgungsalltag dialysepflichtiger PatientInnen in Deutschland nach Ansicht von AstraZeneca adäquat ab und ist damit zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Studie DIALIZE wurde der Vergleichsgruppe zusätzlich zu einer Hintergrundtherapie Placebo gegeben. Im Rahmen der Hintergrundtherapie war jegliche Medikation erlaubt, die nach Ermessen der PrüferInnen für die Sicherheit und das Wohlbefinden der PatientInnen notwendig war. Dies beinhaltet eine adäquate Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen.</p> <p>Während der Studiendauer konnten die PatientInnen der Studie DIALIZE ihre vor Studienbeginn erhaltene Diuretika-Dosis fortführen. Bei den PatientInnen der Studie DIALIZE handelt es sich um stabil eingestellte DialysepatientInnen. Es wurden nur PatientInnen in die Studie eingeschlossen, die vor der Randomisierung seit mindestens drei Monaten eine stabile Dialyse erhielten. Tatsächlich bekamen 50% der eingeschlossenen PatientInnen bereits vor $\geq 6,4$ Jahren ihre erste Dialysebehandlung (Mittelwert 7,4 Jahre). Daher ist davon auszugehen, dass jegliche für die PatientInnen notwendige Hintergrund- und Begleitmedikation, die auch Diuretika umfasst, schon vor Studienbeginn den individuellen Bedürfnissen der jeweiligen PatientInnen entsprechend eingestellt war. Der Umstand, dass eine Initiation bzw.</p>	<p>vorgelegten Studien entweder nicht erlaubt, führte zum Abbruch der Studienmedikation oder war nur in sehr eingeschränktem Ausmaß, z. B. als Notfalltherapie, möglich. So wurde in der Studie DIALIZE lediglich in den ersten 4 Wochen bei Bedarf eine Anpassung der Dialysat-Kalium-Konzentration bei den dialysepflichtigen Studienteilnehmern erlaubt. In der Studie ENERGIZE war die Gabe kaliumsenkender Arzneimittel ausschließlich als Notfalltherapie erlaubt. In der Studie ZS-002 waren Ernährungsumstellungen explizit nicht vorgesehen. In der Studie ZS-003 sollten sämtliche Begleitmedikationen während der Studie konstant fortgeführt werden, während der Einsatz von Notfalltherapien zum Abbruch der Studienmedikation führte. In der Studie ZS-002 Japan waren über die Studienmedikation hinausgehende Arzneimittel zur Therapie der Hyperkaliämie nicht erlaubt. In der Gesamtschau lässt sich ableiten, dass eine patientenindividuelle Therapie insbesondere aufgrund der nicht erlaubten bzw. nur eingeschränkt erlaubten Anpassung der medikamentösen Therapie jeweils im Vergleichsarm der vorgelegten Studien nicht gewährleistet war, und die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht umgesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Änderung der Diuretika-Dosis in der Studie DIALIZE nicht vorgesehen war, stellt daher keine nennenswerte Einschränkung dar.</p> <p>Der Einsatz von Heparin dient der Antikoagulation während der Hämodialyse. Dabei wird eine für PatientInnen individuelle Heparin-Dosis festgelegt. Auch in der Studie DIALIZE konnte die vor Studienbeginn erhaltene Heparin-Dosis während des Studienverlaufs von den PatientInnen weiterhin eingenommen werden. Wie bei den Diuretika ist davon auszugehen, dass die stabil eingestellten dialysepflichtigen PatientInnen der Studie DIALIZE bereits eine individuell optimierte Heparin-Dosis erhielten. Eine Anpassung der Heparin-Dosis im Rahmen der Therapie einer Hyperkaliämie ist medizinisch nicht sinnvoll, da sie entweder mit einem erhöhten Risiko für die Bildung von Thromben oder mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht (24).</p> <p>Im Falle einer Hyperkaliämie bei dialysepflichtigen PatientInnen wird die Einleitung einer Dialyse empfohlen. Die Veränderung des sK-Spiegels kann dabei über die Auswahl des Dialysat-Kalium beeinflusst werden (24). In DIALIZE war eine Anpassung des Dialysat-Kaliums innerhalb der ersten vier Wochen der Studie bei Bedarf flexibel möglich. In den darauffolgenden vier Wochen konnte das Dialysat im Fall von ausgeprägten Hyperkaliämien oder Hypokaliämien ebenfalls angepasst werden.</p> <p>Im Rahmen einer Notfalltherapie waren in der Studie DIALIZE außerdem alle in Leitlinien empfohlenen Medikationen und Intervention (Kaliumbinder, Betasympathomimetika, Natriumhydrogencarbonat, Insulin/Glucose sowie jede zusätzliche Dialyse oder andere Form der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nierenersatztherapie) bereits ab einem sK-Spiegel >6 mmol/L erlaubt. In der Leitlinie der UK Renal Association zur Behandlung der Hyperkaliämie werden bei dialysepflichtigen PatientInnen Maßnahmen wie die oben genannten erst ab einem sK-Spiegel >6,5 mmol/L empfohlen (12). Damit ist der sK-Wert für die Einleitung einer Notfalltherapie in der Studie DIALIZE konservativ gewählt.</p> <p>Studien Korrekturphase (ZS-002, D9482C00002, ZS-003 und ENERGIZE) Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien für die Korrekturphase bildet den Versorgungsalltag erwachsener PatientInnen mit Hyperkaliämie in Deutschland nach Ansicht von AstraZeneca adäquat ab. Die Studien sind damit zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Die Einnahme einer bestehenden RAASi-Medikation konnte während des Studienverlaufs fortgeführt werden. Dies entspricht den Empfehlungen aus Leitlinien, in denen eine Anpassung bzw. das Absetzen von RAASi zur Senkung erhöhter sK-Spiegel höchst kritisch gesehen wird, weil reduzierte Dosierungen von RAASi oder ein auch nur kurzzeitiges Absetzen von RAASi mit einer gesteigerten Mortalität und dem gehäuften Auftreten von Hospitalisierungen assoziiert sind (2, 12, 25, 26). Darüber hinaus wäre der Effekt einer RAASi-Reduktion erst zu einem zeitlich verzögerten Zeitpunkt zu erwarten, sodass er im Rahmen der akuten Senkung des sK-Spiegels in der Korrekturphase eine untergeordnete Rolle spielt.</p> <p>Gleichermaßen kontrovers diskutiert wird eine kaliumarme Diät als effektive Intervention bei Hyperkaliämie (5, 27, 28). Ein möglicher Effekt wäre auch hier nicht innerhalb von 24 bis 48 Stunden zu erwarten.</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in den im Dossier dargestellten Studien in ausreichendem Maße umgesetzt. Dementsprechend sind die Studien für die Nutzenbewertung von SZC heranzuziehen.</p>	<p>Zusammenfassend sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nicht geeignet, um einen Vergleich von Natrium-Zirconium-Cyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können. Zum einen entspricht die jeweils im Vergleichsarm der Studien vorgenommene Behandlung nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum anderen ist die Studiendauer mit maximal 10 Wochen in der Studie DIALIZE deutlich zu kurz für eine Beurteilung des Zusatznutzens. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
<p>S. 15, Z. 25ff</p> <p>S. 14, Z. 32ff</p> <p>S. 15, Z. 16ff</p> <p>S. 15, Z. 36ff</p>	<p>d. Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation</p> <p><u>IQWiG Nutzenbewertung</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die von AstraZeneca hergeleitete Größe der Zielpopulation insgesamt eine Überschätzung darstelle, da PatientInnen mit notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämien aus der Zielpopulation auszuschließen seien. Das IQWiG schließt basierend darauf, auf eine Spanne von 77.698 – 308.496 PatientInnen für die Zielpopulation. Dabei weist das IQWiG darauf hin, dass die Untergrenze der Spanne eine Unterschätzung darstelle, da die Anzahl dialysepflichtiger PatientInnen ohne notfallmäßig zu behandelnde Hyperkaliämie aufgrund nicht vorliegender Daten in der Berechnung nicht berücksichtigt werden konnte.</p>	<p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet. Um diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen werden bei der Bestimmung der Patientenzahlen¹ einerseits die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten einer Routinedatenanalyse, und andererseits die</p>

¹ Siehe Dossierbewertung des IQWiG (A20-40)

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von AstraZeneca</u></p> <p>AstraZeneca stimmt den Ausführungen des IQWiG aus zwei maßgeblichen Gründen nicht zu.</p> <p>Erstens, sind notfallmäßig zu behandelnde PatientInnen mit Hyperkaliämie nach Ansicht von AstraZeneca grundsätzlich nicht aus der Zielpopulation auszuschließen. SZC hat eine breite Zulassung für erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie. Darüber hinaus wird SZC in Leitlinien explizit als zusätzliche Therapieoption in Notfallsituationen empfohlen (12).</p> <p>Zweitens, implizieren die Ausführungen des IQWiG, dass notfallmäßig zu behandelnde Hyperkaliämien eine Untergruppe einmaliger Hyperkaliämien seien. So führt das IQWiG auf Seite 15 aus: „Der pU legt in Modul 3 A zusätzliche Ergebnisse der Routinedatenanalyse vor. Demnach erfüllen 77 698 der 272 303 Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 (nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten) das Kriterium einer weiteren dokumentierten Diagnose der Hyperkaliämie oder Verordnung von Polystyrolsulfonat oder Patiromercalcium innerhalb der 3 Quartale, die auf das Indexquartal folgten. <i>In dieser Anzahl ist somit der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit notfallmäßig zu behandelnder Hyperkaliämie berücksichtigt.</i>“ Diese Schlussfolgerung ist nach Ansicht von AstraZeneca medizinisch nicht korrekt. Jede Hyperkaliämie stellt eine potenziell lebensbedrohliche Situation dar. Akute Notfallsituationen können sowohl im Zuge einer</p>	<p>zugrundeliegenden Angaben im vorangegangenen Beschluss² im Anwendungsgebiet der Hyperkaliämie berücksichtigt.</p>

² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>einmaligen Hyperkaliämie auftreten, als auch bei PatientInnen, die von chronischen oder regelmäßig rezidivierenden Hyperkaliämien betroffen sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Demnach hält AstraZeneca an der im Dossier beschriebenen Größe der Zielpopulation für die drei Therapieoptionen fest (vgl. Tabelle 1). In Summe ergibt sich eine Zielpopulation von 308.496 – 316.310 PatientInnen.</p> <p>Tabelle 1: Anzahl der GKV-PatientInnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Anwendungsgebiet</th> <th rowspan="2">Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</th> </tr> <tr> <th>Kodierung^a</th> <th>Kurzbezeichnung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation								
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung									

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Dialysepflichtige PatientInnen	36.193 – 44.007	
		Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Korrekturphase	272.303	
		Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Erhaltungsphase	61.700 – 77.698	
	a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			
S. 16, Z. 20ff S. 17, Z. 1ff	<p>e. Berechnung der Jahrestherapiekosten</p> <p><u><i>IQWiG Nutzenbewertung</i></u></p> <p>Hinsichtlich der Berechnung der Jahrestherapiekosten führt das IQWiG aus, dass es angemessener sei, eine Spanne von 2-4 Dialysen pro Woche anzunehmen, anstelle eines Mittelwerts von 3 Dialysen pro Woche.</p> <p>Zusätzlich weist das IQWiG darauf hin, dass die angegebenen Jahrestherapiekosten für SZC von 2.572,92 € bis 5.145,84 € für dialysepflichtige und 2.572,92 € bis 4.778,28 € für nicht dialysepflichtige PatientInnen aufgrund der Berücksichtigung von Verwurf überschätzt seien.</p> <p><u><i>Position von AstraZeneca</i></u></p> <p>Ergebnisse der Dialysis Outcome and Practice Study (DOPPS) zeigen, dass 97-99% der dialysepflichtigen PatientInnen in Deutschland 3</p>			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																						
	<p>Dialysen pro Woche erhalten (vgl. Tabelle 2). Die im Nutzendossier zu Grunde gelegte Annahme entspricht somit der Versorgungsrealität.</p> <p>Tabelle 2: Dialysesitzungen pro Woche in Deutschland</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Monat</th> <th rowspan="2">Gesamt</th> <th colspan="2">≤2</th> <th colspan="2">3</th> <th colspan="2">≥4</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Apr 12</td> <td>505</td> <td>11</td> <td>1,9%</td> <td>490</td> <td>97,7%</td> <td>4</td> <td>0,5%</td> </tr> <tr> <td>Aug 12</td> <td>522</td> <td>16</td> <td>2,8%</td> <td>505</td> <td>97,1%</td> <td>1</td> <td>0,1%</td> </tr> <tr> <td>Dez 12</td> <td>541</td> <td>16</td> <td>2,7%</td> <td>522</td> <td>96,9%</td> <td>3</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td>Apr 13</td> <td>568</td> <td>15</td> <td>2,3%</td> <td>550</td> <td>97,3%</td> <td>3</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td>Aug 13</td> <td>580</td> <td>12</td> <td>1,7%</td> <td>564</td> <td>97,8%</td> <td>4</td> <td>0,5%</td> </tr> <tr> <td>Dez 13</td> <td>597</td> <td>10</td> <td>1,3%</td> <td>584</td> <td>98,3%</td> <td>3</td> <td>0,4%</td> </tr> <tr> <td>Apr 14</td> <td>588</td> <td>9</td> <td>1,2%</td> <td>576</td> <td>98,3%</td> <td>3</td> <td>0,5%</td> </tr> <tr> <td>Aug 14</td> <td>601</td> <td>8</td> <td>1,0%</td> <td>591</td> <td>98,8%</td> <td>2</td> <td>0,2%</td> </tr> <tr> <td>Dez 14</td> <td>586</td> <td>7</td> <td>0,9%</td> <td>577</td> <td>98,9%</td> <td>2</td> <td>0,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>DOPPS: Dialysis Outcome and Practice Study Tabelle nach DOPPS Practice Monitor, Auswertung für Deutschland (29)</small></p> <p>Wird bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für SZC der Verwurf nicht mit berücksichtigt, ergeben sich minimal niedrigere Kosten als im Dossier unter Berücksichtigung des Verwurfs dargestellt wurden (30).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p>	Monat	Gesamt	≤2		3		≥4		N	%	N	%	N	%	Apr 12	505	11	1,9%	490	97,7%	4	0,5%	Aug 12	522	16	2,8%	505	97,1%	1	0,1%	Dez 12	541	16	2,7%	522	96,9%	3	0,4%	Apr 13	568	15	2,3%	550	97,3%	3	0,4%	Aug 13	580	12	1,7%	564	97,8%	4	0,5%	Dez 13	597	10	1,3%	584	98,3%	3	0,4%	Apr 14	588	9	1,2%	576	98,3%	3	0,5%	Aug 14	601	8	1,0%	591	98,8%	2	0,2%	Dez 14	586	7	0,9%	577	98,9%	2	0,3%	
Monat	Gesamt			≤2		3		≥4																																																																																
		N	%	N	%	N	%																																																																																	
Apr 12	505	11	1,9%	490	97,7%	4	0,5%																																																																																	
Aug 12	522	16	2,8%	505	97,1%	1	0,1%																																																																																	
Dez 12	541	16	2,7%	522	96,9%	3	0,4%																																																																																	
Apr 13	568	15	2,3%	550	97,3%	3	0,4%																																																																																	
Aug 13	580	12	1,7%	564	97,8%	4	0,5%																																																																																	
Dez 13	597	10	1,3%	584	98,3%	3	0,4%																																																																																	
Apr 14	588	9	1,2%	576	98,3%	3	0,5%																																																																																	
Aug 14	601	8	1,0%	591	98,8%	2	0,2%																																																																																	
Dez 14	586	7	0,9%	577	98,9%	2	0,3%																																																																																	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AstraZeneca hält daran fest, dass die Annahme von 3 Dialysen pro Woche für die Ableitung des jährlichen Verbrauchs von SZC für dialysepflichtige PatientInnen vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität angemessen ist.</p> <p>Unter Nicht-Berücksichtigung von Verwurf ergeben sich folgende Spannen für die Jahrestherapiekosten von SZC:</p> <p>Dialysepflichtige PatientInnen: 2.548,42 € – 5.096,83 €</p> <p>Nicht-Dialysepflichtige PatientInnen: 2.303,38 € – 4.655,76 €</p>	
<p>Abkürzungen</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; DOPPS: Dialysis Outcome and Practice Study; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; LIDI: Langes interdialytisches Intervall; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; sK: Serumkalium; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat (Sodium Zirconium Cyclosilicate)</p>		

Literaturverzeichnis

1. Esposito P, Conti NE, Falqui V, Cipriani L, Picciotto D, Costigliolo F, et al. New Treatment Options for Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2020;9(8).
2. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Manag Care.* 2015;21(15 Suppl):s307-15.
3. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):41-7.
4. Zieschang S. Hyperkaliämie im Praxisalltag. *Arzneiverordnung in der Praxis.* 2019.
5. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International.* 2020;97(1):42-61.
6. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A - Natriumzirconiumcyclosilicat (Lokelma®). 2021.
7. Yusuf AA, Hu Y, Singh B, Menoyo JA, Wetmore JB. Serum Potassium Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2016;44(3):179-86.
8. Bansal S, Pergola PE. Current Management of Hyperkalemia in Patients on Dialysis. *Kidney International Reports.* 2020;5(6):779-89.
9. Pun PH, Middleton JP. Dialysate Potassium, Dialysate Magnesium, and Hemodialysis Risk. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(12):3441-51.
10. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):339-54.
11. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Fachinformation Veltassa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Stand Oktober 2020.
12. The Renal Association. Clinical Practice Guidelines - Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. 2020.
13. Long B, Warix JR, Koyfman A. Controversies in Management of Hyperkalemia. *J Emerg Med.* 2018;55(2):192-205.
14. Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Management of patients with acute hyperkalemia. *Cmaj.* 2010;182(15):1631-5.
15. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3246-51.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Resonium® A, Stand Juni 2018.
17. TEVA GmbH. Fachinformation CPS Pulver. 2015.
18. AstraZeneca AB. Fachinformation Lokelma, Stand Januar 2021.

19. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, Usvyat LA, Weiner DE, Maddux FW, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2017;69(2):266-77.
20. European Medicines Agency. Lokelma: EPAR - Public assessment report. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lokelma-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 15.07.2021]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-071. 2016.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-109. 2015.
23. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2019;30(9):1723-33.
24. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC nephrology.* 2019;20(1):379.
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
26. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care.* 2015;21(11 Suppl):S212-20.
27. Clegg DJ, Headley SA, Germain MJ. Impact of Dietary Potassium Restrictions in CKD on Clinical Outcomes: Benefits of a Plant-Based Diet. *Kidney Med.* 2020;2(4):476-87.
28. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2017;28(11):3155-65.
29. German Practice Monitor. Prescribed Dialysis sessions per week. 2016. Verfügbar unter: <https://www.dopps.org/DPM/Germany/>. [Zugriff am: 21.07.2021]
30. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2021.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.7.2021
Stellungnahme zu	Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Lokelma®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat (Lokelma®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht.</p> <p>Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat ist zugelassen zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrades und der Symptomatik fest. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Alle fünf vorgelegten kontrollierten Studien wurden vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft. Begründet wurde dies mit der Umsetzung der Vergleichstherapie sowie der Studiendauer. Der Hersteller beansprucht hingegen für dialysepflichtige Patienten sowie Patienten in der Korrekturphase einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens jedoch beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Patienten in der Erhaltungsphase wird kein Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht begründen. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Natriumzirkoniumcyclosilicat
Stellungnahme von	Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH vertreibt in Deutschland Patiromer (Veltassa®), welches für das Indikationsgebiet der Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen zugelassen ist. Die vom G-BA, in der frühen Beratung zu Natriumzirkoniumcyclosilicat (SZC), festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst die Nutzung von Patiromer. Ebenfalls wird in der Bewertung des IQWiG auf das Nutzenbewertungsverfahren von Patiromer verwiesen. Der Zulassungsinhaber für Patiromer ist Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France.</p> <p>Im Folgenden wird zur Vereinfachung von der Nephrologica gesprochen, wenn die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stellungbezieht.</p> <p>Die Nephrologica nimmt zu folgendem Punkt Bezug auf die IQWiG Nutzenbewertung von SZC Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Größe der Zielpopulation	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>In der Bewertung des IQWiG wird darauf verwiesen, dass der G-BA bei der Beurteilung des Zusatznutzens voraussetzt, dass Patientinnen und Patienten nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und damit notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Und stellt dabei fest, dass für die Notfallbehandlung andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung stehen.</p> <p>Zu den Notfallmaßnahmen zählt die Stabilisierung des kardialen Membranpotenzials, die Senkung des Serumkaliumspiegels und die</p>	<p>In Anbetracht der Tatsache, dass sich in der Fachinformation von Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat keine Hinweise auf eine Notfallbehandlung finden und eine Normokaliämie gemäß Fachinformation üblicherweise binnen 24 bis 48 Stunden erreicht wird, wird vorausgesetzt, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer akut lebensbedrohenden und somit notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere medikamentöse und therapeutische</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sofortige Beendigung von potenziell Hyperkaliämie-fördernden Medikationen. Um im ersten Schritt der Notfallmaßnahme das kardiale Membranpotenzial zu stabilisieren, wird die intravenöse (i. v.) Verabreichung von Calciumgluconat empfohlen. Calcium ist ein funktioneller Antagonist von Kalium bei der neuromuskulären Übertragung und wirkt damit der Kalium-bedingten Depolarisation des Herzmuskels entgegen (1). Im zweiten Schritt ist der Serumkaliumspiegel zu senken, indem Kalium aus dem Blut in die Zellen verlagert wird. Dies kann u.a. mit der i. v. Applikation von Insulin und Glukose bewirkt werden, da durch das Insulin verstärkt Na⁺/K⁺ - ATPasen aktiviert werden.</p> <p>Nach der Membranstabilisierung und Kaliumverschiebung nach intrazellulär befindet sich der Patient in einem stabilen Zustand. Im Gegensatz zur Akutversorgung liegen für die mittel- und langfristige Behandlung der Hyperkaliämie keine medizinischen Leitlinien vor, so dass für die Beschreibung der Therapieoptionen auf Fachliteratur und Expertenmeinungen zurückgegriffen werden muss.</p> <p>Besteht die Notwendigkeit zusätzlich überschüssiges Kalium auszuscheiden, um so eine wiederkehrende Hyperkaliämie zu vermeiden, stehen mit Patiomer/ SZC/ CPS (Calciumpolystyrolsulfonat) /SPS (Natriumpolystyrolsulfonat) weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Zusätzlich steht noch die Möglichkeit offen über, nicht indikationsspezifisch zugelassene, Medikamente/ Behandlung wie die Gabe von Diuretika oder das Durchführen einer Dialyse den Serumkaliumspiegel langfristig zu regulieren, um eine wiederkehrende Hyperkaliämie zu verhindern.</p> <p>Die Fachinformation von Patiomer enthält, wie auch bei SZC, CPS und SPS, keine Indikation über einen notfallmäßigen Einsatz bei akut</p>	<p>Maßnahmen zur Verfügung. Demzufolge sind Elektrolytlösungen zur Hämodialyse, die auch im Rahmen einer bestehenden Hyperkaliämie zugelassen sind, für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht von Relevanz.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lebensbedrohlicher Hyperkaliämie (2,3,4,5). Dementsprechend wurde im Nutzenbewertungsdossier von Patiromer diese Patientengruppe nicht mit in die Berechnung der Größe der Zielpopulation miteinbezogen.</p> <p>Das IQWiG stellt in der Nutzenbewertung zu Patiromer fest, dass durch die Wahl eines M2Q Kriteriums im Sinne des Aufgreifkriteriums von - 1 stationäre Diagnose plus 1 Verordnung oder 1 ambulante Diagnose, statt ausschließlich eine stationäre Diagnose – die Gabe von Patiromer keine Notfallbehandlung darstellt (6). Damit wurde sichergestellt, dass die Auswahl der Patientinnen und Patienten auf die Gruppe der nicht lebensbedrohlichen Hyperkaliämien beschränkt ist. Die Erfüllung der weiteren genutzten Aufgreifkriterien stellen eine gesicherte Diagnose im Sinne des M2Q-Kriteriums dar, sodass es nicht zur Überschätzung der Patientenpopulation aufgrund von Unsicherheiten in der Codierung und Datenübertragung kommt.</p> <p>Die Nephrologica kann der Herleitung für die Anzahl der GKV-Patienten in der Teilpopulation Erhaltungsphase von SZC folgen und schätzt auch die Darstellung der Patientenzahlen als realistisch ein. Diese stellen für die Nephrologica jedoch die gesamte Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten dar, welche unter einer Hyperkaliämie leiden. Da die Patientengruppe der Erhaltungsphase bereits alle Patientinnen und Patienten aus der Korrekturphase berücksichtigt, welche nicht unter einer notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden, jedoch dem Kriterium einer gesicherten Diagnose (M2Q) entsprechen. Ebenfalls berücksichtigt in der Darstellung der</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet. Um diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen werden bei der Bestimmung der Patientenzahlen¹ einerseits die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten einer Routinedatenanalyse, und andererseits die zugrundeliegenden Angaben im vorangegangenen Beschluss² im Anwendungsgebiet der Hyperkaliämie berücksichtigt.</p>

¹ Siehe Dossierbewertung des IQWiG (A20-40)

² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulation zu Patiomer sind bereits die dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten. Dementsprechend ist die Nephrologica der Ansicht, dass der G-BA Beschluss über die Größe der Zielpopulation von 2018 weiterhin die korrekte Anzahl an möglichen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie darstellt (7).	

Literaturverzeichnis

- 1) Gross P, Passauer J. Störungen des Kaliumhaushaltes. Internist (Berl). 1998;39(8):810-814.
- 2) Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Veltassa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2020 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
- 3) AstraZeneca. Lokelma 5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Lokelma 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2021.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
- 4) Teva. CPS Pulver 0,993 g/g PulverPulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen/Rektalsuspension[online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
- 5) Sanofi. Resonium A 94 – 110 mg/g, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen/Rektalsuspension[online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
- 6) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung IQWiG vom 2.7.2018 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiromer [online]. 2018.
- 7) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiromer [online]. 2018.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Natrium-Zirconium-Cyclosilicat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. August 2021

von 10:00.MM Uhr bis 10:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma AstraZeneca GmbH:

Frau Dr. Büchner

Herr Dr. Hinterding

Frau Dr. Lauenroth

Herr Dr. Scherg

Angemeldete Teilnehmende der Firma Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH:

Frau Kohls

Herr Dr. Golden

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zur Fortsetzung der mündlichen Anhörungen zur Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V begrüßen, hier zum Wirkstoff Natrium-Zirconium-Cyclosilicat zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen. Es geht um die Nutzenbewertung des IQWiG vom 29. Juni 2021.

Ich möchte mich kurz vorstellen: Ich heiße Christian Zahn und vertrete Herrn Professor Hecken, der heute nicht hier sein kann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundeszuschusses und der Stellvertreter von Herrn Professor Hecken im Unterausschuss Arzneimittel.

Schriftliche Stellungnahmen haben der Hersteller AstraZeneca, Fresenius und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller abgegeben.

Wir müssen, da wir ein Wortprotokoll führen, die Teilnehmerliste abfragen, weil wir das sonst nicht ordnungsgemäß abwickeln können. Ich muss zunächst den pharmazeutischen Unternehmer fragen: Sind Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Hinterding, Frau Dr. Lauenroth und Herr Dr. Scherg da? Seien Sie herzlich willkommen! Von Fresenius sollten Frau Kohls und Herr Dr. Golden da sein sowie Herr Dr. Rasch vom vfa.

Ich würde als Erstes gerne dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, Stellung zu nehmen. Wer macht das von Ihnen?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das würde ich gern übernehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Büchner, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Zahn, für die einleitenden Worte. – Sehr geehrtes Gremium! Wie schon gesagt, sprechen wir heute über Natrium-Zirconium-Cyclosilicat; ich werde im Folgenden SZC dazu sagen, oder auch Lokelma, das ist der Brandname. Das ist ein innovativer Kaliumbinder, der bei Hyperkaliämie zugelassen ist. Vielleicht kurz zu meinen Kollegen, mit denen ich heute hier bin: Das sind Herr Dr. Hinterding und Herr Dr. Scherg aus der Medizin und Frau Dr. Lauenroth; die wie ich aus dem Bereich Marktzugang, Gesundheitspolitik und Erstattung kommt. Frau Dr. Lauenroth und Herr Dr. Scherg zeichnen sich maßgeblich für die Dossiererstellung und den gesamten AMNOG-Prozess für SZC aus.

Ich möchte in den einleitenden Worten im Wesentlichen drei Punkte adressieren, zum einen den therapeutischen Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie und die Relevanz von SZC in der Versorgung. Im zweiten Punkt möchte ich die Angemessenheit der Bewertung von SZC in den drei verschiedenen Therapiesituationen beschreiben, die wir im Dossier differenziert voneinander dargestellt haben, nämlich Korrektur, Erhaltung und Dialyse, und im dritten Punkt darauf Bezug nehmend die adäquate Umsetzung der zVT ansprechen.

Kommen wir im ersten Punkt direkt zum therapeutischen Bedarf: Eine Hyperkaliämie liegt dann vor, wenn ein Serumkaliumspiegel mit einem Wert von > 5 mmol überschritten wird. Die Hauptursachen dafür sind Funktionseinschränkung der Niere, aber auch die Einnahme bestimmter Medikamente, ganz besonders Medikamente der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren-Gruppe, kurz RAASi, also im Wesentlichen Patientinnen und Patienten, die von einer chronischen Niereninsuffizienz, aber auch von einer Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck betroffen sind. Eine Hyperkaliämie – ich glaube, es ist wichtig, dass man das versteht – kann für die Betroffenen immer auch ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand sein. Eine Hyperkaliämie kann gefährliche Arrhythmien auslösen, die sogar zum plötzlichen Herztod führen können. Das ist im Übrigen unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten Symptome verspüren oder nicht. Das hat mit der Relevanz nichts zu tun. Das zeigt

auch der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Hyperkaliämien sind mit einer erhöhten Mortalität, einer gesteigerten Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen und auch mit vermehrten Hospitalisierungen assoziiert.

Darüber hinaus kann die Hyperkaliämie auch Auswirkungen auf das Therapiemanagement von Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz haben, weil die Hyperkaliämie häufig dazu führt, dass die notwendige RAASi-Medikation angepasst, meistens reduziert oder sogar abgesetzt wird, was auch entsprechende Implikationen haben kann.

Hier kommt SZC als relevante neue Therapieoption für Patienten mit Hyperkaliämie ins Spiel. In der akuten Therapie besteht der Mehrwert von SZC insbesondere im schnellen Wirkeintritt. SZC wirkt bereits nach einer Stunde. Wenn wir das mit SPS oder CPS vergleichen: Hier haben wir einen Wirkeintritt nach über vier Stunden, aber auch bei dem Produkt Patiromer sehen wir einen Wirkeintritt erst nach vier und sieben Stunden. Wenn wir das mit anderen schnell wirksamen Therapieoptionen wie beispielsweise Insulin plus Glucose oder Salbutamol, Natriumhydrogencarbonat vergleichen, ist sicherlich ein großer Mehrwert von SZC, dass das überschüssige Kalium tatsächlich aus dem Körper entfernt wird und wir nicht nur eine Verschiebung vom extra- in den intrazellulären Raum sehen, wo auch immer das Risiko eines Rebound-Effektes vorliegt, sodass nach zwei Stunden der Serumkaliumspiegel wieder ansteigt und im Grunde nichts gewonnen wurde.

In der chronischen Therapie ermöglicht SZC eine langfristige und effektive Aufrechterhaltung der Normokaliämie, sodass die Patientinnen und Patienten, die häufig mit RAASi therapiert werden, ihre Therapie entsprechend den Leitlinien weiter bekommen können. Ein großer Vorteil von SZC ist sicherlich, dass die Einnahme in keinem zeitlichen Abstand zu der Einnahme anderer Medikamente oder auch zur Nahrungsaufnahme zu stehen hat. Gleichzeitig zeigt SZC ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Wir sehen bei anderen Kaliumbindern teilweise sehr schwerwiegende Nebenwirkungen wie beispielsweise Darmnekrosen. So etwas ist für SZC in keinsten Form beschrieben.

Bei dialysepflichtigen Patienten besteht der Therapiestandard zur Senkung erhöhter Serumkaliumspiegel in der Durchführung von Dialysen. Kaliumbinder werden in den Leitlinien aufgrund begrenzter Daten und der eher ungünstigen Nebenwirkungsprofile nicht regelhaft als Therapie empfohlen. Hier steht mit SZC erstmals ein Kaliumbinder zur Verfügung, der basierend auf den Daten der DIALIZE-Studie explizit auch zur Anwendung bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten zugelassen ist und die Therapie sinnvoll ergänzen kann.

Damit komme ich zu meinem zweiten Punkt, der Aufteilung in die drei Gruppen Korrektur, Erhaltung und Dialyse: Das IQWiG hat in seiner Bewertung gesagt, dass die getrennte Betrachtung von Korrekturen in der Erhaltungsphase nicht sinnvoll sei, weil das Therapiekonzept der Hyperkaliämie beide Phasen umfasse. Tatsächlich ergeben sich aber aus der Versorgungsrealität durchaus unterschiedliche Therapieziele für diese verschiedenen Gruppen von Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie. Das erfordert aus unserer Sicht eine differenzierte Betrachtung und auch eine differenzierte Bewertung. In der akuten Therapie – wir haben sie in unserem Dossier „Korrekturphase“ genannt – besteht das Therapieziel darin, möglichst schnell den Serumkaliumspiegel in den Normbereich zu senken, um die bereits genannten Arrhythmien zu vermeiden. An diese Korrekturphase kann sich eine langfristige Therapie der Hyperkaliämie anschließen; das muss aber nicht der Fall sein. Diese Therapie bezeichnen wir in unserem Dossier als „Erhaltungsphase“. Hier besteht das Therapieziel darin, nicht schnell zu denken, sondern es geht darum, die Normokaliämie langfristig aufrechtzuerhalten.

Die dritte Gruppe, die wir noch abgrenzen müssen, sind die dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten. Hier besteht das Therapieziel darin, nach dem langen interdialytischen Intervall, zum Beispiel nach einem Wochenende, einen prädialytischen Kaliumspiegel zu erzielen, der sich konstant im normalen Bereich befindet. Diese genannten drei

Therapiesituationen spiegeln sich gleichermaßen in den relevanten Leitlinien wider. Auch hier wird zwischen der akuten und der chronischen Therapie der Hyperkaliämie unterschieden, aber auch der Therapie dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie. Entsprechend gilt es, diese Therapiesituationen getrennt voneinander zu betrachten.

Damit komme ich zum dritten Punkt, der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ich werde mich hier auf die Korrekturphase und die Therapie von Dialysepatientinnen und -patienten fokussieren, für die wir einen Zusatznutzen ableiten. Das IQWiG beanstandet die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den im Dossier dargestellten Studien. Der G-BA hatte uns in der zVT-Beratung die zVT als eine für Patientinnen und Patienten individuelle Therapie definiert. Dazu gehört auch die patientenindividuell optimierte Behandlung der Grund- und Begleiterkrankung. Dieser Definition können wir folgen. Wir sehen allerdings ergänzend die Notwendigkeit, die zVT innerhalb der gerade dargestellten Therapiesituation auf diese Therapiesituation zu konkretisieren, zu spezifizieren.

Was vielleicht auch noch wichtig ist: Die frühe Beratung, die wir zur zVT hatten, fand statt, bevor die Leitlinien aktualisiert worden sind, sodass die Konkretisierung, die wir vorgenommen haben, aus unserer Sicht entsprechend der Aktualisierung der Leitlinien sachgemäß ist und die Leitlinien widerspiegelt.

Schauen wir uns einmal die Gruppe der dialysepflichtigen Patienten und Patientinnen an: Hier haben wir die DIALIZE-Studie eingereicht. In dieser Studie wurden stabil eingestellte dialysepflichtige Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Diese haben im Prinzip bereits seit siebeneinhalb Jahren Dialyse bekommen. Wir sprechen von Patientinnen und Patienten, bei denen die Grund-, aber auch die Begleiterkrankung bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie individuell optimiert behandelt wurden. Diese optimierte Therapie wurde während der Studie weiter genommen, und auch Anpassungen waren mit wenigen Ausnahmen jederzeit erlaubt; natürlich nach Ermessen der Ärztinnen und Ärzte. Als Therapieoption zur Behandlung der Hyperkaliämie konnte das Dialysatkalium innerhalb der ersten vier Wochen der Studie flexibel angepasst werden und in den darauffolgenden vier Wochen ab einem Serumkalium von 6, was absolut der Versorgungsrealität entspricht. Alle weiteren Therapieoptionen zur Kaliumsenkung, die in den Leitlinien empfohlen werden, konnten ab Serumkalium 6 ohne Einschränkung gegeben werden. Das war im Studienprotokoll übrigens als Notfallmedikation bezeichnet.

In der Korrekturphase haben wir die Studien ZS-002, die japanische Studie, und die ZS-003 eingereicht. Wir haben das als Metaanalyse zusammengefasst dargestellt. Auch diese Studien bilden aus unserer Sicht die Umsetzung der zVT für die Korrekturphase gemäß dem Versorgungsalltag adäquat ab. Hier war es so, dass die vorherige Medikation, also auch die RAASis, weitergeführt werden konnten, was den Leitlinienempfehlungen entspricht, weil es nicht wünschenswert ist, dass ein erhöhter Serumkaliumspiegel zu einer Reduzierung der RAASi-Medikation führt. Man muss hier sicherlich sagen: Im Hinblick auf die kurze Therapiedauer, von der wir in der Korrekturphase sprechen, wäre ein möglicher Effekt bei einer Anpassung der RAASi-Medikation sowieso erst mit einer zeitlichen Verzögerung zu einem späteren Zeitpunkt zu erwarten gewesen. Das Gleiche gilt für das Thema Ernährungsumstellung. Tatsächlich ist es so, dass eine Ernährungsberatung nicht stattgefunden hat, aber auch hier kann man sagen, dass ein möglicher Effekt einer Ernährungsumstellung nicht innerhalb von 24 bis 48 Stunden zu erwarten gewesen wäre.

Andere Kaliumbinder durften im Rahmen der Notfalltherapie auch in der Korrekturphase gegeben werden, sodass wir feststellen können, dass die zVT adäquat umgesetzt wurde. Wir sehen für alle drei Therapiesituationen SZC tatsächlich als wichtige zusätzliche neue Therapieoption. Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung im Wesentlichen die Evidenz für die dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten und für die Korrekturphase eingereicht. Sie zeigt aus unserer Sicht genau das. Entsprechend haben wir für diese beiden Patientengruppen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Damit möchte ich auch schon meine Eingangsworte schließen und, Herr Zahn, an Sie zurück übergeben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Büchner, für Ihre Worte. – Ich möchte diese hier im Unterausschuss gern zur Diskussion stellen und bitte um Wortmeldungen. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, Frau Büchner. – Ich würde gern auf den einen Punkt zur Angemessenheit der Behandlungsdauer und zur Trennung der verschiedenen Therapiephasen eingehen. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement gesagt, und das stimmt auch so, dass die Patienten, die für eine Kaliumsenkung infrage kommen, beispielsweise Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, chronischer Herzinsuffizienz oder auch Bluthochdruck sind. Wie der Name schon sagt, sind das chronische Erkrankungen, und man kann davon ausgehen, dass diese Patienten einen erhöhten Kaliumspiegel haben, der gesenkt werden muss und ein Wiederaufleben des erhöhten Kaliumspiegels, also das Aufrechterhalten der Normokaliämie, das Ziel für diese Patienten ist. In der Fachinformation steht tatsächlich, dass das Erhaltungsregime eingehalten werden sollte, wenn eine Normokaliämie in der Korrekturphase erreicht wird, was dafürspricht, dass die Behandlung mit SZC tatsächlich auf eine Dauerbehandlung ausgelegt ist und deshalb die Korrekturphase allein nicht ausreichend ist, weil diese Patienten zwangsläufig in die Erhaltungsphase übergehen müssen. Insofern liegt eine chronische Situation vor. Für diese Patienten gehört die Korrekturphase als Beginn der Therapie dazu, die aber dann automatisch in die Erhaltungsphase übergeht. Von daher ist mir das mit der Trennung der beiden Phasen noch nicht ganz klar. Vielleicht können Sie das noch ein wenig ausführen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das von Ihnen? – Herr Dr. Scherg, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Scherg (AstraZeneca): Vielen Dank für diese Frage. – Es ist tatsächlich so, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in den von uns dargestellten Studien Grunderkrankungen hatte, die zu Hyperkaliämie führen. Das kann die chronische Niereninsuffizienz sein, es kann auch eine Herzinsuffizienz mit der entsprechenden Medikation sein. Trotzdem ist es so, dass es im medizinischen Alltag auch Ursachen, insbesondere für die akute Hyperkaliämie gibt, die reversibel sind. Es können verschiedene Entitäten sein. Ich kann als Beispiel einen Patienten/eine Patientin nennen, die sich zum Beispiel in der Notaufnahme mit einer Hyperkaliämie auf dem Boden eines akuten Nierenversagens präsentiert. Dieses akute Nierenversagen kann beispielsweise durch einen Stein im Harnleiter bedingt sein, es kommt zu einem Rückstau mit einem Verlust der Nierenfunktion, einer Störung der Entgiftung und der Hyperkaliämie. In diesem Fall ist die Ursache leicht diagnostizierbar und schnell therapierbar. Typischerweise sieht man dann eine schnelle Besserung der Entgiftungsleistung der Nieren, und entsprechend entfällt dann die Ursache für die Hyperkaliämie. Ich denke, anhand dieses Falles kann man sehen, dass es Beispiele für Patientinnen und Patienten gibt, die nur in der Korrekturphase kurzfristig behandelt werden müssen, weil die zugrundeliegenden Ursachen für die Hyperkaliämie danach nicht weiter bestehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Scherg. – Herr Vervölgyi dazu.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Wenn ich das richtig verstanden habe, sind in den Studien solche Patienten nicht eingeschlossen worden, sondern Patienten, die aufgrund einer chronischen Erkrankung ihre Hyperkaliämie haben und langfristig behandelt werden müssen. Dass es solche Patienten geben kann, mag sein, aber dann ist die Frage: Sind die in den Studien untersucht worden?

Herr Dr. Scherg (AstraZeneca): Dazu kann ich auch gerne etwas sagen. Es ist tatsächlich nicht so, dass es in allen Studien, die wir in der Korrekturphase gezeigt haben, ein Einschlusskriterium war, dass diese Hyperkaliämie chronisch ist oder auf dem Boden einer

chronischen Niereninsuffizienz besteht. Lediglich die Studie ZS-002 hatte als Kriterium eine eingeschränkte Nierenfunktion. In der japanischen Studie, in der Studie ZS-003, und insbesondere in der ENERGIZE-Studie war es nicht so, dass die Hyperkaliämie auf dem Boden einer bestimmten Entität bestehen musste. Wenn ich genauer auf die ENERGIZE-Studie eingehen darf: Es war eine Studie, bei der der Mehrwert von SZC in der notfallmäßigen Therapie der lebensbedrohlichen Hyperkaliämie untersucht werden musste, die auch in der Notaufnahme durchgeführt wurde. Hierbei gab es, wie gesagt, keine Einschränkungen in Bezug auf die Ursache der Hyperkaliämie. Die musste nicht zum Beispiel in einer chronischen Niereninsuffizienz bestehen. Entsprechend haben wir auch diese Patientinnen und Patienten mit untersucht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Scherg. – Gibt es weitere Fragen? – Keine weiteren Fragen? – Dann sind wir schon am Ende dieser Anhörung. Frau Dr. Büchner, dann ist es eine kurze Debatte gewesen. Ich gebe Ihnen trotzdem, weil es zum Ritual der Anhörung gehört, Gelegenheit, diese kurze Debatte zusammenzufassen und dazu Stellung zu nehmen.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank. – Ich gehe davon aus, dass das so überzeugend war, dass keine weiteren Fragen aufgetreten sind. Vielen Dank für die Möglichkeit. Wir hätten gerne weitere Fragen beantwortet, aber ich glaube, ich muss nicht noch einmal alles wiederholen, was ich gerade erst gesagt habe. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Büchner. – Ich möchte mich bei Ihnen allen für diese Anhörung bedanken, die hiermit beendet ist. Die nächste Anhörung findet um 11 Uhr statt. Ich bitte alle, die daran teilzunehmen haben, sich dann wieder einzuwählen. Allen anderen wünsche ich einen schönen Tag, alles Gute für diese Restwoche und auf Wiedersehen! Tschüss!

Schluss der Anhörung: 10:24 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-B-071 Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat

Stand: Juli 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Natrium-Zirkonium-Cyclosilicat Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Poly(styrol-co-divinylbenzol)-sulfonsäure, als Calcium- oder Natriumsalz
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse zur Hyperkaliämie vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Natrium-Zirkonium-Cyclosilikat V03AE Lokelma®	Lokelma ist angezeigt für die Behandlung von Hyperkaliämie bei Erwachsenen.
Poly(styrol-co-divinylbenzol)-sulfonsäure, als Salz; V03AE01 (z.B. Resonium A®, CPS Pulver®...)	Behandlung der Hyperkaliämie.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	1
Indikation:.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	3
Cochrane Reviews.....	3
Systematische Reviews	5
Leitlinien	5
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	11
Literatur:.....	13
Anhang:.....	14

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hyperkaliämie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.06.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 117 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 2 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung der Hyperkaliämie bei Erwachsenen.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

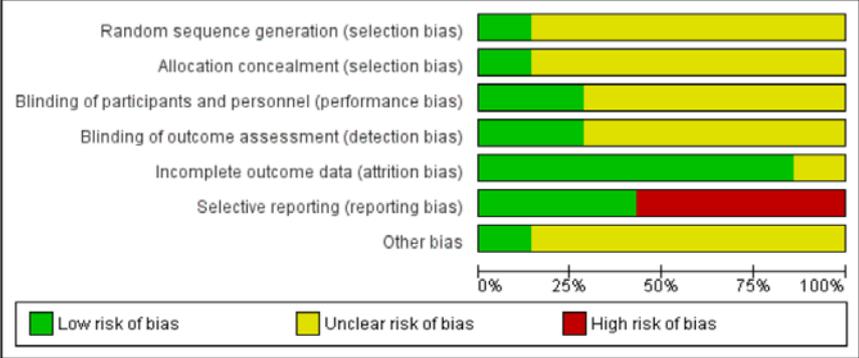
Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

Es konnten keine relevanten IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse zum AWG identifiziert werden.

Cochrane Reviews

<p>Batterink J et al., 2015 [1]. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This review looked at the benefits and harms of pharmacological treatments used in the acute management of hyperkalaemia in adults. This review evaluated the therapies that reduce serum potassium as well as those that prevent complications of hyperkalaemia.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: The study population of this review was adults (aged 18 years and over) with hyperkalaemia receiving pharmacological therapy to reduce serumpotassium or to prevent arrhythmias. (Hyperkalaemia was defined as serum potassium concentration \geq 4.9 mmol/L.)</p> <p>Intervention: All pharmacological therapies used in the short-term management of hyperkalaemia were considered, including interventions used to reduce serum potassium as well as therapies used to prevent arrhythmias.</p> <p>Komparator: placebo or another pharmacological therapy</p> <p>Endpunkte: primary: Serum potassium, Mortality, Arrhythmias; secondary: Dialysis, ECG changes, Adverse events</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 08/2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 studies/241 participants</p> <p> </p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The following items were independently assessed by at least two authors using the risk of bias assessment tool.</p> <p><i>Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies</i></p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Risk of Bias Item</th> <th>Low risk of bias (%)</th> <th>Unclear risk of bias (%)</th> <th>High risk of bias (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Random sequence generation (selection bias)</td> <td>10</td> <td>90</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Allocation concealment (selection bias)</td> <td>10</td> <td>90</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Blinding of participants and personnel (performance bias)</td> <td>25</td> <td>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Blinding of outcome assessment (detection bias)</td> <td>25</td> <td>75</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Incomplete outcome data (attrition bias)</td> <td>85</td> <td>15</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Selective reporting (reporting bias)</td> <td>45</td> <td>55</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Other bias</td> <td>10</td> <td>90</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Risk of Bias Item	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)	Random sequence generation (selection bias)	10	90	0	Allocation concealment (selection bias)	10	90	0	Blinding of participants and personnel (performance bias)	25	75	0	Blinding of outcome assessment (detection bias)	25	75	0	Incomplete outcome data (attrition bias)	85	15	0	Selective reporting (reporting bias)	45	55	0	Other bias	10	90	0
Risk of Bias Item	Low risk of bias (%)	Unclear risk of bias (%)	High risk of bias (%)																														
Random sequence generation (selection bias)	10	90	0																														
Allocation concealment (selection bias)	10	90	0																														
Blinding of participants and personnel (performance bias)	25	75	0																														
Blinding of outcome assessment (detection bias)	25	75	0																														
Incomplete outcome data (attrition bias)	85	15	0																														
Selective reporting (reporting bias)	45	55	0																														
Other bias	10	90	0																														
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>																																

- No study evaluated the efficacy of pharmacological interventions for preventing clinically relevant outcomes such as mortality and cardiac arrhythmias
- Sodium polystyrene or other potassium-binding resins:*
- No published RCTs evaluating sodium polystyrene or other potassium-binding resins in hyperkalaemic patients, so we cannot comment on the efficacy of this intervention
- Sodium bicarbonate versus placebo:*
- No studies compared sodium bicarbonate with placebo
- IV calcium:*
- No RCTs found evaluating IV calcium for the treatment of hyperkalaemia

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Evidence for the acute pharmacological management of hyperkalaemia is limited, with no clinical studies demonstrating a reduction in adverse patient outcomes. Of the studied agents, salbutamol via any route and IV insulin-dextrose appear to be most effective at reducing serum potassium. There is limited evidence to support the use of other interventions, such as IV sodium bicarbonate or aminophylline. The effectiveness of potassium binding resins and IV calcium salts has not been tested in RCTs and requires further study before firm recommendations for clinical practice can be made.

Quality of evidence:

The quality of the evidence evaluating pharmacological therapies for reducing serum potassium is generally poor. There was insufficient reporting of allocation procedures, blinding and statistical techniques in nearly all studies. However, the outcome evaluated by most studies (serum potassium) is objective so these methodological short-comings may not have biased the results to any great extent.

Overall completeness and applicability of evidence:

The evidence for acute pharmacological management of hyperkalaemia is strikingly incomplete. For example, sodium polystyrene sulphonate and other potassium-binding resins are routinely used to decrease serum potassium despite a lack of RCTs evaluating these medications in hyperkalaemic patients. Similarly, IV calcium is commonly administered to patients with hyperkalaemia for membrane stabilization despite the absence of any clinical studies to support its use. This shortage of prospective, clinical outcome data likely relates to ethical concerns associated with using endpoints such as cardiac arrhythmia or death. Clinicians cannot justify placebo-controlled studies when available observational data suggests that patient outcomes are poor when hyperkalaemia is left untreated.

	<p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Ergebnisteil wurden nur die zugelassenen Interventionen dargestellt
--	--

Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews im betreffenden AWG identifiziert werden.

Leitlinien

<p>UK Renal Association, 2014 [2].</p> <p>Clinical practice guideline treatment of acute hyperkalaemia in adults</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: This guideline has been developed to improve the treatment of acute hyperkalaemia and reduce the risk of complications associated with hyperkalaemia and its treatment.</p> <p>Scope This guideline focuses on the recognition and emergency treatment of acute hyperkalaemia in adults in secondary care settings. It is applicable to clinicians in all specialties. This guideline does not comprehensively cover the treatment of hyperkalaemia in out-patient or primary care settings.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Suchzeitraum: The literature was reviewed using a multiple database search - The Cochrane Library (1995-2013), Ovid MEDLINE (1946-2013), EMBASE (1974-2013), PubMed (1960-2013), Up-to-Date (2011), Web of Knowledge (2001-2013). The keywords used for literature search were – hyperkalaemia, potassium, treatment, arrhythmias, insulin, salbutamol, calcium, dialysis and cardiac arrest.</p> <p>LoE und GoR: The recommendations in each guideline statement have been graded using the GRADE system in evaluating the strength of each recommendation (1 = strong, 2 = weak) and quality of evidence (A= high, B = moderate, C= low, D = very low). Each guideline statement begins with a recommendation (Grade 1 evidence) or a suggestion (Grade 2 evidence).</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <p>Limitations: Most studies assessing the efficacy of treatment for</p>

	<p>hyperkalaemia are of patients with end-stage renal disease, are small and have variable designs. Most studies do not assess the incidence of arrhythmias in clinically significant hyperkalaemia and the evidence for the use of intravenous calcium salts in preventing and treating arrhythmias is limited to case reports and anecdotal evidence. Adverse events, including hypoglycaemia, are not consistently reported.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>5. Hyperkalaemia (Guidelines Hyperkalaemia 5.1- 5.6)</p> <p>Guideline 5.1 – Hyperkalaemia: Summary of treatment strategy</p> <p>We recommend that the treatment of hyperkalaemia follows a logical 5-step approach. (1B)</p> <p>Guideline 5.2 – Hyperkalaemia: STEP 1 - Protect the heart; intravenous calcium salts</p> <p>We recommend that intravenous calcium chloride or calcium gluconate, at an equivalent dose (6.8mmol), is given to patients with hyperkalaemia in the presence of ECG evidence of hyperkalaemia. (1A)</p> <p>Guideline 5.3.1 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; insulin-glucose infusion</p> <p>We recommend that insulin-glucose (10 units soluble insulin in 25g glucose) by intravenous infusion is used to treat severe (K⁺ ≥ 6.5 mmol/L) hyperkalaemia. (1B)</p> <p>Guideline 5.3.2 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; insulin-glucose infusion</p> <p>We suggest that insulin-glucose (10 units soluble insulin in 25g glucose) by intravenous infusion may be used to treat moderate (K⁺ 6.0-6.4 mmol/L) hyperkalaemia. (2C)</p> <p>Guideline 5.4.1 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; salbutamol</p> <p>We recommend nebulised salbutamol 10-20mg is used as adjuvant therapy for severe (K⁺ ≥ 6.5 mmol/L) hyperkalaemia. (1B)</p> <p>Guideline 5.4.2 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; salbutamol</p> <p>We suggest that nebulised salbutamol 10-20mg may be used as adjuvant therapy for moderate (K⁺ 6.0-6.4 mmol/L) hyperkalaemia. (2C)</p> <p>Guideline 5.4.3 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; salbutamol</p>

We recommend that salbutamol is not used as monotherapy in the treatment of severe hyperkalaemia. (1A)

Guideline 5.5 – Hyperkalaemia: STEP 2 – Shift K⁺ into cells; sodium bicarbonate

We suggest that intravenous sodium bicarbonate infusion is not used routinely for the acute treatment of hyperkalaemia. (2C)

Guideline 5.6 – Hyperkalaemia: STEP 3 – Remove K⁺ from body; cation-exchange resins

We suggest that cation-exchange resins are not used in the emergency treatment of severe hyperkalaemia, but may be considered in patients with mild to moderate hyperkalaemia. (2B)

6. Blood monitoring (Guidelines 6.1 - 6.3)

Guideline 6.1 – Hyperkalaemia: STEP 4 - Blood monitoring; serum K⁺

We recommend that the serum K⁺ is monitored closely in all patients with hyperkalaemia to assess efficacy of treatment and look for rebound hyperkalaemia after the initial response to treatment wanes. (1B)

Guideline 6.2 – Hyperkalaemia: STEP 4 - Blood monitoring; serum K⁺

We suggest that serum potassium be assessed at least 1, 2, 4, 6 and 24 hours after identification and treatment of hyperkalaemia. (2C)

Guideline 6.3 – Hyperkalaemia: STEP 4 - Blood monitoring; blood glucose

We recommend that the blood glucose concentration is monitored at regular intervals (0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 minutes) for a minimum of 6 hours after administration of insulin-glucose infusion in all patients with hyperkalaemia. (1C)

7. Referral to Renal Services (Guidelines 7.1 - 7.3)

Guideline 7.1 - Hyperkalaemia: Specialist Referral

We suggest that patients with severe hyperkalaemia (serum potassium
care team for an urgent opinion, guided by the clinical scenario and its persistence after initial medical treatment. (2C)

Guideline 7.2 - Hyperkalaemia: Treatment facilities

We recommend that patients with severe hyperkalaemia and problems with airway, breathing and/ or circulation (ABC), be referred to the local ICU team in the first instance. (1C)

	<p>Guideline 7.3 - Hyperkalaemia: Treatment facilities</p> <p>We recommend that stable patients with severe hyperkalaemia be admitted to an area with facilities for cardiac monitoring, ideally in a renal unit, coronary care unit, HDU or ICU depending on local facilities or practice. (2C)</p> <p>8. Minimum standards for patient transfer (Guidelines 8.1 - 8.2)</p> <p>Guideline 8.1 - Hyperkalaemia: Transfer to renal services</p> <p>We suggest that transfer to renal services be considered in clinically stable patients in whom hyperkalaemia cannot be controlled (i.e. serum K <6.5 mmol/L) using medical measures particularly in the presence of advanced or oliguric renal failure (either AKI or CKD). (2C)</p> <p>Guideline 8.2 - Hyperkalaemia: Minimum standards for safe patient transfer</p> <p>We suggest that inter- or intra-hospital patient transfer be coordinated by senior clinicians and follows national guidelines. (2B)</p> <p>9. Indications for escalation of care (Guidelines 9.1-9.5)</p> <p>Guideline 9.1 – Hyperkalaemia: Escalation of care</p> <p>We recommend that patients with hyperkalaemia are managed in an area appropriate to their level of clinical need (Level of care 1, 2 or 3). (1B)</p> <p>Guideline 9.2 – Hyperkalaemia: Escalation of care</p> <p>We recommend escalation of care, where appropriate, in all patients with problems with airway, breathing, circulation and/ or disability. (1B)</p> <p>Guideline 9.3 – Hyperkalaemia: Escalation of care – Procedure for referral</p> <p>We recommend that patients are referred to the ICU team by a senior member of the referring team if escalation of care is required from the outset or if the patient fails to respond to initial treatment. (1B)</p> <p>Guideline 9.4 – Hyperkalaemia: Escalation of care – Need for RRT and other organ support</p> <p>We recommend escalation of care in patients with hyperkalaemia requiring renal replacement therapy in addition to other organ support (e.g. ventilation or circulation). (1B)</p> <p>Guideline 9.5 – Hyperkalaemia: Escalation of care – Method of RRT</p>
--	---

	<p>in ICU</p> <p>We suggest that the decision to initiate RRT for patients with hyperkalaemia in the ICU and the chosen modality take into account local practice and dialysis facilities. (2C)</p> <p>10. Hyperkalaemic cardiac arrest (Guidelines 10.1-10.2)</p> <p>Guideline 10.1 – Hyperkalaemia; Cardiac Arrest; special consideration</p> <p>We recommend that hyperkalaemia is considered in all patients who have a cardiac arrest as part of identifying and treating a reversible cause using the '4 Hs and 4 Ts' approach. (1A)</p> <p>Guideline 10.2 – Hyperkalaemia; Cardiac Arrest; dialysis during CPR</p> <p>We suggest that dialysis is considered for hyperkalaemic cardiac arrest if hyperkalaemia is resistant to medical therapy. (2C)</p> <p>11. Hyperkalaemia Treatment Algorithms (Guidelines 11.1-11.2)</p> <p>Guideline 11.1 – Hyperkalaemia; Treatment Algorithm</p> <p>We recommend a standardised approach to the management of patients with hyperkalaemia using the aid of a treatment algorithm (Appendix 4). (1B)</p> <p>Guideline 11.2 – Hyperkalaemia; Treatment Algorithm in cardiac arrest</p> <p>We suggest a standardised approach to the management of patients with hyperkalaemic cardiac arrest using the aid of a treatment algorithm (Appendix 6). (2C)</p> <p>12. Treatment in Primary Care (Guidelines 12.1-12.6)</p> <p>Guideline 12.1 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; hospital referral</p> <p>We recommend that all patients with severe hyperkalaemia ($K^+ \geq 6.5$ mmol/L) are referred to secondary care for immediate assessment and treatment. (1B)</p> <p>Guideline 12.2 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; prevention</p> <p>We recommend that all patients with mild ($K^+ \geq 5.5-5.9$ mmol/L) or moderate ($K^+ 6.0-6.4$ mmol/L) hyperkalaemia have a review of their medication and diet and regular monitoring of serum potassium; the urgency of assessment and frequency of potassium monitoring will</p>
--	---

	<p>depend on individual circumstances. (1B)</p> <p>Guideline 12.3 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; prevention</p> <p>We suggest that renin-angiotensin drugs (ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers, aliskiren), potassium sparing diuretics, and/ or loop diuretics are stopped during acute illness lasting > 24 hours duration particularly when associated with hypovolaemia or hypotension (e.g. sepsis, diarrhoea and/or vomiting). (1C)</p> <p>Guideline 12.4 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; monitoring</p> <p>We suggest that renal function is assessed before commencing treatment with drugs that can cause hyperkalaemia and thereafter, renal function and serum potassium be monitored in the community after initiation, after dose adjustments and during acute illness. (2C)</p> <p>Guideline 12.5 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; prescribing</p> <p>We suggest that non-steroidal anti-inflammatory drugs or trimethoprim, particularly in combination with renin-angiotensin blockade, are avoided in the patients with CKD 4 and 5, and care should also be taken in the elderly. (2B)</p> <p>Guideline 12.6 – Hyperkalaemia: Treatment in Primary Care; pseudo-hyperkalaemia</p> <p>We suggest that patients in the community with suspected pseudohyperkalaemia are referred to hospital for verification of hyperkalaemia and appropriate treatment if necessary. (2B)</p> <p>13. Drug administration and patient safety (Guideline 13.1)</p> <p>Guideline 13.1 – Hyperkalaemia: Drug safety</p> <p>We recommend that hospitals adopt standard regimens for drug administration and monitoring in the treatment of hyperkalaemia to reduce adverse events. (1B)</p>
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 14.06.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees
2	(hyperkalemia* or hyperkalaemia* or hyperpotassemia* or hyperpotassaemia*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#1 or #2 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 14.06.2016

#	Suchfrage
1	hyperkalemia[MeSH Terms]
2	((hyperkalemia*[Title/Abstract] OR hyperkalaemia*[Title/Abstract] OR hyperpotassemia*[Title/Abstract] OR hyperpotassaemia*[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
6	(#4) OR #5
7	(#3) AND #6
8	(#7) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/14"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.06.2016

#	Suchfrage
1	hyperkalemia[MeSH Terms]
2	((hyperkalemia*[Title/Abstract] OR hyperkalaemia*[Title/Abstract] OR hyperpotassemia*[Title/Abstract] OR hyperpotassaemia*[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]

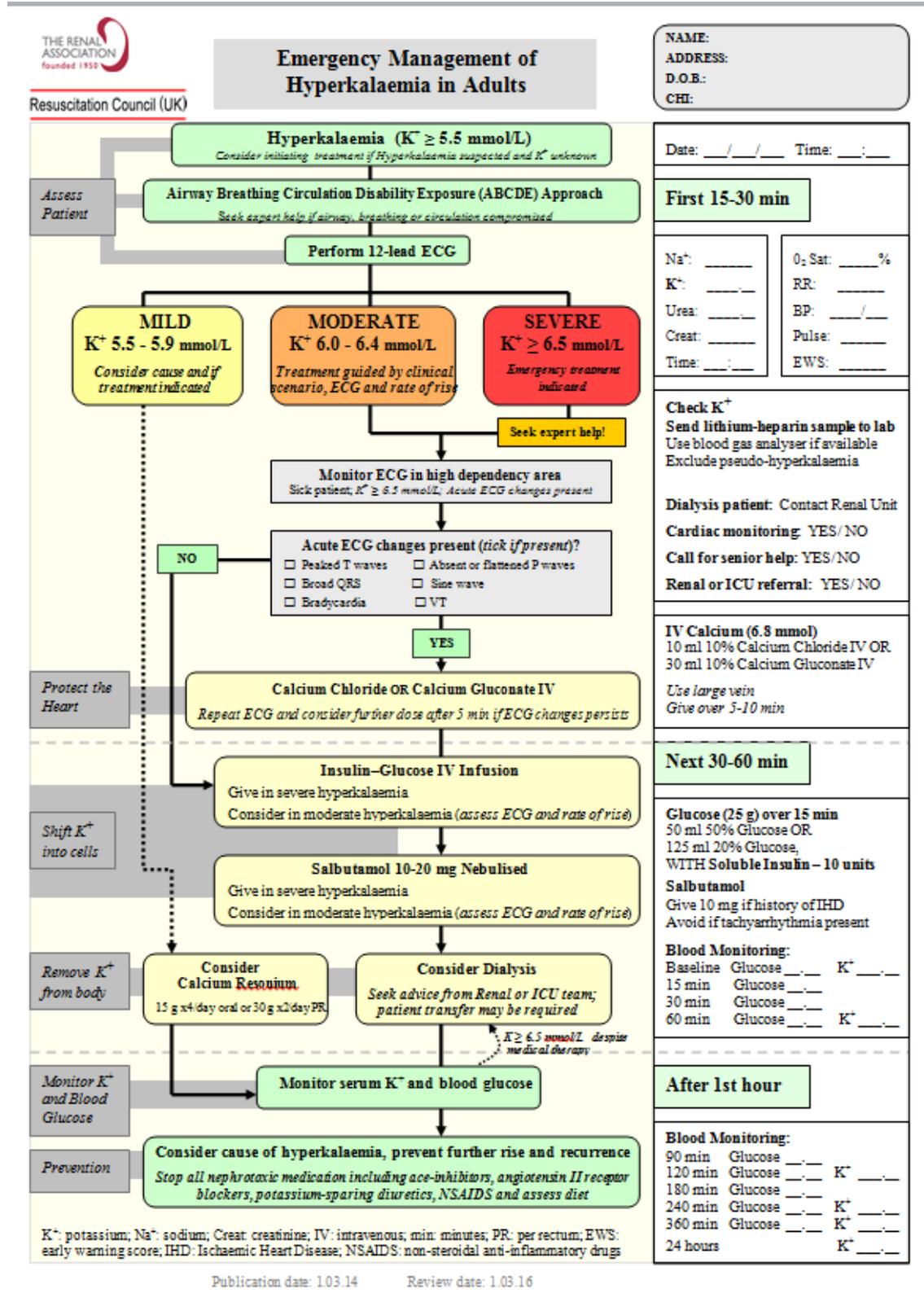
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND ("2011/06/01"[PDAT] : "2016/06/14"[PDAT])

Literatur:

1. **Batterink J, Cessford TA, Taylor RA.** Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015; (10):Cd010344.
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010344.pub2/abstract>.
2. **UK Renal Association.** Clinical practice guideline treatment of acute hyperkalaemia in adults [online]. Petersfield (GBR): UK Renal Association; 2014. [Zugriff: 13.06.2016]. URL: <http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/joint-guidelines/treatment-of-acute-hyperkalaemia-in-adults/hyperkalaemia-guideline---march-2014.pdf?sfvrsn=2>.

Anhang:

UK Renal Association 2014 [2]. Clinical practice guideline treatment of acute hyperkalaemia in adults



Hyperkalaemia (K⁺ ≥ 5.5 mmol/L)
Consider initiating treatment if Hyperkalaemia suspected and K⁺ unknown

Assess Patient

Airway Breathing Circulation Disability Exposure (ABCDE) Approach
Seek expert help if airway, breathing or circulation compromised

Perform 12-lead ECG

MILD
 K⁺ 5.5 - 5.9 mmol/L
Consider cause and if treatment indicated

MODERATE
 K⁺ 6.0 - 6.4 mmol/L
Treatment guided by clinical scenario, ECG and rate of rise

SEVERE
 K⁺ ≥ 6.5 mmol/L
Emergency treatment indicated

Seek expert help!

Monitor ECG in high dependency area
Sick patient, K⁺ ≥ 6.5 mmol/L, Acute ECG changes present

Acute ECG changes present (tick if present)?

<input type="checkbox"/> Peaked T waves	<input type="checkbox"/> Absent or flattened P waves
<input type="checkbox"/> Broad QRS	<input type="checkbox"/> Sine wave
<input type="checkbox"/> Bradycardia	<input type="checkbox"/> VT

NO → **Consider Calcium Resonium**
 15 g x4/day oral or 30 g x2/day PR

YES → **Calcium Chloride OR Calcium Gluconate IV**
Repeat ECG and consider further dose after 5 min if ECG changes persist

Protect the Heart

Shift K⁺ into cells

Insulin-Glucose IV Infusion
 Give in severe hyperkalaemia
 Consider in moderate hyperkalaemia (assess ECG and rate of rise)

Salbutamol 10-20 mg Nebulised
 Give in severe hyperkalaemia
 Consider in moderate hyperkalaemia (assess ECG and rate of rise)

Remove K⁺ from body

Consider Dialysis
Seek advice from Renal or ICU team; patient transfer may be required

Monitor serum K⁺ and blood glucose

Prevention

Consider cause of hyperkalaemia, prevent further rise and recurrence
Stop all nephrotoxic medication including ace-inhibitors, angiotensin II receptor blockers, potassium-sparing diuretics, NSAIDs and assess diet

K⁺: potassium; Na⁺: sodium; Creat: creatinine; IV: intravenous; min: minutes; PR: per rectum; EWS: early warning score; IHD: Ischaemic Heart Disease; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Publication date: 1.03.14 Review date: 1.03.16

Treatment of Hyperkalaemic Cardiac Arrest

Resuscitation Council (UK)

NAME

ADDRESS:

D.O.B.:

CHI:

Date: ___/___/___ Time: ___:___

First 15 min

Na ⁺ : _____	pH: _____
K ⁺ : _____	pCO ₂ : _____
Urea: _____	pO ₂ : _____
Creat: _____	Bicarb: _____
Time: ___:___	BE: _____

Dialysis patient: Contact Renal Unit

IV Calcium (6.8 mmol)
10 ml 10% Calcium Chloride IV OR
30 ml 10% Calcium Gluconate IV

Effective within 3-5 min, but effect lasts only 30-60 min
Give empirically if suspected hyperkalaemia (e.g. for dialysis patient)

Glucose (25 g)
50 ml 50% Glucose OR
125 ml 20% Glucose,
WITH Soluble Insulin – 10 units

Sodium Bicarbonate
50 ml 8.4% (50 mmol)
No evidence for potassium lowering but effect of hyperkalaemia exacerbated by metabolic acidosis

15 min onwards

Dialysis

Plan early

Use existing dialysis access if available, otherwise insert femoral vein catheter

Use dialysate solutions containing no potassium, or low potassium concentration

Blood Monitoring:

	Glucose	K ⁺
Baseline	_____	_____
15 min	_____	_____
30 min	_____	_____
60 min	_____	_____
90 min	_____	_____
120 min	_____	_____
180 min	_____	_____
240 min	_____	_____
360 min	_____	_____

Follow ALS Algorithm

Identify and treat reversible causes
Treat hyperkalaemia

Seek expert help!

Hyperkalaemia (K⁺ ≥ 6.5 mmol/L)

Protect the Heart

Calcium Chloride OR Calcium Gluconate IV bolus
Consider repeating dose if ROSC not achieved within 5-10 min, or if resuscitation attempt is prolonged

Shift K⁺ into cells

Insulin – Glucose IV bolus

Treat metabolic acidosis

Sodium Bicarbonate IV bolus

Remove K⁺ from body

Consider Dialysis during CPR if no ROSC
(HD or HDF more efficient than CVVH or PD)

Monitor K⁺ and Glucose

Monitor serum K⁺ and blood glucose

Post-Arrest

ROSC achieved
Follow standard post cardiac arrest management and treatment of hyperkalaemia

Prevention

Consider cause of hyperkalaemia and prevent recurrence

K⁺: potassium; Na⁺: sodium; Creat: creatinine; Bicarb: bicarbonate; IV: intravenous; min: minutes; CPR: cardiopulmonary resuscitation; ROSC: return of spontaneous circulation; HD: haemodialysis; HDF: haemodiafiltration; PD: peritoneal dialysis; CVVH: continuous veno-venous haemofiltration