



Mündliche Anhörung

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

hier: Natrium-Zirconium-Cyclosilicat (D-664)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
Videokonferenz am 10. August 2021
von 10:00 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

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 Bundesausschusses 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 RAASi, 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