

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Natriumzirconiumcyclosilicat (Lokelma<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Die verschiedenen Therapiesituationen gemäß Fachinformation und zugehörige zVT .....	10
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Therapiesituation der dialysepflichtigen PatientInnen .....	12
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Therapiesituation der Korrekturphase (ZS-002, D9482C00002, ZS-003).....	14
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Therapiesituation der Korrekturphase (ENERGIZE).....	17
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat
EKG	Elektrokardiogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheit und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Diseases)
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LIDI	Langes interdialytisches Intervall
Max	Maximum
Min	Minimum
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berichtet
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat
sK	Serumkalium
SZC	Natriumzirconiumcyclosilicat
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	SE – 151 85 Södertälje Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Natriumzirconiumhydrogencyclohexasilicat-Hydrat (3:2:1:1:x) <sup>a</sup>
<b>Handelsname:</b>	Lokelma <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	V03AE10
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	43087
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	PZN 16820923 <sup>b</sup> PZN 16020950 PZN 16820917 <sup>b</sup> PZN 16020967
<b>ICD-10-GM-Code</b>	E87.5
<b>Alpha-ID</b>	I16576 I81798 I31678 I81837 I16577 I108685 I82660
a: Im Nachfolgenden als „Natriumzirconiumcyclosilicat“ bezeichnet bzw. als „SZC“ abgekürzt. b: Musterpackung ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheit und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision	



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). <sup>b,c</sup>	22.03.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Aufgrund des Umfangs der Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation, auf die im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, werden diese hier nicht mit angegeben. Der Inhalt der Abschnitte ist der Fachinformation von Lokelma zu entnehmen. c: Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation werden die Therapiesituationen dialysepflichtige PatientInnen, Korrekturphase und Erhaltungsphase unterschieden.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b,c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen <sup>d</sup>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperkaliämie ist eine für PatientInnen individuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe 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> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Die zVT beruht auf einem Beratungsgespräch vom 28. Juli 2016. Das damals zur Diskussion gestellte vorläufige Anwendungsgebiet lautete: „Lokelma ist angezeigt für die Therapie von Hyperkaliämie bei Erwachsenen.“ Der in 2016 durch den G-BA festgelegten zVT wird von AstraZeneca nicht vollumfänglich gefolgt. Eine Erklärung dazu findet sich im nächsten Abschnitt auf Seite 12.</p> <p>d: Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation werden die Therapiesituationen dialysepflichtige PatientInnen, Korrekturphase und Erhaltungsphase unterschieden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in Tabelle 1-6 beruht auf einem Beratungsgespräch vom 28. Juli 2016. Das damalige vorläufige Anwendungsgebiet lautete: „Lokelma ist angezeigt für die Therapie von Hyperkaliämie bei Erwachsenen.“

Der in 2016 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT wird nicht vollumfänglich gefolgt (Details siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2). In Tabelle 1-7 sind für die gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation relevanten Therapiesituationen die entsprechenden zVT aufgeführt.

Tabelle 1-7: Die verschiedenen Therapiesituationen gemäß Fachinformation und zugehörige zVT

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiesituation	zVT <sup>a</sup>
<p>a: Herleitung der zVT durch AstraZeneca</p> <p>b: Für die Therapiesituation der Erhaltungsphase wird der vom G-BA im Rahmen der Beratung von 2016 festgesetzten zVT grundsätzlich gefolgt. Allerdings erfolgte die Zulassung für Patiromer erst im Juli 2017 und damit nach der G-BA Beratung für SZC.</p> <p>CPS: Calciumpolystyrolsulfonat; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; i.v.: Intravenös; SPS: Natriumpolystyrolsulfonat; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

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

Lokelma<sup>®</sup> (Natriumzirconiumcyclosilicat, SZC) ist zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen indiziert.

Am 28. Juli 2016 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-071) mit dem G-BA statt. Damals lautete das vorläufige Anwendungsgebiet: „Lokelma ist angezeigt für die Therapie von Hyperkaliämie bei Erwachsenen“. Die zVT, die der G-BA im Rahmen der Beratung festgelegt hat, umfasst nicht mehr in Gänze den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus relevanten Leitlinien; weiterhin war die Therapiesituation der dialysepflichtigen PatientInnen nicht Gegenstand der G-BA Beratung, da die Zulassung für diese PatientInnen erst im April 2020 erfolgte. Dementsprechend wird der in 2016 durch den G-BA festgelegten zVT nicht vollumfänglich gefolgt.

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation ergeben sich aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Art der Anwendung von SZC drei Therapiesituationen:

- dialysepflichtige PatientInnen,
- Korrekturphase und
- Erhaltungsphase.

Für diese Therapiesituationen werden – aktuellen Leitlinien entsprechend – die in Tabelle 1-7 aufgeführten zVT abgeleitet. Detailliertere Erläuterungen finden sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

#### Dialysepflichtige PatientInnen

Zur Ermittlung des Zusatznutzens wurde für die Therapiesituation der dialysepflichtigen PatientInnen die Studie DIALIZE herangezogen. DIALIZE ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die einen direkten Vergleich zwischen SZC und der zVT erlaubt (zVT siehe Tabelle 1-7).

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Therapiesituation der dialysepflichtigen PatientInnen

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)
<b>Morbidität</b>		
Kontrollierter sK-Spiegel	<b>RR: 40,82 [5,61; 296,96]; 0,0002</b>	Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)
Notwendigkeit einer dringenden Intervention	RR: 0,41 [0,08; 2,10]; 0,2843	
Erhöhung der Dialysat-Kalium-Konzentration	RR: 2,16 [0,20; 23,83]; 0,5293	
<b>Sicherheit</b>		
Gesamtrate UE	RR: 0,90 [0,65; 1,23]; 0,5009	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	RR: 0,90 [0,34; 2,39]; 0,8363	
Gesamtrate schwerer UE	RR: 3,09 [0,33; 29,23]; 0,3243	
Gesamtrate nicht-schwerer UE	RR: 0,87 [0,63; 1,21]; 0,4125	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	RR: 2,06 [0,39; 11,00]; 0,3967	
UE, die zum Tod führten	RR: 3,09 [0,13; 75,00]; 0,4876	
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Mit der Studie DIALIZE liegen erstmals Ergebnisse einer RCT für die besonders vulnerable PatientInnengruppe der dialysepflichtigen PatientInnen mit Hyperkaliämie vor. Es zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität beim Endpunkt *kontrollierter sK-Spiegel* ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, welcher in einem statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil zugunsten von SZC resultiert. Für dialysepflichtige PatientInnen konnte durch den statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der sK-Kontrolle eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erzielt werden.

Insgesamt hat SZC ein positives Sicherheitsprofil und es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit zwischen SZC und Placebo für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie.

### Korrekturphase

In der Therapiesituation der Korrekturphase wurden für die Ableitung des Zusatznutzens die RCT ZS-002, D9482C00002, ZS-003 und ENERGIZE, welche alle einen direkten Vergleich zwischen SZC und der zVT erlauben, herangezogen. Die Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 sind hinsichtlich der Fragestellung, des Studiendesigns und der Operationalisierung der Endpunkte geeignet, um mithilfe einer Meta-Analyse zusammengefasst zu werden. Die Studie ENERGIZE hingegen konnte aufgrund eines abweichenden Studiendesigns nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden und wird gesondert betrachtet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Therapiesituation der Korrekturphase (ZS-002, D9482C00002, ZS-003)

<b>Endpunkt</b>	<b>SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Veränderung des sK-Spiegels</b>		Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)
Absolute Veränderung des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden		
Meta-Analyse (Behandlungsende)	<b>MWD: -0,59 [-0,68; -0,51]; &lt;0,0001 Hedges' g: -1,24 [-1,45; -1,03]</b>	
ZS-002 (Behandlungsende)	<b>MWD: -0,50 [-0,75; -0,26]; 0,0002 Hedges' g: -1,03 [-1,60; -0,46]</b>	
D9482C00002 (Behandlungsende)	<b>MWD: -1,10 [-1,30; -0,91]; &lt;0,0001 Hedges' g: -2,53 [-3,18; -1,89]</b>	
ZS-003 (Behandlungsende)	<b>MWD: -0,49 [-0,59; -0,39]; &lt;0,0001 Hedges' g: -1,06 [-1,31; -0,82]</b>	
Differenz der exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden		
Meta-Analyse	<b>Koeffizient; p-Wert: -0,00278; &lt;0,0001</b>	
ZS-002	<b>-0,00266; &lt;0,0001</b>	
D9482C00002	<b>-0,00498; &lt;0,0001</b>	
ZS-003	<b>-0,00218; &lt;0,0001</b>	
<b>Normalisierung des sK-Spiegels</b>		
Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normokaliämie		
Meta-Analyse	<b>HR: 1,87 [1,52; 2,31]; &lt;0,0001</b>	
ZS-002	HR: 1,70 [0,96; 2,99]; 0,0673	
D9482C00002	<b>HR: 2,06 [1,16; 3,66]; 0,0134</b>	
ZS-003	<b>HR: 1,64 [1,28; 2,12]; 0,0001</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)</b>
Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	<b>HR: 2,04 [1,64; 2,54]; &lt;0,0001</b> <b>HR: 2,19 [1,19; 4,02]; 0,0118</b> <b>HR: 2,30 [1,28; 4,12]; 0,0051</b> <b>HR: 1,98 [1,52; 2,58]; &lt;0,0001</b>	
Anteil der PatientInnen mit normalem sK-Spiegel nach 48 Stunden Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	<b>RR: 1,94 [1,52; 2,49]; &lt;0,0001</b> RR: 1,79 [0,90; 3,54]; 0,0961 <b>RR: 5,46 [2,11; 14,10]; 0,0005</b> <b>RR: 1,78 [1,33; 2,38]; &lt;0,0001</b>	
<b>Sicherheit</b>		
Gesamtrate UE Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	RR: 1,47 [0,85; 2,53]; 0,1684 RR: 2,92 [0,84; 10,09]; 0,0910 RR: 4,58 [0,56; 37,22]; 0,1542 RR: 1,10 [0,59; 2,08]; 0,7575	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE <sup>a</sup> Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 0,37 [0,02; 8,96]; 0,5395	
Gesamtrate schwerer UE <sup>c</sup> Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 3,31 [0,14; 80,67]; 0,4622	
Gesamtrate nicht-schwerer UE Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	RR: 1,41 [0,81; 2,45]; 0,2195 RR: 2,92 [0,84; 10,09]; 0,0910 RR: 4,58 [0,56; 37,22]; 0,1542 RR: 1,04 [0,55; 1,98]; 0,9052	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)</b>
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE <sup>d</sup> Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: 1,10 [0,07; 17,50]; 0,9436	
UE, die zum Tod führten Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB	
UE von speziellem Interesse: Harnwegsinfekte Meta-Analyse ZS-002 D9482C00002 ZS-003	_b RR: 3,72 [0,16; 87,42]; 0,4147 RR: NB [NB; NB]; NB RR: NB [NB; NB]; NB	
<p>a: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen ein SUE auf, in Studie ZS-003 trat bei einem der PatientInnen im Placebo-Arm ein SUE auf.</p> <p>b: Aufgrund der geringen Ereigniszahlen in den Einzelstudien war eine Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar.</p> <p>c: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen ein schweres UE auf, in Studie ZS-003 trat bei einem der PatientInnen im SZC-Arm ein schweres UE auf.</p> <p>d: In Studie ZS-002 und D9482C00002 traten bei keinem der PatientInnen Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE auf, in Studie ZS-003 traten bei einem der PatientInnen im SZC-Arm sowie bei einem der PatientInnen im Placebo-Arm Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE auf.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NB: Nicht berichtet; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Therapiesituation der Korrekturphase (ENERGIZE)

Endpunkt	SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit) <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>		
<b>Veränderung des sK-Spiegels</b>		Nicht quantifizierbarer, mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)
1 Stunde	MWD: -0,02 [-0,33; 0,29]; 0,8994	
2 Stunden	<b>MWD: -0,31 [-0,61; 0,00]; 0,0466</b> Hedges' g: -0,40 [-0,88; 0,08]	
4 Stunden	MWD: -0,15 [-0,42; 0,12]; 0,2782	
6 Stunden	MWD: -0,26 [-0,68; 0,16]; 0,2252	
8 Stunden	MWD: -0,38 [-0,77; 0,01]; 0,0573	
10 Stunden	<b>MWD: -0,45 [-0,81; -0,08]; 0,0167</b> Hedges' g: -0,33 [-0,96; 0,31]	
12 Stunden	<b>MWD: -0,54 [-1,04; -0,05]; 0,0316</b> Hedges' g: -0,27 [-0,91; 0,37]	
24 Stunden	MWD: -0,23 [-0,79; 0,33]; 0,4156	
<b>Normalisierung des sK-Spiegels</b>		
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Normokaliämie (sK-Spiegel zwischen 3,5 und 5,0 mmol/L) erreicht haben	RR: 2,57 [0,33; 19,93]; 0,3665	
Anteil der PatientInnen, deren sK-Spiegel zwischen einer und vier Stunden <6,0 mmol/L und nach vier Stunden <5,0 mmol/L lag, und die zusätzlich innerhalb der ersten vier Stunden keine weitere kaliumsenkende Therapie außer der initialen Insulinbehandlung erhalten haben	RR: 7,50 [0,12; 457,35]; 0,3365	
Anteil der PatientInnen, die zum Ende der Therapie eine Senkung des sK-Spiegels unter 5,5 mmol/L erreicht haben	<b>RR: 4,54 [1,43; 14,42]; 0,0103</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>SZC vs. eine für PatientInnen individuelle Therapie</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)<sup>a</sup></b>
<b><i>Zusätzliche kaliumsenkende Therapie aufgrund einer Hyperkaliämie</i></b>		
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 0 bis 4 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	RR: 0,49 [0,13; 1,85]; 0,2914	
Anteil der PatientInnen, die innerhalb von 4 bis 24 Stunden nach dem Beginn der Behandlung eine zusätzliche kaliumsenkende Therapie erhielten	RR: 0,92 [0,44; 1,92]; 0,8160	
<b>Sicherheit</b>		
Gesamtrate UE	RR: 0,93 [0,45; 1,92]; 0,8470	Kein Zusatznutzen belegt
Gesamtrate SUE	RR: 0,57 [0,11; 2,88]; 0,4957	
Gesamtrate schwerer UE	RR: 0,57 [0,11; 2,88]; 0,4957	
Gesamtrate nicht-schwerer UE	RR: 1,28 [0,57; 2,88]; 0,5507	
Abbrüche der Studienmedikation aufgrund UE	RR: 0,38 [0,02; 8,93]; 0,5463	
UE, die zum Tod führten	RR: 0,38 [0,02; 8,93]; 0,5463	
UE von speziellem Interesse	Siehe Modul 4 A, Tabelle 4-57	
<p>a: Das hier dargestellte Ausmaß und die Aussagesicherheit beziehen sich auf die Therapiesituation der Korrekturphase. Der Zusatznutzen wird auf Basis der Daten der Meta-Analyse der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 (siehe Tabelle 1-9) abgeleitet. Die Daten der Studie ENERGIZE werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; sK: Serumkalium; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen die Ergebnisse der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für SZC für die Endpunkte *Veränderung des sK-Spiegels* und *Normalisierung des sK-Spiegels*. Außerdem konnte eine sehr schnelle Kaliumsenkung, die bereits nach einer Stunde eintrat, gezeigt werden. Dies ist im Hinblick auf mögliche schwerwiegende Folgekomplikationen wie Arrhythmien oder plötzlichen Herztod, die als Erst-Manifestation einer Hyperkaliämie ohne vorhergehende klinische Anzeichen auftreten können, von besonderer Relevanz für die PatientInnen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In der Studie ENERGIZE ergab sich für den Endpunkt *Veränderung des sK-Spiegels* ein Vorteil für SZC gegenüber der zVT. Der sK-Spiegel konnte unter SZC über alle Zeitpunkte hinweg stärker reduziert werden als im Vergleichsarm; für die Zeitpunkte zwei, zehn und zwölf Stunden nach Behandlungsbeginn konnte ein statistisch signifikanter Effekt erzielt werden. Bei PatientInnen mit höheren sK-Spiegeln trägt der schnelle Wirkeintritt unter SZC dazu bei, eine gemäß Leitlinien empfohlene Behandlung mit Insulin+Glucose und ggf. weiteren medikamentösen Maßnahmen durch die schnelle Elimination von überschüssigem Kalium aus dem Körper positiv zu beeinflussen. Hierdurch können in der Folge schwerwiegende Symptome und Folgekomplikationen vermieden werden.

In den Studien der Korrekturphase ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen SZC und Placebo. So konnte die schnelle Senkung der sK-Konzentration bei guter Verträglichkeit von SZC erreicht werden. Es zeigte sich ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil.

**Erhaltungsphase**

Für PatientInnen in chronischen Therapiesituationen fordert der G-BA im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen. Alle drei RCT mit SZC für die Erhaltungsphase (ZS-003, ZS-004 sowie HARMONIZE GL), weisen eine Studiendauer von maximal 30 Tagen auf und werden dementsprechend nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Dialysepflichtige PatientInnen	Ja
	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Korrekturphase	Ja
	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Erhaltungsphase	Nein <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  c: Für PatientInnen in chronischen Therapiesituationen fordert der G-BA im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen (siehe hierzu G-BA Beratung zu SZC vom 28. Juli 2016 und Tragende Gründe 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). Alle drei RCT mit SZC für die Erhaltungsphase (ZS-003, ZS-004 sowie HARMONIZE GL), weisen nur eine Studiendauer von maximal 30 Tagen auf und werden dementsprechend nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Aus diesem Grund kann für die PatientInnen in der Erhaltungsphase formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>		

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

Das Risiko für klinische unerwünschte Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierungen und Mortalität ist bei PatientInnen mit Hyperkaliämie im Vergleich zu PatientInnen mit normalem sK-Spiegel erhöht, daher gilt jede Hyperkaliämie als potenziell lebensbedrohlich und behandlungsbedürftig. Der Zusammenhang von erhöhten sK-Konzentrationen und den erhöhten Risiken für Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierungen wurde in diversen klinischen Studien, Meta-Analysen und systematischen Literaturreviews bestätigt. Therapieziel ist die rasche und effektive Senkung des sK-Spiegels in den Normbereich, sowie dessen Aufrechterhaltung im physiologisch normalen Bereich, um mögliche schwerwiegende Folgen wie Arrhythmien oder plötzlichen Herztod zu vermeiden. Hyperkaliämien verlaufen oft asymptomatisch; schwerwiegende Folgen können ohne vorhergehende klinische Anzeichen auftreten. Die sK-Konzentration ist somit von besonderer klinischer Bedeutung: Sie ist der einzige Parameter, an dem sich ÄrztInnen orientieren können,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

um rechtzeitig, d. h. noch vor dem Auftreten potenziell lebensbedrohlicher Zustände, eine Therapie einzuleiten.

**Dialysepflichtige PatientInnen**

In der Studie DIALIZE zeigt sich ein klinisch hochrelevanter Effekt für den Endpunkt *kontrollierter sK-Spiegel*, der definiert ist als der Anteil der PatientInnen, die bei mindestens drei von vier Dialysebehandlungen, die auf das lange interdialytische Intervall (LIDI) folgten, einen prädialytischen sK zwischen 4,0-5,0 mmol/L hatten und keine Notfalltherapie benötigten. Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied mit einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von SZC (RR [95%-KI]: 40,82 [5,61; 296,96]; p-Wert: 0,0002). Basierend auf der Effektgröße in der SZC-Gruppe (41,2%, 40 von 97 PatientInnen) und auf dem gleichzeitig sehr geringen Therapieerfolg im Vergleichsarm (1,0%, 1 von 99 PatientInnen) wird der Zusatznutzen für diesen Endpunkt als **beträchtlich** eingestuft. Da im Rahmen der Studie keine kardiovaskulären Endpunkte erhoben wurden, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als **nicht quantifizierbar**, mindestens jedoch **beträchtlich** für SZC gegenüber der zVT eingestuft. Die Aussagesicherheit wird als **Hinweis** bewertet, da eine RCT von hoher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegt.

Da sich unter einer Therapie mit SZC keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen SZC und Placebo für dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie ergeben, wird in der Kategorie **Sicherheit** für SZC **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Auf Basis der Daten der Studie DIALIZE und vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs dialysepflichtiger PatientInnen mit Hyperkaliämie, der in Abschnitt 1.6 zusammenfassend sowie in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2, detailliert beschrieben ist, wird ein **Hinweis** für einen **nicht quantifizierbaren**, mindestens jedoch **beträchtlichen** Zusatznutzen abgeleitet.

**Korrekturphase**

Für PatientInnen in der Korrekturphase liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für SZC für die Endpunkte zur *Veränderung des sK-Spiegels* und zur *Normalisierung des sK-Spiegels* vor.

Für die *absolute Veränderung des sK-Spiegels zu Behandlungsende* ergibt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von SZC (MWD [95%-KI]: -0,59 [-0,68; -0,51]; p-Wert: <0,0001/SMD [95%-KI]: -1,24 [-1,45; -1,03]). Die Meta-Analyse des Endpunkts der *exponentiellen Änderungsrate des sK-Spiegels innerhalb der ersten 48 Stunden* zeigt eine statistisch signifikant größere exponentielle Abnahmerate des sK-Spiegels unter SZC verglichen mit Placebo (-0,00278, p<0,0001).

Für den Endpunkt *Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen einer Normalisierung des sK-Spiegels* zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil für SZC (HR [95%-KI]: 1,87 [1,52; 2,31]; p Wert: <0,0001). Die mediane Zeit bis zur Normokaliämie unter SZC betrug 1,0 Stunde, unter Placebo dagegen 3,8 Stunden. Ebenso zeigt sich in der Meta-Analyse für die *Zeit von Studienbeginn bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L* ein statistisch signifikanter Vorteil für SZC (HR [95%-KI]: 2,04 [1,64; 2,54]; p-Wert: <0,0001). Die mediane Zeit bis zu einer Reduzierung des sK-Spiegels um 0,5 mmol/L betrug im SZC-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arm 6,5 Stunden, im Vergleichsarm hingegen 24,5 Stunden. Für den Endpunkt *Normalisierung des sK-Spiegels nach 48 Stunden* ergab sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil für SZC (RR [95%-KI]: 1,94 [1,52; 2,49]; p-Wert: <0,0001). Im SZC-Behandlungsarm der Meta-Analyse lag der Anteil normokaliämischer PatientInnen nach 48 Stunden bei 87,5%; im Vergleichsarm waren es lediglich 45,4%.

In der Studie ENERGIZE wurden SZC bzw. Placebo in Kombination mit einer Standardtherapie (mind. Insulin+Glucose) gegeben. Es liegt ein Vorteil für SZC gegenüber Placebo für den Endpunkt *Veränderung des sK-Spiegels* vor. Über die gesamte Behandlungsdauer hinweg zeigt sich eine stärkere Reduktion des sK-Spiegels unter SZC im Vergleich zu Placebo. Nach zwei, zehn und zwölf Stunden konnte eine statistisch signifikante Senkung des sK-Spiegels erzielt werden (2 Stunden: MWD [95%-KI]: -0,31 [-0,61; 0,00]; p-Wert: 0,0466; 10 Stunden: MWD [95%-KI]: -0,45 [-0,81; -0,08]; p-Wert: 0,0167; 12 Stunden: MWD [95%-KI]: -0,54 [-1,04; -0,05]; p-Wert: 0,0316).

Insgesamt konnten für die Therapiesituation der Korrekturphase statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für SZC für die Endpunkte zur Veränderung des sK-Spiegels und zur Normalisierung des sK-Spiegels anhand einer Meta-Analyse der Studien ZS-002, D9482C00002 und ZS-003 gezeigt werden. Ein rascher Wirkeintritt unter SZC bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zeigt sich ebenso in der Studie ENERGIZE. Da für die Korrekturphase neben der sK-Senkung keine kardiovaskulären Endpunkte erhoben wurden, wird das Ausmaß des Zusatznutzens als **nicht quantifizierbar**, mindestens jedoch **beträchtlich** für SZC gegenüber der zVT eingestuft. Basierend auf den Ergebnissen von drei Studien, die für die Korrekturphase zu einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden, und ergänzenden Daten der Studie ENERGIZE, kann als Aussagesicherheit ein **Beleg** abgeleitet werden.

In allen Studien der Korrekturphase konnte die schnelle Senkung des sK unter SZC ohne ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse nachgewiesen werden. Es zeigt sich insgesamt ein gutes, mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil für alle vorliegenden Studien. Dementsprechend wird für die Kategorie **Sicherheit** für SZC **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse sowie der Studie ENERGIZE wird insbesondere aufgrund der schnellen Kaliumsenkung und vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs von PatientInnen mit Hyperkaliämie in der Korrekturphase, der in Abschnitt 1.6 zusammenfassend sowie in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2, detailliert beschrieben ist, ein **Beleg** für einen **nicht quantifizierbaren**, mindestens jedoch **beträchtlichen** Zusatznutzen abgeleitet.

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

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

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

Das Anwendungsgebiet von SZC umfasst erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie.

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

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

Bei dialysepflichtigen PatientInnen besteht das Therapieziel in der Vermeidung einer regelmäßig wiederkehrenden Hyperkaliämie zwischen den Dialyseeinheiten, insbesondere nach dem LIDI.

In der Korrekturphase besteht das Therapieziel in der schnellen Senkung des erhöhten sK-Spiegels in den Normbereich. Da die Hyperkaliämie oft symptomlos verläuft, gleichzeitig aber plötzlich lebensbedrohliche Zustände auftreten können, ist die akute Behandlung und damit die rasche Senkung des sK-Spiegels für diese PatientInnen essenziell.

Die Erhaltungsphase schließt sich ggf. an die Korrekturphase an. Das Therapieziel besteht hier in der Prävention erneuter Hyperkaliämien. Betroffene PatientInnen haben aufgrund von Grunderkrankungen und/oder der damit einhergehenden Einnahme Hyperkaliämie-fördernder Medikamente häufig chronische oder regelhaft wiederkehrende Hyperkaliämien.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

Hyperkaliämien sind bereits ab einem Grenzwert der sK-Konzentration von 5,0 mmol/L mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Zusätzlich gehen erhöhte sK-Werte mit einer gesteigerten Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen, Hospitalisierungen und Einlieferungen in die Notaufnahme einher. Aus diesem Grund sind Hyperkaliämien grundsätzlich behandlungsbedürftig.

**Dialysepflichtige PatientInnen**

Bei dialysepflichtigen PatientInnen liegt häufig eine prädialytische Hyperkaliämie vor, da überschüssiges Kalium zwischen den Dialyseeinheiten häufig nicht renal ausgeschieden werden kann. Dabei steigt mit steigenden sK-Werten das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko aufgrund einer Arrhythmie hospitalisiert zu werden, an.

Bisherige Therapieoptionen sind nur begrenzt geeignet, diesen therapeutischen Bedarf zu decken (Details siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2). SZC ist die erste und bisher einzige therapeutische Option, die in einer RCT gezeigt hat, dass sie in der Lage ist, dialysepflichtige PatientInnen mit Hyperkaliämie langfristig effektiv und sicher behandeln zu können.

**PatientInnen in der Korrekturphase**

Das primäre Ziel der akuten Behandlung von PatientInnen mit Hyperkaliämie liegt in einer raschen und effektiven Senkung der sK-Konzentration in den Normbereich. Dazu soll gemäß aktuellen Empfehlungen – je nach individueller Disposition und Situation der PatientInnen – zunächst eine Stabilisierung des kardialen Ruhemembranpotenzials (Calcium i.v. im Fall von EKG-Veränderungen), eine Verschiebung des Kaliums aus dem Extrazellulär- in den Intrazellulärraum (Insulin+Glucose, Salbutamol, Natriumhydrogencarbonat) und eine Eliminierung des Kaliums aus dem Körper erfolgen (Kaliumbinder/Kationenaustauscher, Diuretika, Dialyse).

Aufgrund seiner hohen Selektivität für Kaliumionen ist SZC in der Lage den sK-Spiegel schnell, effektiv und sicher zu senken. Die Calcium- oder Magnesiumspiegel von PatientInnen mit Hyperkaliämie werden, anders als beispielsweise bei Patiromer, nicht durch die Gabe von SZC beeinflusst. Die Wirkung von SZC, Kalium zu binden und aus dem Körper auszuschleiden, tritt innerhalb von einer Stunde ein. Es gibt keinen Rebound-Effekt. Bisher verfügbare Kaliumbinder sind nicht in der Lage, den sK-Spiegel so schnell zu senken. Der schnelle Wirkeintritt von SZC ist unerlässlich, insbesondere bei akut zu behandelnden Hyperkaliämien, und stellt ein Alleinstellungsmerkmal von SZC gegenüber anderen Kaliumbindern dar. Gleichzeitig zeigt SZC ein gutes Nebenwirkungsprofil.

### **PatientInnen in der Erhaltungsphase**

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

Durch die Behandlung mit SZC kann eine Normokaliämie langfristig über einen Zeitraum von 12 Monaten aufrechterhalten werden.

### **Fazit**

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

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
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		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Dialysepflichtige PatientInnen	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Dialysepflichtige PatientInnen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	36.193-44.007
	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Korrekturphase	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Korrekturphase	Beleg für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen	272.303
	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Erhaltungsphase	Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen: Erhaltungsphase	Kein Zusatznutzen belegt <sup>b</sup>	61.700-77.698
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für PatientInnen in chronischen Therapiesituationen fordert der G-BA im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen (siehe hierzu G-BA Beratung zu SZC vom 28. Juli 2016 und Tragende Gründe 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 – Patiomer). Alle drei RCT mit SZC für die Erhaltungsphase (ZS-003, ZS-004 sowie HARMONIZE GL), weisen nur eine Studiendauer von maximal 30 Tagen auf und werden dementsprechend nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Aus diesem Grund kann für die PatientInnen in der Erhaltungsphase formal kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie: Dialysepflichtige PatientInnen	Min und Max <sup>b</sup> : 2.572,92 €-5.145,84 €
	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie: Nicht-Dialysepflichtige PatientInnen (Korrektur-/Erhaltungsphase)	Min und Max <sup>c</sup> : 2.572,92 €-4.778,28 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es wird angenommen, dass die PatientInnen in der Regel 2-4-mal pro Woche eine Dialyse erhalten. Bei der Kalkulation wird von durchschnittlich 3 Dialysen ausgegangen. Dementsprechend ergeben sich für SZC 4 Behandlungstage pro Woche, da SZC nur an dialysefreien Tagen gegeben werden darf. Bei 52 Wochen pro Jahr ergeben sich damit 208 Behandlungstage pro Jahr.</p> <p>c: Korrekturphase: Verordnung von 3×10 g SZC täglich bis zum Erreichen einer Normokaliämie – mindestens 24 Stunden bis maximal 72 Stunden (mindestens 6×5 g, bzw. 3×10 g SZC bis maximal 18×5 g, bzw. 9×10 g SZC). Erhaltungsphase: kleinste wirksame SZC-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie. Wird eine Normokaliämie in der Korrekturphase erreicht, so folgt eine anschließende Erhaltung mit mindestens 1×5 g SZC jeden zweiten Tag (181-182 Behandlungstage) oder 5 g, bzw. 10 g einmal täglich an 362 bis 364 Behandlungstagen.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; SZC: Natriumzirconiumcyclosilicat</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	Eine für PatientInnen individuelle Therapie	Erwachsene PatientInnen mit Hyperkaliämie	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### **Korrekturphase**

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

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

### **Erhaltungsphase**

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

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

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

### **Dialysepflichtige Patienten**

Bei dialysepflichtigen Patienten sollte Lokelma nur an Tagen ohne Dialyse gegeben werden. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 g einmal täglich. Um eine Normokaliämie (4,0-5,0 mmol/L) zu erreichen, kann die Dosis wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden, basierend auf dem prädialytischen sK-Wert gemessen nach dem langen interdialytischen Intervall (LIDI). Die Dosis kann gegebenenfalls in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich angepasst werden. Es wird empfohlen, das Serumkalium während der Dosisanpassung wöchentlich zu überwachen; sobald eine Normokaliämie erreicht ist, sollte das Kalium regelmäßig gemessen werden (z. B. monatlich oder häufiger auf Grundlage der klinischen Beurteilung, einschließlich Änderungen der Kaliumaufnahme über die Nahrung oder Arzneimittel, die das Serumkalium beeinflussen).

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

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

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen für die folgenden Punkte:

- Überwachung des sK-Spiegels,
- Auftreten von Hypokaliämien,
- Auftreten von QT-Verlängerungen,
- Risiko von Wechselwirkungen im Rahmen von Röntgenuntersuchungen,
- Meldung intestinaler Perforationen,
- Natriumgehalt,
- Limitierungen der klinischen Daten bezüglich schweren Hyperkaliämien und Langzeitanwendung.

Lokelma unterliegt der Verschreibungspflicht.

Über die routinemäßigen Risikominimierungsmaßnahmen hinaus (z. B. Angaben in der Produktinformation, Routine-Pharmakovigilanz) wurden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung für notwendig erachtet.

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