

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Natriumzirconiumcyclosilicat (Lokelma[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel ^a	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Darstellung der Bindungsstelle (Pore) von Natriumzirconiumcyclosilicat mit gebundenem Kaliumion (A), Natriumion (B) oder Kalziumion (C)	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Alu	Aluminium
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca ²⁺	Kalziumion
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
K	Kaliumion
LLDPE	Lineares Polyethylen niederer Dichte (linear low-density polyethylene)
Na	Natriumion
O	Sauerstoff
PET	Polyethylenterephthalat
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAASi	RAAS-Inhibitoren
Si	Silicium
Zr	Zirconium

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Natriumzirconiumhydrogencyclohexasilicat-Hydrat (3:2:1:1:x) ^a
Handelsname:	Lokelma [®]
ATC-Code:	V03AE10
a: Im Nachfolgenden als „Natriumzirconiumcyclosilicat“ bezeichnet.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel^a

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN 16820923 ^b	EU/1/17/1173/001	5 g	3 Beutel (PET/Alu/LLDPE-Laminatfolie)
PZN 16020950	EU/1/17/1173/002	5 g	30 Beutel (PET/Alu/LLDPE-Laminatfolie)
PZN 16820917 ^b	EU/1/17/1173/003	10 g	3 Beutel (PET/Alu/LLDPE-Laminatfolie)
PZN 16020967	EU/1/17/1173/004	10 g	30 Beutel (PET/Alu/LLDPE-Laminatfolie)

a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen aufgeführt.
b: Musterpackung
Alu: Aluminium; EU: Europäische Union; LLDPE: Lineares Polyethylen niederer Dichte; PET: Polyethylenterephthalat

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Lokelma[®] (Natriumzirconiumcyclosilikat) ist zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen PatientInnen indiziert (1). Die zugelassene Indikation umfasst auch Hyperkaliämien bei erwachsenen dialysepflichtigen PatientInnen.

Grundlagen der Hyperkaliämie

Bei der Hyperkaliämie handelt sich um eine Elektrolytstörung. Per definitionem liegt eine Erhöhung des Kaliumspiegels im Serum bei Werten >5,0 mmol/L vor (2). Hyperkaliämien treten häufig bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus auf. Zusätzlich beeinflussen bestimmte medikamentöse Therapien, wie z. B. RAASi oder Betablocker, den Serumkaliumspiegel und können dadurch das Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie erhöhen (2-5). Meist entsteht eine Hyperkaliämie durch die Kombination eines klinischen Risikofaktors plus der Behandlung mit einem kaliumerhöhenden Arzneimittel (2, 5). Das ist klinisch besonders relevant, da einige Erkrankungen, die an sich schon mit einem erhöhten Risiko für Hyperkaliämien assoziiert sind (z. B. Herz- oder Niereninsuffizienz), häufig gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die zusätzlich den Kaliumspiegel im Serum steigen lassen. Eine Hyperkaliämie kann unbehandelt zu letalen Arrhythmien führen und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität dar (2, 6).

Wirkmechanismus von Lokelma[®]

Der Wirkstoff von Lokelma[®] ist Natriumzirconiumcyclosilikat. Natriumzirconiumcyclosilikat wurde entwickelt, um Kalium effizient zu binden und aus dem Körper zu entfernen. Dadurch wird der Kaliumspiegel im Serum rasch gesenkt und eine Hyperkaliämie schnell und effektiv

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

behandelt (1). Unter Natriumzirconiumcyclosilicat tritt eine Senkung der Serumkaliumkonzentration bereits eine Stunde nach der Einnahme ein (1).

Natriumzirconiumcyclosilicat ist ein in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlösliches, geruch- und geschmackloses weißes Pulver mit einer Partikelgröße von $>3 \mu\text{m}$, das keinem Enzymstoffwechsel unterliegt (1, 7-9). Die Substanz ist wärmebeständig und weder hygroskopisch noch lichtempfindlich (7). Bei Mischung mit Wasser nimmt das Volumen nicht zu (8). Natriumzirconiumcyclosilicat ist ein anorganischer, kristalliner Kationentauscher, dessen Struktur aus einer Anordnung von oktaedrischen Zirconium- und tetraedrischen Silicat-Einheiten besteht, die vorrangig kovalent durch Sauerstoffbrücken miteinander verbunden sind (8). Durch diese Anordnung bildet sich ein charakteristisches dreidimensionales Gerüst mit einer elektrostatisch geladenen, mikroporösen, kubischen Struktur (8).

Das Gerüst ist durch seine oktaedrischen Fraktionen, $[\text{ZrO}_6]^{2-}$, negativ geladen. Ionen mit positiver Ladung können über die mikroporöse Struktur in das Gerüst eindringen und die negative Ladung ausgleichen (7). Die durchschnittliche Porengröße beträgt etwa 3 Ångström und entspricht damit in etwa der Größe eines unhydrierten Kaliumions. Natriumzirconiumcyclosilicat bindet monovalente Kationen, wie Kalium und Ammonium, sowie divalente Kationen, wie Kalzium und Magnesium. Die Sauerstoffatome in der Kristallstruktur von Natriumzirconiumcyclosilicat sind jedoch so angeordnet, dass die Bindung kleinerer und größerer Ionen wie Magnesium, Kalzium und Natrium ungünstig ist, so dass Natriumzirconiumcyclosilicat selbst in Gegenwart anderer positiv geladener Ionen bevorzugt Kalium bindet – so ist die Selektivität für Kaliumionen >25 -mal höher als für Kalzium- oder Magnesiumionen ((1, 8, 9); Abbildung 1). Aufgrund der Porengröße und deren Zusammensetzung wird damit die hohe Selektivität physiologischer Kalium-Kanäle im Körper imitiert (8, 9). Diese Selektivität spiegelt sich auch klinisch wider. Durch die Gabe von Natriumzirconiumcyclosilicat werden die Kalzium- oder Magnesiumspiegel im Serum von PatientInnen mit Hyperkaliämie nicht beeinflusst (10). Durch die Bindung von Ammoniumionen erhöhte sich allerdings der Bicarbonat Spiegel im Serum. Da viele der von einer Hyperkaliämie betroffenen PatientInnen, insbesondere die an einer chronischen Niereninsuffizienz erkrankten PatientInnen, unter einer metabolischen Azidose leiden, kann der Anstieg des Bicarbonat Spiegels einen klinischen Vorteil für diese PatientInnen bedeuten (1, 10, 11). Die mit Natriumzirconiumcyclosilicat assoziierte Erhöhung des Serumbicarbonats könnte zudem eine Dosisreduktion des oral verabreichten Natriumbicarbonats, das zur Behandlung einer metabolischen Azidose eingesetzt wird, ermöglichen (11).

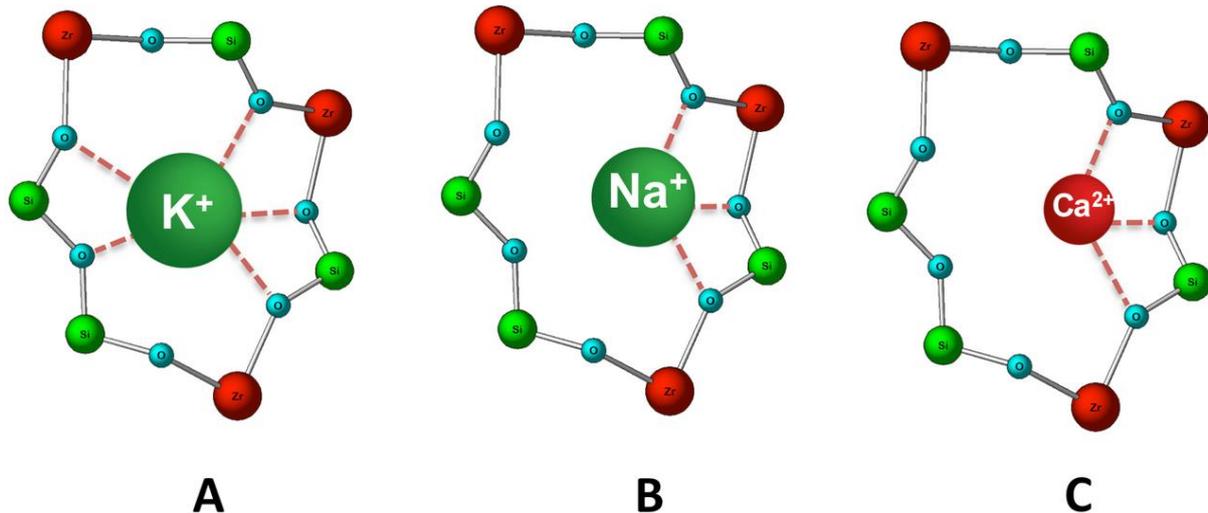


Abbildung 1: Darstellung der Bindungsstelle (Pore) von Natriumzirconiumcyclosilicat mit gebundenem Kaliumion (A), Natriumion (B) oder Kalziumion (C)

Ca²⁺: Kalziumion; K⁺: Kaliumion; Na⁺: Natriumion; O: Sauerstoff (türkis); Si: Silicium (hellgrün); Zr: Zirconium (rot)

Quelle: (9)

Natriumzirconiumcyclosilicat wird von den PatientInnen oral als Suspension in Wasser eingenommen (1). Natriumzirconiumcyclosilicat wird vom Körper nicht absorbiert, sondern wandert durch den Verdauungstrakt. Im Verdauungstrakt werden Kaliumionen im Tausch gegen Wasserstoff- und Natriumionen durch Natriumzirconiumcyclosilicat aufgenommen und damit die Konzentration des freien Kaliums im Magen-Darm-Lumen verringert (10). Der Kaliumspiegel im Serum wird dadurch gesenkt und die Kaliumausscheidung im Stuhl erhöht (1). Die Freisetzung von Natrium während dieses Vorgangs führte nicht zu klinisch bedeutsamen Änderungen des Natriumspiegels (10). Eine Senkung des Kaliumspiegels im Serum kann durch die Gabe von Natriumzirconiumcyclosilicat bereits eine Stunde nach der ersten Einnahme von Natriumzirconiumcyclosilicat beobachtet werden (9). Dieser Effekt konnte auch langfristig über zwölf Monate aufrechterhalten werden (1, 10).

Durch Resorption von Wasserstoffionen kann es unter Natriumzirconiumcyclosilicat zu einer vorübergehenden Erhöhung des pH-Werts im Magen kommen. Dies kann zu einer Veränderung der Löslichkeit und Absorptionskinetik gleichzeitig eingenommener Arzneimittel mit pH-Wert-abhängiger Bioverfügbarkeit führen. Natriumzirconiumcyclosilicat sollte daher mindestens zwei Stunden vor oder zwei Stunden nach der oralen Einnahme von Arzneimitteln angewendet werden, deren Bioverfügbarkeit vom gastrischen pH-Wert abhängt (1). Beispiele hierfür sind Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol und Posaconazol), Arzneimittel gegen HIV (Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir und Rilpivirin) sowie Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Dasatinib und Nilotinib) (1).

Insgesamt weist Natriumzirconiumcyclosilicat eine gute Verträglichkeit auf und ist sicher in der Anwendung (1, 7). So treten kaum systemische und gastrointestinale Nebenwirkungen auf, da Natriumzirconiumcyclosilicat nicht systemisch aufgenommen wird und im Verdauungstrakt nicht quillt (1, 12, 13). In einer gepoolten Analyse mit 1.760 PatientInnen, von denen

507 PatientInnen ein Jahr lang exponiert waren, wurden als häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Hypokaliämien und Ereignisse, die mit Ödemen in Zusammenhang gebracht wurden, beobachtet (1). Hypokaliämien normalisierten sich nach einer Dosisanpassung oder nach dem Absetzen von Natriumzirconiumcyclosilicat. Ereignisse, die mit Ödemen in Zusammenhang gebracht wurden, traten ausschließlich während der Erhaltungsphase auf. Sie wurden häufiger bei PatientInnen beobachtet, die mit 15 g Natriumzirconiumcyclosilicat behandelt wurden. Diese Dosis ist allerdings nur für dialysepflichtige PatientInnen als Maximaldosis zugelassen (Initialdosis 5g); die restlichen PatientInnen werden gemäß Zulassung mit einer maximalen Dosis von 10 g täglich in der Erhaltungsphase behandelt. Bei bis zu 53% der PatientInnen konnten diese Ereignisse mit der Einleitung einer diuretischen Therapie bzw. mit einer Dosisanpassung des Diuretikums behandelt werden. Die übrigen PatientInnen benötigten keine Behandlung (1).

Lokelma[®] bewirkt eine schnelle und nachhaltige Senkung des Kaliumspiegels und kann auch langfristig als sicherer Wirkstoff zur Behandlung einer Hyperkaliämie, insbesondere auch bei dialysepflichtigen PatientInnen, für die ein erhöhter medizinischer Bedarf besteht, eingesetzt werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). ^{b,c}	nein	22.03.2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>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.</p> <p>c: Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation werden die Therapiesituationen dialysepflichtige PatientInnen, Korrekturphase und Erhaltungsphase unterschieden.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Lokelma[®] entnommen (1).

Lokelma[®] wurde im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in Europa zugelassen. Am 22.03.2018 erteilte die Europäische Kommission dem Zulassungsinhaber AstraZeneca AB die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lokelma[®] in der Europäischen Union (14).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Lokelma[®] in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten. Dieser sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus können der EMA-Homepage entnommen werden (<http://www.ema.europa.eu/>). Weitere Informationen zu Lokelma[®] (Natriumzirconiumcyclosilicat) wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR, der Fachinformation sowie vorliegenden Reviews entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Lokelma, Stand Januar 2021.
2. Zieschang S. Hyperkaliämie im Praxisalltag. Arzneiverordnung in der Praxis. 2019.
3. Wang AY. Optimally managing hyperkalemia in patients with cardiorenal syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(Suppl 3):iii36-iii44.
4. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. Cleve Clin J Med. 2017;84(12):934-42.
5. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2019;34(Suppl 3):iii2-iii11.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Serum potassium and cardiovascular mortality. *J Gen Intern Med.* 2000;15(12):885-90.
7. 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: 14.07.2020]
8. Levien TL, Baker DE. Sodium Zirconium Cyclosilicate. *Hosp Pharm.* 2019;54(1):12-9.
9. Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One.* 2014;9(12):e114686.
10. Hoy SM. Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Review in Hyperkalaemia. *Drugs.* 2018;78(15):1605-13.
11. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Fishbane S, Ash SR, Martins JG, et al. Sodium zirconium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalaemia: exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebo-controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2020.
12. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(21):2223-33.
13. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372(3):222-31.
14. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 22.3.2018 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Lokelma - Natriumzirconiumhydrogencyclohexasilicat-Hydrat (3:2:1:1:x)" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2018. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180322137333/dec_137333_de.pdf. [Zugriff am: 17.02.2021]