



IQWiG-Berichte – Nr. 1149

Natriumzirkoniumcyclosilicat (Hyperkaliämie) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-40

Version: 1.0

Stand: 29.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Natriumzirkoniumcyclosilicat (Hyperkaliämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2021

Interne Auftragsnummer

A21-40

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Ulrich Grouven
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Regine Potthast
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Natriumzirkoniumcyclosilicat, Hyperkaliämie, Nutzenbewertung

Keywords

Sodium Zirconium Cyclosilicate, Hyperkalemia, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	10
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	10
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	10
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	10
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	16
3.2.1 Behandlungsdauer	16
3.2.2 Verbrauch	17
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6 Versorgungsanteile	18
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	19
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	19

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	20
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
5	Literatur	24
Anhang A	Angaben zu den Studien DIALIZE, ZS-002, D9482C00002, ZS-003 und ENERGIZE	27
Anhang B	Suchstrategien.....	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Natriumzirkoniumcyclosilicat	3
Tabelle 3: Natriumzirkoniumcyclosilicat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Natriumzirkoniumcyclosilicat	6
Tabelle 5: Natriumzirkoniumcyclosilicat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 6: Natriumzirkoniumcyclosilicat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	21
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Natriumzirkoniumcyclosilikat vs. Placebo	28
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Natriumzirkoniumcyclosilikat vs. Placebo	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	definierte Tagesdosen
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QSD-RL	Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Natriumzirkoniumcyclosilicat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4 A) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Natriumzirkoniumcyclosilicat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumzirkoniumcyclosilicat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Natriumzirkoniumcyclosilicat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie ^b	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. ^c
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA setzt voraus, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. c. Gemäß G-BA muss eine Anpassung der Standardtherapie innerhalb einer geplanten Studie im Vergleichsarm gewährleistet sein.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, indem er ebenfalls eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Allerdings unterscheidet der pU zwischen den 3 Therapiesituationen der Korrekturphase, der Erhaltungsphase und dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten. Diese Unterteilung ergibt sich für den pU aufgrund der unterschiedlichen Dosierungsvorgaben und der Art der Anwendung, die in der Fachinformation für diese Therapiesituationen vorgegeben sind. Für diese 3 Therapiesituationen definiert der pU

jeweils, welche konkreten Therapien als patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe anzusehen sind.

Die Tatsache unterschiedlicher Dosierungsvorgaben rechtfertigt nicht die Aufteilung der Fragestellung in 3 Therapiesituationen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Natriumzirkoniumcyclosilicat mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Die 5 vom pU vorgelegten RCTs (DIALIZE, ZS-002, D9482C00002, ZS-003, ENERGIZE) eignen sich aufgrund der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der zu kurzen Studiendauer nicht für eine Ableitung eines Zusatznutzens. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Natriumzirkoniumcyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Natriumzirkoniumcyclosilicat.

Tabelle 3: Natriumzirkoniumcyclosilicat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie ^b	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Der G-BA setzt voraus, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung.</p> <p>c. Gemäß G-BA muss eine Anpassung der Standardtherapie innerhalb einer geplanten Studie im Vergleichsarm gewährleistet sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumzirkoniumcyclosilicat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Natriumzirkoniumcyclosilicat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie ^b	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA setzt voraus, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. c. Gemäß G-BA muss eine Anpassung der Standardtherapie innerhalb einer geplanten Studie im Vergleichsarm gewährleistet sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, indem er ebenfalls eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Allerdings unterscheidet der pU in seiner Fragestellung zwischen den 3 Therapiesituationen: der Korrekturphase, der Erhaltungsphase und dialysepflichtige Patientinnen und Patienten. Diese Unterteilung ergibt sich für den pU aufgrund der unterschiedlichen Dosierungsvorgaben und der Art der Anwendung, die in der Fachinformation [3] für diese Therapiesituationen vorgegeben sind. Für diese 3 Therapiesituationen definiert der pU jeweils, welche konkreten Therapien als patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe anzusehen sind.

Die Tatsache unterschiedlicher Dosierungsvorgaben rechtfertigt nicht die Aufteilung der Fragestellung in 3 Therapiesituationen. Insbesondere ist es nicht sinnvoll, die Korrektur- und Erhaltungsphase getrennt voneinander zu bewerten. Das Therapiekonzept der Hyperkaliämie umfasst vielmehr beide Phasen (Korrektur- und Erhaltungsphase). Zudem ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorliegenden Fragestellung für die gesamte Zielpopulation eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Dies berücksichtigt, dass für einzelne Patientinnen und Patienten oder für einzelne Patientengruppen (z. B. dialysepflichtige sowie nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten) unter Berücksichtigung der Ätiologie, des

Schweregrads und der Symptomatik unterschiedliche Therapien eingesetzt werden. Eine Unterteilung der Fragestellung aufgrund unterschiedlicher Therapiesituationen ist daher nicht erforderlich.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU für die von ihm betrachtete Therapiesituation der Erhaltungstherapie. Für die vom pU betrachteten Therapiesituationen der Korrekturphase bzw. für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten legt der pU abweichend eine Behandlungsdauer von maximal 72 Stunden bzw. mindestens 4 Wochen als Einschlusskriterien fest.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Natriumzirkoniumcyclosilicat (Stand zum 24.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Natriumzirkoniumcyclosilicat (letzte Suche am 12.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Natriumzirkoniumcyclosilicat (letzte Suche am 01.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Natriumzirkoniumcyclosilicat (letzte Suche am 16.02.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Natriumzirkoniumcyclosilicat (letzte Suche am 22.04.2021), Suchstrategien siehe Anhang B.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt insgesamt 5 RCTs vor. Dies sind die Studie DIALIZE, die der pU für die von ihm betrachtete Patientenpopulation mit Dialysepflicht vorlegt, sowie die Studien ENERGIZE, D9482C00002, ZS-002 und ZS-003, die der pU für die von ihm betrachtete Therapiesituation der Korrekturphase vorlegt. Für die Therapiesituation der Erhaltungsphase identifiziert der pU keine Studie. Angaben zu den Studiencharakteristika sowie zu den in den Studien eingesetzten Interventionen sind in Anhang A dargestellt.

Diese 5 RCTs eignen sich – unabhängig von der Betrachtung von 3 Therapiesituationen – nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Natriumzirkoniumcyclosilicat in der vorliegenden Nutzenbewertung. Dies wird im Folgenden begründet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien nicht umgesetzt

In allen 5 vom pU vorgelegten Studien wurde Natriumzirkoniumcyclosilicat nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern gegenüber Placebo untersucht. Eine patientenindividuelle Therapie – z. B. durch eine Anpassung der medikamentösen Therapie von Grund- oder Begleiterkrankungen – war in den Studien entweder nicht erlaubt, führte zum Abbruch der Studienmedikation oder war nur in sehr eingeschränktem Ausmaß (z. B. als Notfalltherapie) möglich.

Als eine patientenindividuelle Therapie war in der 10-wöchigen Studie DIALIZE [4-6], in der dialysepflichtige Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, zwar eine Ernährungsberatung für die Patientinnen und Patienten vorgesehen, eine Anpassung der Dialysat-Kalium-Konzentration war jedoch lediglich in den ersten 4 Wochen bei Bedarf erlaubt. Bei Auftreten einer schweren Hyperkaliämie konnte zudem eine Notfalltherapie eingeleitet werden.

In der 3-wöchigen Studie ZS-003 [7,8] sollten sämtliche Begleitmedikationen im Studienverlauf konstant fortgeführt werden. In dieser Studie waren Notfalltherapien einer akuten Hypo- oder Hyperkaliämie erlaubt, führten aber zum Abbruch der Studienmedikation.

Für die 1-wöchige Studie ZS-002 [9,10] liegen nur wenige Informationen zur Begleitmedikation vor. Die zuvor verschriebene Medikation sollte fortgeführt werden. Ernährungsumstellungen waren aber explizit nicht vorgesehen [10]. Zusätzlich fehlen Angaben dazu, ob oder welche Möglichkeiten es gab, bei Bedarf eine Notfalltherapie einzuleiten.

In der 9-tägigen Studie D9482C00002 [11] waren über die Studienmedikation hinausgehende Arzneimittel zur Therapie der Hyperkaliämie nicht erlaubt.

In der 8-tägigen Studie ENERGIZE [12,13] war neben der Studienmedikation zwar die Gabe von Insulin + Glukose vorgesehen, kaliumsenkende Arzneimittel (z. B. Kaliumbinder wie Patiomer) waren jedoch nur als Notfalltherapie erlaubt.

Studiendauer unzureichend

Zusätzlich zur in den Studien nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Studiendauer der 5 vom pU eingeschlossenen Studien zu kurz. Aussagen zu langfristigen unerwünschten Ereignissen sind auf Basis der vorgelegten Studien nicht möglich. Entsprechend weist der pU in Modul 4 A darauf hin, dass der G-BA für die Nutzenbewertung von Natriumzirkoniumcyclosilicat sowie in der vergleichbaren Nutzenbewertung von Patiomer [14] eine Studiendauer von 24 Wochen für chronische Erkrankungen fordert.

Zusammenfassend ist aus den genannten Gründen keine der 5 vom pU eingeschlossenen RCTs (DIALIZE, ZS-002, D9482C00002, ZS-003, ENERGIZE) für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumzirkoniumcyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie legt der pU keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Natriumzirkoniumcyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Natriumzirkoniumcyclosilicat liegen keine geeigneten Daten vor. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie ist ein Zusatznutzen von Natriumzirkoniumcyclosilicat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Natriumzirkoniumcyclosilicat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Natriumzirkoniumcyclosilicat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie ^b	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA setzt voraus, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. c. Gemäß G-BA muss eine Anpassung der Standardtherapie innerhalb einer geplanten Studie im Vergleichsarm gewährleistet sein. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, als dieser keine Aussage zur gesamten Zielpopulation, sondern separate Aussagen zu den 3 von ihm betrachteten Therapiesituationen trifft, wobei er für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten sowie die Korrekturphase – nicht aber für die Erhaltungsphase – einen Zusatznutzen ableitet.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Hyperkaliämie nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Natriumzirkoniumcyclosilicat [3] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie.

Der G-BA setzt voraus, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Im Gegensatz dazu betrachtet der pU jede Hyperkaliämie als potenziell lebensbedrohlich und nimmt entsprechend keine Einschränkung der Zielpopulation vor.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

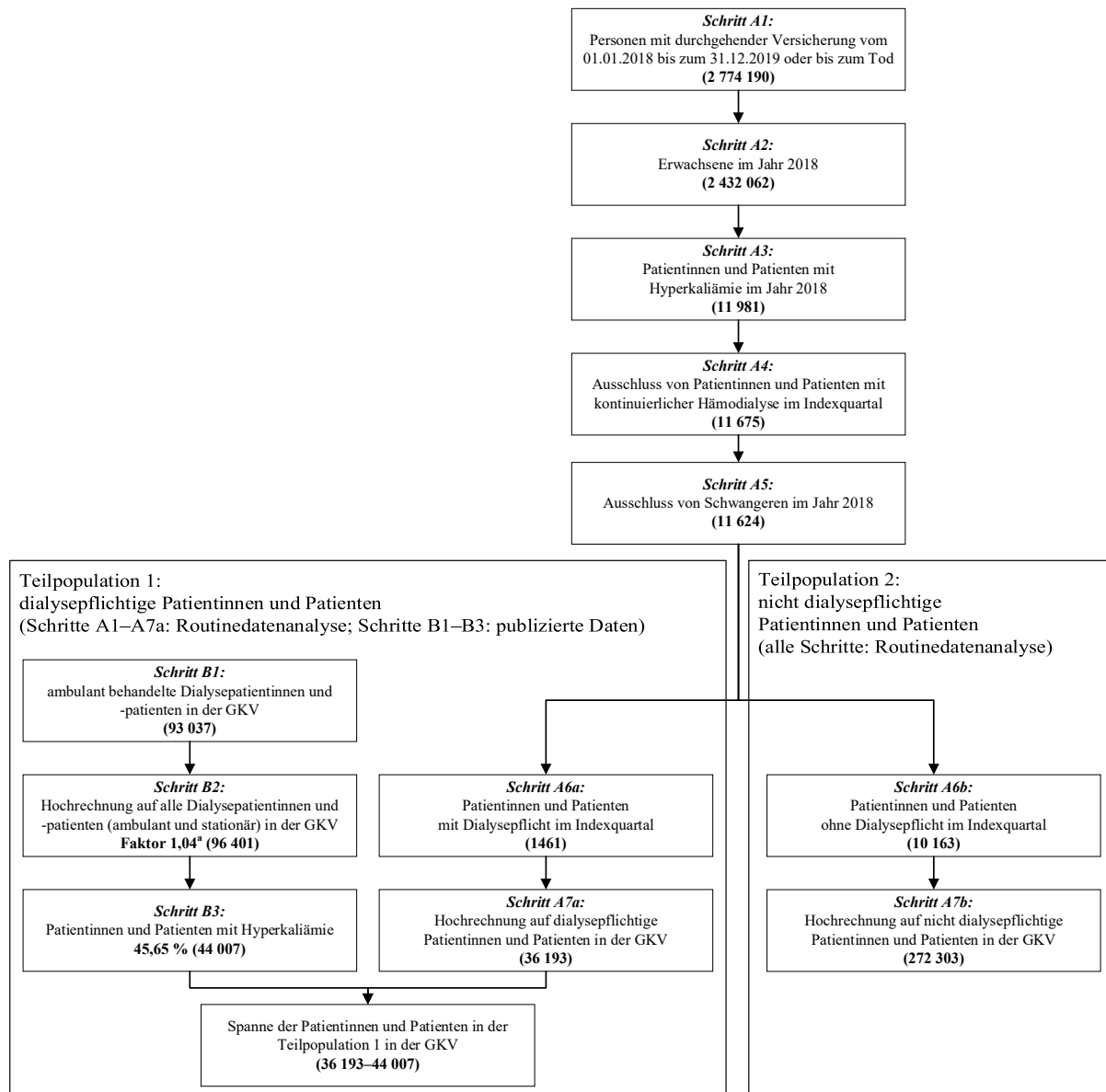
Der pU diskutiert Einschränkungen bestehender Therapieoptionen, die laut pU nicht für eine langfristige Therapie geeignet bzw. mit dem Risiko einer Hypoglykämie bzw. unzureichendem Ansprechen verbunden sind bzw. bei bestimmten Patientengruppen vermieden werden sollten. Als Fazit gibt der pU einen großen therapeutischen Bedarf bei erwachsenen (dialysepflichtigen) Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie an.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU liefert ausschließlich Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilpopulationen der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Eine Patientenzahl für die – aus Sicht des pU – gesamte GKV-Zielpopulation kann auf Basis der Angaben des pU zu den folgenden Teilpopulationen berechnet werden (Angabe des Ansatzes zur Herleitung der jeweiligen Patientenzahl in Klammern):

- Teilpopulation 1: dialysepflichtige Patientinnen und Patienten (Herleitung der unteren Grenze anhand einer Routinedatenanalyse und der oberen Grenze anhand publizierter Daten)
- Teilpopulation 2: nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten (Herleitung anhand der Routinedatenanalyse)

Die zugehörigen Herleitungsschritte sind in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und werden anschließend beschrieben. Daraufhin erfolgt eine Summierung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation sowie die zugehörige Bewertung.



Angabe der Anzahl an Personen bzw. Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
a. gerundet; eigene Berechnung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Teilpopulation 1: dialysepflichtige Patientinnen und Patienten

Untere Grenze (basierend auf Routinedatenanalyse)

Schritt A1: Personen mit durchgehender Versicherung vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2019 oder bis zum Tod

Laut pU wurde eine Analyse von GKV-Routinedaten aus einer anonymisierten Forschungsdatenbank beim Wissenschaftlichen Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) in Auftrag gegeben. Dem pU zufolge wurden Daten von 2 774 190 Personen

analysiert, die vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2019 oder bis zum Tod durchgehend versichert waren.

Schritt A2: Erwachsene im Jahr 2018

Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass 2 432 062 der Personen aus Schritt A1 im Jahr 2018 mindestens 18 Jahre alt waren.

Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie im Jahr 2018

Um für das Jahr 2018 aufgegriffen zu werden, musste bei Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie in diesem Zeitraum laut pU

- eine gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose E87.5 (Hyperkaliämie) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) oder
- eine Verordnung eines Wirkstoffs zur Behandlung der Hyperkaliämie (Anatomisch-therapeutisch-chemischen[ATC]-Codes¹ V03AE01 [Polystyrolsulfonat] oder V03AE09 [Patiromercalium])

vorliegen. Auf Basis dieser Kriterien lag dem pU zufolge bei 11 981 der Personen aus Schritt A2 eine Hyperkaliämie im Jahr 2018 vor.

Schritt A4: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit kontinuierlicher Hämodialyse im Indexquartal

Natriumzirkoniumcyclosilicat sollte laut Fachinformation nur an Tagen ohne Dialyse gegeben werden [3]. Den Angaben des pU zufolge kommt Natriumzirkoniumcyclosilicat somit nicht für Patientinnen und Patienten mit kontinuierlicher Dialyse infrage. Daher wurde laut pU die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten vom Ergebnis aus Schritt A3 abgezogen, bei denen im Quartal der 1. Hyperkaliämie-Diagnose im Jahr 2018 (Indexquartal) ein Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 8-854.6, 8-854.7 für die kontinuierliche Hämodialyse dokumentiert war. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 11 675 Patientinnen und Patienten an.

Schritt A5: Ausschluss von Schwangeren im Jahr 2018

Aus Vorsichtsgründen soll laut Fachinformation eine Anwendung von Natriumzirkoniumcyclosilicat während der Schwangerschaft vermieden werden [3]. Vor diesem Hintergrund wurde laut pU die Anzahl derjenigen Patientinnen vom Ergebnis aus Schritt A4 abgezogen, bei

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDDs) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [15].

denen im Jahr 2018 eine (geplante) Schwangerschaft vorlag. Den Angaben des pU zufolge wurde dies über die Diagnosen Z31, Z33, Z34, Z35, Z36, Z39, O09, O80, O81 und O82 gemäß ICD-10, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), operationalisiert. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 11 624 Patientinnen und Patienten an.

Schritt A6a: Patientinnen und Patienten mit Dialysepflicht im Indexquartal

Den Angaben des pU zufolge wurde in diesem Schritt auf Patientinnen und Patienten mit Dialysepflicht eingeschränkt, indem für sie im Indexquartal eine intermittierende Häm- oder Peritonealdialyse dokumentiert sein musste. Dies wurde laut pU operationalisiert über die OPS 8-854.2, 8-854.3, 8-854.4, 8-854.5 und 8-857.0 sowie über die Gebührenordnungspositionen 13610, 40823, 40824, 40827, 40837 und 40838 im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM). Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 1461 Patientinnen und Patienten an.

Schritt A7a: Hochrechnung auf dialysepflichtige Patientinnen und Patienten in der GKV

Aus den Angaben des pU ist abzuleiten, dass auf Grundlage des Anteils der Patientinnen und Patienten aus dem vorigen Schritt an allen Versicherten in den betrachteten Alters- und Geschlechtsgruppen mittels direkter Standardisierung über die KM6-Statistik eine Hochrechnung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV erfolgte. Als Ergebnis gibt der pU als untere Grenze eine Anzahl von 36 193 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Teilpopulation 1 (dialysepflichtige Patientinnen und Patienten) an.

Obere Grenze (basierend auf publizierten Daten)

Schritt B1: ambulant behandelte Dialysepatientinnen und -patienten in der GKV

Gemäß der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse (QSD-RL) sind alle ambulanten Dialyse-Einrichtungen dazu verpflichtet, versorgungsrelevante Daten zu erheben und zur Auswertung weiterzuleiten. Die Firma Medical Netcare GmbH analysiert die zur Verfügung gestellten Daten [16]. Auf Basis der zugehörigen vom G-BA veröffentlichten Berichte der Jahre 2014 bis 2019 [16-21] gibt der pU zunächst die Anzahl der ambulant behandelten Dialysepatientinnen und -patienten in der GKV im jeweiligen Jahr (n = 91 914 bis 94 072) an. Anschließend bildet der pU den Mittelwert über die 6 angegebenen Jahre (93 037 Patientinnen und Patienten).

Schritt B2: Hochrechnung auf alle Dialysepatientinnen und -patienten (ambulant und stationär) in der GKV

Der pU zieht eine Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu Dialysepatientinnen und -patienten in Deutschland in den Jahren 1997 bis 2006 heran [22]. Mittels dieser Quelle berechnet der pU zunächst je Jahr den Anteil der stationären (Minimum 1306; Maximum 2491) an allen Hämodialyse-Patientinnen und -Patienten (Minimum 42 131; Maximum 63 307) und bildet anschließend den Mittelwert über die 10 angegebenen Jahre (3,49 %). Auf dieser Basis rechnet der pU das Ergebnis aus Schritt B1 hoch. Die Hochrechnung entspricht dem Faktor 1,04 (gerundet; eigene Berechnung).

Schritt B3: Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie

Der pU zieht eine Publikation von Xu et al. zur internationalen prospektiven Beobachtungsstudie Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [23] heran. Der Publikation entnimmt der pU Angaben zu in den Jahren 2002 bis 2015 in Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden und Vereinigtes Königreich), Australien und Neuseeland eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die in Zentren eine Kurzzeit-Hämodialyse (n = 5677) oder eine Langzeit-Hämodialyse (n = 17 446) erhalten haben. Auf Basis von in die Analysen [23] eingegangenen Daten berechnet der pU einen gewichteten Mittelwert von 45,65 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie, definiert über einen Serumkaliumspiegel von > 5,0 mmol/L. Durch Multiplikation mit dem Ergebnis aus Schritt B2 gibt der pU als obere Grenze eine Anzahl von 44 007 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Teilpopulation 1 (dialysepflichtige Patientinnen und Patienten) an.

Teilpopulation 2: nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten

Schritt A6b: Patientinnen und Patienten ohne Dialysepflicht im Indexquartal

Der pU zieht die Routinedatenanalyse heran, die er bereits für die Teilpopulation 1 herangezogen hatte (siehe Schritte A1 bis A5). Den Angaben des pU zufolge lag bei 10 163 Patientinnen und Patienten, die aus seiner Sicht für eine Behandlung mit Natriumzirkoniumcyclosilicat infrage kommen, keine Dialysepflicht im Indexquartal vor. Dies entspricht der Gesamtzahl von 11 624 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt A5) abzüglich der Anzahl von 1461 Patientinnen und Patienten mit Dialysepflicht im Indexquartal (siehe Schritt A6a).

Schritt A7b: Hochrechnung auf nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten in der GKV

Auf Basis der bereits in Schritt A7a beschriebenen Hochrechnungsmethode gibt der pU eine Anzahl von 272 303 Patientinnen und Patienten in der GKV für die Teilpopulation 2 (nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten) an.

Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation

Die vom pU angegebenen Patientenzahlen zur Teilpopulation 1 (36 193 bis 44 007 Patientinnen und Patienten) und zur Teilpopulation 2 (272 303 Patientinnen und Patienten) implizieren, dass er in der Summe für die gesamte GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 308 496 bis 316 310 Patientinnen und Patienten (eigene Berechnung) annimmt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Bei Berücksichtigung der Einschränkung der GKV-Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die nicht unter einer notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden (siehe Abschnitt 3.1.1), ist die untere Grenze der oben angegebenen Anzahl als solche überschätzt und stellt stattdessen eine Maximalanzahl dar. Die obere Grenze der oben angegebenen Anzahl stellt somit umso mehr eine Überschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert. Zusätzlich erfolgt dabei eine Berücksichtigung der Patientenzahl aus dem früheren Verfahren im Anwendungsgebiet Hyperkaliämie [24].

Mindestanzahl

Die untere Grenze (308 496 Patientinnen und Patienten) liegt deutlich höher als die im Beschluss des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren für den Wirkstoff Patiomer, der ebenfalls für Erwachsene mit Hyperkaliämie zugelassen ist [25], angegebene Anzahl (ca. 61 700 Patientinnen und Patienten [24]). Der Unterschied liegt maßgeblich darin begründet, dass für die höhere Anzahl Patientinnen und Patienten aufgegriffen wurden, sobald die Hyperkaliämie in mindestens 1 Quartal dokumentiert war. Für die niedrigere Anzahl musste die Hyperkaliämie in mehreren Quartalen oder als 1 stationäre Diagnose plus 1 Verordnung von Polystyrolsulfonat oder 1 ambulante Diagnose statt ausschließlich eine stationäre Diagnose dokumentiert sein. Dadurch wurde für die niedrigere Anzahl der Ausschluss von Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nicht unter einer notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Jedoch wurde die niedrigere Anzahl als unterschätzt bewertet, beispielsweise wegen einer inkorrekten Hochrechnung im damaligen Dossier und weil in den Aufgreifkriterien der Fall unberücksichtigt blieb, in dem zuerst eine Verordnung oder eine ambulante Diagnose und anschließend eine stationäre Diagnose erfolgte [26].

Der pU legt in Modul 3 A zusätzliche Ergebnisse der Routinedatenanalyse vor. Demnach erfüllen 77 698 der 272 303 Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 (nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten) das Kriterium einer weiteren dokumentierten Diagnose der Hyperkaliämie oder Verordnung von Polystyrolsulfonat oder Patiomer calcium innerhalb der 3 Quartale, die auf das Indexquartal folgten. In dieser Anzahl ist somit der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit notfallmäßig zu behandelnder Hyperkaliämie berücksichtigt. Zusätzlich lagen für diese Anzahl die am Ende des vorigen Absatzes beschriebenen unterschätzenden Einflüsse nicht vor.

Insgesamt stellt die Anzahl von 77 698 Patientinnen und Patienten auf Basis der vorliegenden Daten die Mindestanzahl für die GKV-Zielpopulation dar. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass hier die Anzahl dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten nicht enthalten ist. Zu deren Anzahl – unter Beachtung des Ausschlusses derjenigen, die unter einer notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden – liegen keine Daten vor.

Maximalanzahl

In der Mindestanzahl (77 698 Patientinnen und Patienten, siehe oben) sind weder Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die dialysepflichtig sind, noch diejenigen, deren nicht notfallmäßig zu behandelnde Hyperkaliämie nur in 1 Quartal dokumentiert wurde. Um diese Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, kann die Summe aus der unteren Grenze der Teilpopulation 1 (36 193 dialysepflichtige Patientinnen und Patienten) und der Anzahl der Teilpopulation 2 (272 303 nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten) gebildet werden. Das Ergebnis (308 496 Patientinnen und Patienten) stellt die Maximalanzahl für die GKV-Zielpopulation dar, da diejenigen Patientinnen und Patienten nicht ausgeschlossen wurden, die unter einer notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der von Hyperkaliämie betroffenen Patientinnen und Patienten in den nächsten Jahren konstant bleibt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik benannt.

Eine Kommentierung der Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4. Der Grund hierfür ist, dass der pU die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich ausweist. Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten entsprechen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Fachinformation [3].

Natriumzirkoniumcyclosilicat sollte laut Fachinformation [3] nicht an Dialysetagen gegeben werden. Der pU nimmt für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten 2 bis 4 Dialysetage pro Woche an und setzt für sie den Mittelwert 3 Dialysetage und somit 4 Behandlungstage pro Woche an. Es wäre angemessener, statt eines Mittelwerts eine Spanne der Anzahl an Dialysetagen pro Woche zu veranschlagen.

Der pU rundet für nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf volle Behandlungen. Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich für diese Patientengruppe eine entsprechend abweichende Anzahl.

Da in der Fachinformation [3] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch pro Behandlung je Folgejahr der Fachinformation. Im 1. Jahr kann die obere Grenze des Verbrauchs niedriger liegen, weil für sie die Initialdosis (5 mg pro Behandlung) niedriger liegt als die höchste Erhaltungsdosis (15 mg pro Behandlung) [3].

Für nicht dialysepflichtige Patientinnen und Patienten entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch pro Behandlungstag im 1. Jahr der Fachinformation. Je Folgejahr kann der Verbrauch niedriger liegen, weil je Folgejahr die Korrekturphase entfällt, in der die Anzahl der Behandlungen pro Behandlungstag höher liegt als in der Erhaltungsphase [3].

Der pU veranschlagt für seine Berechnungen Verwurf. Dies führt zu Überschätzungen des Verbrauchs, wenn von einer Behandlung über das 1. Jahr hinaus ausgegangen wird, da je Folgejahr weiter verwendbare Reste der letzten Packung des Vorjahrs zu berücksichtigen sind.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.04.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und begründet dies plausibel damit, dass in der Fachinformation [3] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt sind, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung einer Hyperkaliämie hinausgehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Natriumzirkoniumcyclosilicat ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2572,92 € bis 5145,84 € bei Dialysepflicht und 2572,92 € bis 4778,28 € ohne Dialysepflicht. Da für die vorliegende Bewertung nicht die Teilpopulationen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Dialysepflicht relevant sind, sondern die Gesamtpopulation, wird ausschließlich die über beide Teilpopulationen gebildete Spanne (2572,92 € bis 5145,84 €) der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient bewertet. Diese Spanne beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die untere Grenze der Spanne ist unter Annahme einer über das 1. Jahr hinausgehenden Behandlung wegen des vom pU veranschlagten Verwurfs (siehe Abschnitt 3.2.2) überschätzt. Die obere Grenze ist für die vom pU für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten veranschlagte Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) – unabhängig von der Veranschlagung von Verwurf – in der Größenordnung plausibel. Wird für diese Patientinnen und Patienten eine höhere Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) veranschlagt, so kann die obere Grenze auch höher liegen als vom pU angegeben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik) gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Wettbewerbssituation zu den Therapieoptionen des bisherigen Therapiestandards voraussichtlich einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben wird, der zum jetzigen Zeitpunkt nur schwer abgeschätzt werden kann. Auch könne nicht abgeschätzt werden, wie viele Patientinnen und Patienten von Kontraindikationen betroffen sind. Mangels Daten könne auch der Einfluss von Patientenpräferenzen auf die Versorgungsanteile nicht abgeschätzt werden. Laut pU könnte die Therapie von dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten oder denjenigen in der Korrekturphase teilweise im stationären Setting initiiert werden, wobei ein genauer Anteil nicht abschätzbar sei.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Natriumzirkoniumcyclosilicat ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Natriumzirkoniumcyclosilicat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie ^b	Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der Ärztin / des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie ggf. Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA setzt voraus, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. c. Gemäß G-BA muss eine Anpassung der Standardtherapie innerhalb einer geplanten Studie im Vergleichsarm gewährleistet sein.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Natriumzirkoniumcyclosilicat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie	308 496– 316 310	Die Spanne enthält Patientinnen und Patienten, die unter einer notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden und die den Angaben des G-BA zufolge nicht Teil der Zielpopulation sind. Bei Berücksichtigung dieser Einschränkung durch den G-BA stellt die Spanne eine Überschätzung dar. Die im Beschluss des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren für den Wirkstoff Patiromer, der ebenfalls für Erwachsene mit einer Hyperkaliämie zugelassen ist [25], angegebene Anzahl (ca. 61 700 Patientinnen und Patienten [24]) wurde als unterschätzt bewertet [26]. Unter Berücksichtigung dieser Bewertung und der nun vom pU vorgelegten Daten einer Routinedatenanalyse ergibt sich für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 77 698 bis 308 496 Patientinnen und Patienten.
a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Natriumzirkoniumcyclosilicat	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie	2572,92–7718,76 ^{b, c}	0	0	2572,92–5145,84 ^b	Die untere Grenze der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ist unter Annahme einer über das 1. Jahr hinausgehenden Behandlung wegen des vom pU veranschlagten Verwurfs überschätzt. Die obere Grenze ist für die vom pU für dialysepflichtige Patientinnen und Patienten veranschlagte Anzahl an Behandlungstagen – unabhängig von der Veranschlagung von Verwurf – in der Größenordnung plausibel. Wird für diese Patientinnen und Patienten eine höhere Anzahl an Behandlungstagen veranschlagt, so kann die obere Grenze auch höher liegen als vom pU angegeben.
eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe des pU ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. Spanne über die Angaben des pU zu den Teilpopulationen der dialysepflichtigen und der nicht dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten c. Die obere Grenze der Arzneimittelkosten basiert auf einer weniger zweckmäßigen und weniger wirtschaftlichen Stückelung. Davon abweichend zieht der pU für die obere Grenze der Jahrestherapiekosten die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Stückelung heran, sodass die obere Grenze der Jahrestherapiekosten entsprechend niedriger liegt.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. AstraZeneca. Lokelma 5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Lokelma 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2021 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. ZS Pharma. A Phase 3 Multicenter, Multi-dose, Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia [online]. [Zugriff: 16.04.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/Arzneimittel/Arzneimittel-recherchieren/amis/>.
5. AstraZeneca. A Study to Test Whether ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) Can Reduce the Incidence of Increased Blood Potassium Levels Among Dialized Patients. (DIALIZE) [online]. 2020 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03303521>.
6. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(9): 1723-1733. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019050450>.
7. ZS Pharma. Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia [online]. 2018 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737697>.
8. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015; 372(3): 222-231. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1411487>.
9. AstraZeneca. Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia [online]. 2018 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01493024>.
10. Ash SR, Singh B, Lavin PT et al. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int* 2015; 88(2): 404-411.
11. AstraZeneca. ZS Ph2/3 Dose-response Study in Japan [online]. 2019 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127644>.

12. AstraZeneca. A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K \geq 5.8 (ENERGIZE) [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337477>.
13. Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy K et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). Acad Emerg Med 2020; 27(6): 475-486. <https://dx.doi.org/10.1111/acem.13954>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_TrG.pdf.
15. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2014 zur Qualität in der Dialyse vom 16. Juli 2015.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2018 zur Qualität in der Dialyse vom 19. September 2019.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2015 zur Qualität in der Dialyse vom 15. September 2016.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2016 zur Qualität in der Dialyse vom 20. Juli 2017.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2017 zur Qualität in der Dialyse vom 19. Juli 2018.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung des Jahresberichts 2019 zur Qualität in der Dialyse vom 20. November 2020.
22. Gesundheitsberichtsersatzung des Bundes. Dialysepatienten. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, alle Dialyse-Versorgungsarten. 2020.
23. Xu H, Ashfaq A, Karaboyas A et al. MP371 Prevalence of Hyperkalemia in Dopps: A Real-World, International Cohort of Hemodialysis Patients. Nephrology Dialysis Transplantation 2017; 32(Suppl 3): iii563. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx170.MP371>.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patiromer [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3480/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_BAnz.pdf.

25. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Veltassa 8,4 g/-16,8 g/-25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2020 [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Patiromer (Hyperkaliämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 03.07.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-21_Patiromer_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

**Anhang A Angaben zu den Studien DIALIZE, ZS-002, D9482C00002, ZS-003 und
ENERGIZE**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Natriumzirkoniumcyclosilicat vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
DIALIZE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, die 3x pro Woche eine Hämodialyse erhalten mit prä-dialytischer Serumkalium- Konzentration zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 5,4 mmol/l nach einem langen interdialytischen Intervall und ▪ > 5,0 mmol/l nach einem kurzen interdialytischen Intervall 	Natriumzirkoniumcyclosilicat (N = 97) Placebo (N = 99)	Screening: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 2 Wochen	53 Zentren in: Japan, Russland, Großbritannien, USA 12/2017–11/2018	Anteil an Respondern ^a
ZS-002	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit stabiler chronischer Nierenerkrankung Stadium 3 mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperkaliämie (mittleres Serum-Kalium 5,0-6,0 mmol/l) und ▪ moderater Nierenfunktions- störung (mittlere glomeruläre Filtrationsrate zwischen 40-60 ml/min (Dosiskohorte 1), 30-60 ml/min (Dosiskohorte 2- 3) je pro 1,73 m² 	Natriumzirkoniumcyclosilicat <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,3 g (N = 12)^b ▪ 3 g (N = 24)^b ▪ 10 g (N = 24) Placebo (N = 30)	Screening: 2 Tage Behandlung: 2–4 Tage Beobachtung: 3 Tage	9 Zentren in den USA 11/2011–05/2012	exponentielle Änderungsrate des Serum-Kalium-Spiegels während der ersten 48 Stunden
D9482C000 02 (ZS-002 Japan)	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie (Kalium-Konzentrationen ≥ 5,1 mmol/l und ≤ 6,5 mmol/l)	Natriumzirkoniumcyclosilicat <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 g (N = 34)^b ▪ 10 g (N = 36) Placebo (N = 33)	Screening: 1 Tag Behandlung: 48 Stunden Beobachtung: 7 Tage	25 Zentren in Japan 06/2017–02/2018	exponentielle Änderungsrate des Serum-Kalium-Spiegels während der ersten 48 Stunden

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Natriumzirkoniumcyclosilicat vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
ZS-003	RCT ^c , doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit milder bis moderater Hyperkaliämie (mittleres Serum-Kalium zwischen 5,1–6,5 mmol/l)	Natriumzirkoniumcyclosilicat <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1,25 g (N = 154)^b ▪ 2,5 g (N = 141)^b ▪ 5 g (N = 158)^b ▪ 10 g (N = 143) Placebo (N = 158)	Screening: 1 Tag Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Korrekturphase: 48 Stunden ▪ Erhaltungsphase: 12 Tage Beobachtung: 7 Tage	44 Zentren in Australien, Südafrika, USA 11/2012–10/2013	Korrekturphase: <ul style="list-style-type: none"> ▪ exponentielle Änderungsrate des Serum-Kalium-Spiegels während der ersten 48 Stunden Erhaltungsphase: <ul style="list-style-type: none"> ▪ exponentielle Änderungsrate des Serum-Kalium-Spiegels während der nachfolgenden 12 Behandlungstage
ENERGIZE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (in der Notaufnahme) mit Serum-Kalium-Konzentration $\geq 5,8$ mmol/l, für die Insulin + Glukose als beste Therapie einer Hyperkaliämie bestimmt wurde	Natriumzirkoniumcyclosilicat (N = 33) Placebo (N = 37)	Screening: am Tag der Randomisierung Behandlung: 1 Tag Beobachtung: 7 Tage	25 Zentren in Dänemark, Italien, Russland, USA 02/2018–12/2018	Änderung des Serum-Kalium-Spiegels nach den ersten 4 Stunden
<p>a. Patientinnen und Patienten, die bei mindestens 3 von 4 Dialysebehandlungen nach einem langen interdialytischen Intervall eine prädialytische Serumkalium-Konzentration zwischen 4,0-5,0 mmol/l aufweisen und keine Notfallmedikation erhalten haben</p> <p>b. Die Dosierung ist nicht zulassungskonform. Der Studienarm wird daher in den nächsten Tabellen nicht dargestellt.</p> <p>c. Die Randomisierung erfolgte zu Studienbeginn und betraf beide Studienphasen (Korrektur- und Erhaltungsphase). Es wurde festgelegt, dass die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn im Verhältnis 1:1:1:1 einer der 4 Natriumzirkoniumcyclosilicat-Dosierungen oder Placebo randomisiert zugeteilt wurden und bei Erreichen einer Normokaliämie innerhalb von 48 Stunden jeweils im Verhältnis 1:1 entweder zu der bereits in der Korrekturphase erhaltenen Natriumzirkoniumcyclosilicat-Dosierung oder zu Placebo randomisiert zugeteilt. Wobei die Patientinnen und Patienten, die in der Korrekturphase Placebo erhalten hatten, zur Erhaltungsphase den 2 Dosierungen 1,25 g oder 2,5 g Natriumzirkoniumcyclosilicat randomisiert zugeteilt.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Natriumzirkoniumcyclosilikat vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
DIALIZE	<p>Natriumzirkoniumcyclosilikat 1-mal täglich an dialysefreien Tagen, oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis 5 g ▪ Dosistitration über 4 Wochen in 5 g-Schritten wöchentlich, bis zu einer maximalen Dosis von 15 g, um eine prädialytische Serum-Kalium-Konzentration von 4-5 mmol/l zu erreichen und zu halten; Dosisreduktion (mit jeweils 5 g möglich, falls Serum-Kalium-Spiegel < 4 mmol/L) ▪ danach Fortführung für weitere 4 Wochen ▪ Abbruch der Studie bei schwerer Hypokaliämie (definiert als Serum-Kalium-Spiegel < 2,7 mmol/L) 	Placebo 1-mal täglich an dialysefreien Tagen, oral
	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3x pro Woche Hämodialyse oder Hämodiafiltration zur Behandlung einer Nierenerkrankung im Endstadium (seit ≥ 3 Monaten) <p>Notfalltherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ beim Auftreten einer schweren Hyperkaliämie (definiert als Serumkalium > 6 mmol/l): Einleitung einer Notfalltherapie, bestehend aus Kaliumbinder, β-Sympathomimetika, Natriumhydrogencarbonat, Insulin/Glukose sowie jede zusätzliche Dialyse oder andere Form der Nierenersatztherapie, wenn sie zur Therapie einer schweren Hyperkaliämie eingesetzt wird. <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In den ersten 4 Wochen: Anpassung der Dialysat-Kalium-Konzentration falls nötig ▪ Heparin oder Diuretika – sofern bereits bei Einschluss in die Studie gegeben – nur in unveränderter Dosierung während der gesamten Studiendauer ▪ Arzneimittel mit Magen-pH-abhängiger Resorption nur ≥ 2 Stunden vor oder nach Gabe der Studienmedikation ▪ Arzneimittel, die für die Sicherheit und das Wohlergehen der Patientin / des Patienten als notwendig erachtet werden ▪ Ernährungsberatung soll erfolgen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate, Patiromer (ab 7 Tage vor Studienbeginn), außer als Notfalltherapie ▪ Änderung des Diuretikums (Wechsel, Einnahme eines zweiten) 	
ZS-002	<p>Natriumzirkoniumcyclosilikat 10 g 3-mal täglich, oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 6 Dosen (2 Tage); bei Serumkalium-Konzentration ≥ 5,0 mmol/l Weiterbehandlung 1–2 Tage (bis zu 12 Dosen) ▪ Abbruch der Studienmedikation bei Serum-Kalium-Spiegel > 6,5 oder < 3,5 mmol/L 	Placebo 3-mal täglich, oral
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kayexalate oder Kaliumbinder ≤ 7 Tage vor Studienbeginn <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ verschriebene Medikationen (darunter auch RAAS-Inhibitoren) sollten im Studienverlauf fortgeführt werden 	

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Natriumzirkoniumcyclosilikat vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
D9482C00002 (ZS-002 Japan)	Natriumzirkoniumcyclosilikat 10 g 3-mal täglich ^a , oral	Placebo 3-mal täglich ^a , oral
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch bei Serum-Kalium-Spiegel > 6,5 (Studienmedikation) oder < 3,0 mmol/L (Studie) 	
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sevelamer, Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate, Kalziumacetat, Kalziumcarbonat, Lanthanarbonat (ab 7 Tage vor Studienbeginn) ▪ Dialyse <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin / Insulinanaloga bei Diabetikern <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternative Behandlung für Hyperkaliämie (nach Abbruch der Studienmedikation erlaubt) ▪ andere Wirkstoffe aus der ATC Klasse V03AE (Kalium- oder Ionenbinder wie Sevelamer, Kalziumacetat, Lanthanarbonat) 	
ZS-003	Natriumzirkoniumcyclosilikat 10 g, oral	Placebo oral
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Korrekturphase (48 Stunden): 3-mal tgl. zum Essen ▪ Erhaltungsphase (12 Tage): 1-mal tgl. morgens ▪ Abbruch der Studienmedikation bei Serum-Kalium-Spiegel > 7 oder < 3,0 mmol/L 	
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sevelamer, Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate, Kalziumacetat, Kalziumcarbonat, Lanthanarbonat (ab 7 Tage vor Studienbeginn) ▪ Dialyse <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diuretika, RAAS-Inhibitoren, antidiabetische Therapie, in stabiler Dosierung ▪ keine Vorgaben zu Ernährungseinschränkungen <p>Notfalltherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Notfalltherapie bei schwerer Hyper- oder Hypokaliämie war möglich, führte aber zum Abbruch der Studienmedikation 	

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Natriumzirkoniumcyclosilikat vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ENERGIZE	Natriumzirkoniumcyclosilikat 10 g bis zu 3-mal in einem 10-stündigen Intervall, oral Dosisanpassungen waren nicht vorgesehen	Placebo bis zu 3-mal in einem 10-stündigen Intervall, oral
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate, Patiromer in den 24 Stunden vor Studienbeginn <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hintergrundtherapie: schnellwirksames Insulin (z. B. Insulin Lispro / Aspartat / Glulisin) + Glukose ▪ keine Anpassung des Lebensstils (→ d. h. vermutlich auch keine Anpassung der Ernährung) ▪ Arzneimittel, die zur Sicherheit und fürs Wohlbefinden der Patientin / des Patienten als notwendig erachtet werden (sofern sie nicht zu den nicht erlaubten Arzneimitteln gehören). Möglich sind z. B. <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kalziumsalze für Pat. mit EKG-Veränderungen, ▫ Natriumhydrogencarbonat bei Blut-pH < 7,2 oder kritischem Plasma-Hydrogencarbonat ▫ antidiabetische Therapie gemäß lokalem Standard nach Entscheidung des behandelnden Arztes (Arzneimittel zum Erhalt der metabolischen Kontrolle werden nicht als zusätzliche Therapie der Hyperkaliämie angesehen) ▪ zusätzliche Kaliumsenkende Therapie (z. B. Kaliumbinder, β-Sympathomimetika), falls notwendig für die Sicherheit der Patientin/des Patienten^c ▪ Arzneimittel mit Magen-pH-abhängiger Resorption nur ≥ 2 Stunden vor oder nach Gabe der Studienmedikation <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien bei Hypokaliämie (Kaliumsubstitution) 		
<p>a. Am 1. Tag konnte die Dosis 2-mal täglich eingenommen werden, wenn mit der 2. Dosis Normokaliämie erreicht wurde</p> <p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; EKG: Elektrokardiogramm; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron System Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;</p>		

Anhang B Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Sodium zirconium cyclosilicate OR ZS-9 OR ZS9

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Sodium zirconium cyclosilicate*) OR ZS-9 OR ZS9 OR (ZS 9)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Sodium zirconium cyclosilicate AND hyperkalemia OR ZS-9 AND hyperkalemia OR ZS9 AND hyperkalemia OR ZS 9 AND hyperkalemia