



# WAR CG notulen natriumzirkoniumcyclosillicaat (Lokelma®)

## **natriumzirkoniumcyclosillicaat (Lokelma®), eerste bespreking**

24 augustus 2020

### FT-rapport

De beoordelaar licht het dossier toe. Een directe vergelijking met de harspreparaten is niet mogelijk, doordat er geen head-to-head analyse is gedaan. Een indirecte vergelijking is moeilijk omdat de studies sterk van elkaar afwijken (verschillende PICO-TS). Daarbij is het bewijs van de geïncorporeerde fase IV trials naar SPS en/of CPS in deze beoordeling zeer beperkt. In de *richtlijn Elektrolytstoornissen* van de NIV wordt genoemd dat het bewijs voor de effectiviteit van harspreparaten in het algemeen mager is, wel worden deze preparaten in de praktijk veelvuldig toegepast. De gunstige effecten lijken vergelijkbaar. De ongunstige effecten verschillen, maar een klinisch relevant verschil in bijwerkingen kon niet worden aangetoond.

De vraag die voorligt is of de WAR zich kan vinden in de argumentatie en de eindconclusie dat voor de behandeling van hyperkaliëmie bij volwassenen natriumzirkoniumcyclosillicaat een gelijke waarde heeft ten opzichte van de harspreparaten natriumpolystyreensulfonaat (SPS) en natriumpolystyreensulfonaat (CPS).

### *Bevindingen van de referenten*

- Het is spijtig dat er geen directe vergelijking heeft plaatsgevonden, een trial bij deze patiëntengroepen (een goed omschreven risicopopulatie) zou eenvoudig uit te voeren zijn.
- Het kunnen continueren van RAAS-remmers is een waardevolle uitkomstmaat, de fabrikant suggereert echter dat deze geneesmiddelen nog geen dag mogen worden gestopt (figuur 2, pagina 15) en dit wordt betwijfeld. Ook met de klassieke harsen is het goed mogelijk de RAAS-inhibitie door te geven bij de meeste patiënten. De indicatiestelling is hetzelfde.
- Opvallend is dat Lokelma® mogelijk snel werkt, dit is in de literatuur niet beschreven voor de klassieke harspreparaten. Vraag aan de beroepsgroep of Lokelma door een snellere werking mogelijk eerder ingezet kan worden bij de behandeling van acute hyperkaliëmie.
- Op basis van de literatuur zijn de referenten het over het algemeen eens met de conclusie over de gelijke waarde en de argumentatie voor gelijke waarde voor effectiviteit in de chronische setting. Het rapport is gebalanceerd.
- Het gebruik van klassieke harsen en de kaliumspiegel bij minder dan 5,0 mmol/L is in de praktijk geen klinisch relevant issue, een oneigenlijk argument. Is de beroepsvereniging het hiermee eens? Nadere positionering is gewenst.
- Effectiviteit is vergelijkbaar, qua ongunstige effecten is er een duidelijk verschil met de klassieke harsen. De bijwerkingen voor mensen met chronisch gebruik zijn onprettig. In de eindbeoordeling is een aanscherping nodig over de

verdraagbaarheid voor patiënten met chronische aandoeningen. Een aanbeveling dat bij ervaren bijwerkingen van de klassieke harspreparaten overgestapt kan worden naar Lokelma® zou niet misstaan.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2021006275

#### *Andere discussiepunten*

- De bijwerking hypokaliëmie wordt in een adem genoemd met oedeemvorming, dat suggereert te veel een verband.
- Opgemerkt wordt dat hyperkaliëmie een artefact kan zijn wanneer er sprake is van druk op het weefsel bij een onjuiste afnametechniek.
- Waarom is er geen grade toegepast?
- Plasmakalium is juist, ipv. serumkalium.

De beoordelaar heeft geen grade toegepast omdat de vergelijking niet goed te maken is, zal de beroepsgroep verder consulteren en past het rapport aan met betrekking tot de bijwerkingen. Figuur 2 (plaatsbepaling door fabrikant) wordt uit het rapport gehaald.

#### BIA-rapport

De beoordelaar belicht dat de kosten voor behandeling van hyperkaliëmie bij volwassenen worden geschat op € 11,3 tot € 22,6 miljoen afhankelijk van de marktpenetratie. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van de harspreparaten SPS en CPS zullen de totale meerkosten geraamd worden op € 10,7 tot € 21,4 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket. Er is onduidelijkheid over de plaatsbepaling van het middel in de behandeling. Aangenomen is dat Lokelma® een gelijke plaats heeft als de harspreparaten en vooral zal worden ingezet in de behandeling van chronische hyperkaliëmie. Ook is er onzekerheid over de behandelduur van zowel Lokelma® als de harspreparaten SPS en CPS. De aanname voor het aantal gebruikers is ontleend aan de GIP-databank. De vraag die voorligt is of de WAR zich kan vinden in de aannames, berekeningen en eindconclusie van de BIA.

#### *Bevindingen van de referenten*

- Het rapport is consistent met het farmacotherapeutische rapport.
- De duur van eventuele inzet in de acute periode is kort en valt weg tegen de duur van het gebruik op lange termijn.
- Opgemerkt wordt dat de status een conceptconclusie betreft en geen eindconclusie.
- Interessant is de aanname dat de behandelduur met Lokelma® 286 dagen per jaar is en met harsen 28 dagen, daar zou verder naar gekeken moeten worden. Het gebruiksgemak van de harsen zou dan mogelijk veel hoger zijn voor één behandeling, mechanistisch is dit niet verklaarbaar.
- De groep patiënten is divers, indien mogelijk is het van toegevoegde waarde om subgroepen voor patiënten in een acute fase aan te duiden.
- Gevraagd wordt naar de berekening van de halfjaarcorrectie in tabel 4 op pagina 15. Herberekening van de halfjaarcorrectie leidt tot € 8,5 miljoen in het derde jaar. Geadviseerd wordt hierna te kijken.
- De kwetsbaarheid schuilt in de aannames, een check met experts wordt geadviseerd. Wellicht is informatie bij de GIP te achterhalen waarvoor de harspreparaten zijn verstrekt: duur van gebruik van

harspreparaten wel, diagnoses niet. De correctie in een acute setting valt hier echter af.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

*Discussie*

- Gaat niet meer chronisch gebruik van Lokelma® ontstaan dan noodzakelijk is?
- Blijf in het rapport benoemen dat een directe vergelijking de standaard zou dienen te zijn.

**Onze referentie**  
2021006275

Conclusie: het verschil in behandelduur per jaar wordt voorgelegd aan de beroepsgroep. De beoordelaar past het rapport aan.

## **natriumzirkoniumcyclosilicaat (Lokelma®), tweede bespreking**

25 januari 2021

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2021006275

### FT-rapport

De eerste concepteindconclusie dat natriumzirkoniumcyclosilicaat een gelijke waarde heeft ten opzichte van de harspreparaten natriumpolystyreensulfonaat (SPS) en calciumpolystyreensulfonaat (CPS) voor de behandeling van hyperkaliëmie bij volwassenen is niet veranderd. De fabrikant heeft na het ontvangen van de conceptrapporten een klokstop aangevraagd. Inmiddels is van alle partijen een reactie ontvangen op de conceptrapporten, het NHG had geen inhoudelijk commentaar. De beroepsgroepen van de nefrologen en cardiologen geven niet specifiek aan of ze het eens zijn met de concepteindconclusie. Wel hebben zij de vragen omtrent plaatsbepaling en de behandeling beantwoord. De Nierpatiënten Vereniging Nederland, Diabetesvereniging Nederland en de Harteraad geven aan dat er behoefte is aan een beter verdraagbare kaliumbinder. De Nierpatiënten Vereniging geeft verder aan dat door ontbreken van een head-to-head studie de plaatsbepaling van natriumzirkoniumcyclosilicaat lastig is. De zorgverzekeraars zijn het eens met de beoordeling, zij hebben geen inhoudelijk commentaar. De fabrikant is het niet eens met de beoordeling. De rapporten zijn aangepast naar aanleiding van de reacties van partijen en antwoordbrieven zijn opgesteld voor alle partijen.

Belangrijke punten uit de consultatieronde die zijn verwerkt in het FT-rapport:

- Tijdens de eerste WAR-vergadering is genoemd dat het een gemiste kans is dat er geen head-to-head studie is uitgevoerd. De fabrikant heeft in de consultatieronde aangetoond dat een head-to-head studie van natriumzirkoniumcyclosilicaat en SPS was gepland, maar deze niet kon worden uitgevoerd vanwege het veiligheidsprofiel van SPS. Een veiligheidsstudie, op basis waarvan de sample size voor de head-to-head studie zou worden bepaald, werd vroegtijdig beëindigd door de onafhankelijke Data Safety Monitoring Board vanwege bijwerkingen (QT verlenging, paroxysmaal atriumfibrilleren, en diarree) bij drie deelnemers in de SPS arm.
- De beroepsgroep van de nefrologen geeft aan dat niet te zeggen valt of de mogelijk snellere werking van natriumzirkoniumcyclosilicaat klinisch relevant is en daarmee de plaats van natriumzirkoniumcyclosilicaat ten opzichte van de harspreparaten in de behandeling van hyperkaliëmie zal veranderen.
- De harspreparaten zijn gecontraïndiceerd bij kalium <5 mmol/L, natriumzirkoniumcyclosilicaat kent deze afkapwaarde niet. De beroepsgroepen van de nefrologen en cardiologen geven aan dat in de klinische praktijk deze afkapwaarde niet wordt gehandhaafd. De RLC NFN geeft aan dat SPS/CPS juist gecontinueerd worden als normokaliëmie is bereikt en pas in dosis worden verlaagd of gestopt worden als het kalium verder daalt (<4 mmol/L).

### Referenten

- De referent noemt het verbazingwekkend dat een geneesmiddel (natriumzirkoniumcyclosilicaat) waarvan de effectiviteit niet is bewezen ten opzichte van het courant gebruikte alternatief (standaard-/gebruikelijke behandeling, harspreparaten) niet te bestuderen is, omdat de bijwerkingen van de standaard-/gebruikelijke behandeling ervoor zorgen dat een vergelijkende studie vroegtijdig wordt afgebroken.
- Verder wordt genoemd dat van de drie bijwerkingen toegeschreven aan SPS er maar één terug te vinden is in het bijwerkingenprofiel dat over de afgelopen decennia is samengesteld. Daaronder behoren QT-verlenging niet en atriumfibrilleren ook niet. Het moeilijke is dat het type patiënten dat een indicatie heeft voor dergelijke middelen meestal veel cardiale co-morbiditeit en polyfarmacie heeft die kan bijdragen aan het optreden van dergelijke klachten.
- Tenslotte vraagt de referent zich af waarom deze studie in het proef/-definitieve dossier niet uitgebreider is omschreven, aangezien duidelijk moge zijn dat een onafhankelijke beoordelingscommissie (zoals de Wetenschappelijke Adviesraad) altijd als eerste vraagt naar (de reden voor het ontbreken van) een head to head studie.
- Het verschil in bijwerkingen heeft zich in de praktijk nog niet uitgewezen, wellicht moet worden aangedrongen op de postmarketing surveillance om dit aan te tonen.
- Het antwoord in de brief aan de fabrikant ten aanzien van de budgetimpact analyse lijkt tegenstrijdig op het punt van het hoge gebruik van SPS/CPS en een lagere budgetimpact.
- De referenten kunnen zich vinden in de concepteindconclusie van het rapport en in de conceptbrieven.
- 

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2021006275

### Discussie

- De vraag is hoe groot de acceptatie van het medicament in het veld wordt, gelet op de reactie van de beroepsgroep van nefrologen.
- Het antwoord van de fabrikant hangt van speculaties aan elkaar.
- Vermeld de referentieproducten specifiek in de brieven aan de partijen.
- Het stoppen van het veiligheidsonderzoek is onbegrijpelijk, de verbazing hierover mag doorklinken in de brief aan de fabrikant.

De beoordelaar verwerkt de opmerkingen in het rapport en past de brief aan de fabrikant aan.