



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Hydrocortison

Vom 1. November 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss.....	17
6. Anhang.....	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B. Bewertungsverfahren	22
1. Bewertungsgrundlagen.....	22
2. Bewertungsentscheidung	22
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2 Nutzenbewertung.....	22
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	22
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
2.2.4 Therapiekosten	22
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	31
5.1 Stellungnahme: Diurnal Limited	31
5.2 Stellungnahme: Shire Deutschland GmbH	82

5.3	Stellungnahme Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.	88
5.4	Stellungnahme Priv.-Doz. Dr. Martin Bald	93
5.5	Stellungnahme Professor Dr. HG Dörr, Uni-Kinderklinik Erlangen	97
5.6	Stellungnahme Wissenschaftlicher Beirat AGS Initiative.....	103
5.7	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)	111
5.8	Stellungnahme: Dr. Oliver Blankenstein	126
5.9	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	136
5.10	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	143
5.11	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	152
5.12	Stellungnahme: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)	158
5.13	Stellungnahme: Dr. Uta Neumann, Charité Universitätsmedizin Berlin	171
5.14	Stellungnahme: medac GmbH	183
D.	Anlagen.....	187
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	187
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	205

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Hydrocortison gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 VerfO.

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Hydrocortison ist der 15. Mai 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 27. April 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Hydrocortison gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis

des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Hydrocortison nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Hydrocortison (Alkindi®) gemäß Fachinformation

Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz:

- Hydrocortison

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen ist Hydrocortison zugelassen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Vorliegend konnte jedoch nur eine Leitlinie identifiziert werden. Auf Grundlage der zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendliche, den Empfehlungen der Leitlinie der *Endocrine Society*² und unter Berücksichtigung des Behandlungsstandards in Deutschland, wurde für alle Altersstufen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Hormonerstatttherapie mit Hydrocortison bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst dabei Hydrocortison als Tablette oder als individuelle Rezeptur (Rezeptur Arzneimittel).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Hydrocortison gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) wie folgt bewertet:

Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi[®]) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. In der Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen, welche auch vor Studieneinschluss eine Hormonerstatttherapie mit Hydrocortison (nicht Alkindi[®]) erhielten. In der Studie Infacort 003 wurde die entsprechende Dosis von Hydrocortison (nicht Alkindi[®]) einmalig durch die Gabe von Hydrocortison (Alkindi[®]) ersetzt. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Cortisolkonzentration 4 Stunden nach der Gabe von Hydrocortison (Alkindi[®]) sowie als weitere Endpunkte die Cortisolkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten, Pharmakokinetik, Schmachhaftigkeit sowie Nebenwirkungen untersucht. In der sich anschließenden Studie Infacort 004 wurde die Behandlung von 18 der 24 Kinder mit Hydrocortison (Alkindi[®]) als Dauerbehandlung fortgesetzt. Dabei war die Behandlungsdauer nicht festgelegt und die Kinder konnten diese bis zum Abbruch der Therapie erhalten. In der Studie Infacort 004 wurden Nebenwirkungen, Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Cortisol- und Androgenspiegel untersucht. Die Studie ist derzeit noch laufend, vorliegend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten des Datenschnittes vom März 2017 (im Dossier) sowie vom Juni 2018 (in der schriftlichen Stellungnahme) vorgelegt.

Für Hydrocortison (Alkindi[®]) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (*European Medicines Agency*, EMA) eine *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) erteilt.

² Bornstein et al., 2016, Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 364–389, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>.

Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).

Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.

Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.

Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.

Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren wurde vorgetragen, dass insbesondere bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen mit Nebenniereninsuffizienz eine genaue Dosierung von Hydrocortison notwendig ist, um klinisch relevante Veränderungen in der angestrebten Wirkung oder schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sowie Langzeitschäden zu verhindern.

Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.

Fazit:

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. Diese Studien waren die Grundlage für die Erteilung der *Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)* durch die europäische Zulassungsbehörde.

Die beiden nicht vergleichenden Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V von Hydrocortison (Alkindi®) herangezogen werden. Da das klinische Entwicklungsprogramm von Alkindi® keine vergleichenden Studien umfasste, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, ist auch ein Evidenztransfer für pädiatrische Arzneimittel im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel nach AM-NutzenV § 5 Absatz 5a für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.

Insgesamt stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi®) für Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Angabe der Patientenzahl von ca. 780 - 1180 Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt.

Zum einen zieht der pharmazeutische Unternehmer als Grundgesamtheit der Patienten mit Niereninsuffizienz ausschließlich die Patienten heran, die ein klassisches adrenogenitales Syndroms (AGS) aufweisen. Dies begründet er damit, dass laut mehreren Publikationen 95 % der Kinder unter 6 Jahren mit Niereninsuffizienz ein AGS aufweisen; die restlichen 5 % seien als „sonstige Formen der Nebenniereninsuffizienz“ zu deklarieren. Da sich diese Publikationen jedoch nur auf Patienten unter 6 Jahren beziehen, ist eine Übertragung der Daten auf die gesamte Zielpopulation unsicher. Darüber hinaus liegt dem angenommenen Anteil der Patienten mit klassischem AGS (1/15.000 bis 1/10.000) keine konkrete Evidenz vor.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alkindi® (Wirkstoff: Hydrocortison) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Oktober 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_de.pdf

Vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, ist die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) patientenindividuell abzuwägen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Kapseln (KAP) bzw. Tabletten (TAB) ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Alkindi® ist zugelassen als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre). Laut Fachinformation von Hydrocortison (Alkindi®) betragen die empfohlenen Ersatzdosen von Hydrocortison bei Patienten mit reiner Nebenniereninsuffizienz 8 – 10 mg/m²/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 10 – 15 mg/m²/Tag. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 3 oder 4 Einzelgaben. Da die Gabe von Hydrocortison verteilt auf 3 Einzelgaben laut Leitlinie²⁵ präferiert wird, wurde für die Berechnung des Verbrauches und der Kosten eine dreimal tägliche Gabe angenommen, wobei morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden sollte (z. B. 50 % der täglichen Dosis).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Hydrocortison (nicht Alkindi®) bestimmt. Laut Fachinformation (10 mg Tabletten JENAPHARM®) betragen die empfohlenen Ersatzdosen bei Kindern mit reiner Nebenniereninsuffizienz 10 – 15 mg/m²/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 15 – 20 mg/m²/Tag. Die Tageshöchstosis ist 30 mg. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 2 – 3 Einzelgaben, eine Verteilung auf 3 Einzelgaben wird laut Leitlinie²⁵ präferiert. Aufgrund dessen wurde für die Berechnung des Verbrauches und der Kosten eine dreimal tägliche Gabe angenommen, wobei morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden sollte (z. B. 50 % der täglichen Dosis). Da die Tabletten laut Fachinformation einmal teilbar sind, ist die minimale Einzeldosis 5 mg.

Für geringe Dosierungen insbesondere für Säuglinge und Kinder wurden die Kosten für Rezeptur Arzneimittel (individuell hergestellte Kapseln) angegeben. Für die Berechnung der Kosten der Kapseln wurde der Rezepturhinweis des DAC/NRF³ zugrunde gelegt. Die Berechnungen der Kosten sind unter „Kosten“ aufgeführt. Zur Vereinfachung wurden entsprechend der Kapseln von Alkindi® für die Rezeptur Arzneimittel (Kapseln) Dosierungen von 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg angenommen.

Beispielhaft wurden Behandlungsdauer und Verbrauch für Neugeborene (0 Monate), Kinder (6 Jahre) und Jugendliche (17 Jahre) ermittelt. Da die Gabe von Hydrocortison in Abhängigkeit der Körperoberfläche (KOF) erfolgt, wurden für die durchschnittlichen Körpermaße von Säuglingen (KiGGS 2013⁴) und von Kindern und Jugendlichen die amtliche Repräsentativstatistik (Mikrozensus 2017⁵) herangezogen. Hieraus berechnet sich für Neugeborene eine Körperoberfläche von 0,21 m², für Kinder im Alter von 6 Jahren von 0,9 m² und Jugendliche im Alter von 17 Jahren von 1,81 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

³ Rezepturhinweis des DAC/NRF: „Hydrocortison zur pädiatrischen Anwendung“, Stand: 23.08.2018. Beispielhaft wurde für Hydrocortison entsprechend des Rezepturhinweises ein Produktionszuschlag von 10 % und eine Einwaagekorrektur fE = 1,031 angenommen.

⁴ Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2013: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS).

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2. August 2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 19.19.2018].

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Hydrocortison (Alkindi®)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Hydrocortison	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/ Behandlungstag ⁶	Verbrauch nach Wirkstärke ⁷ / Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Hydrocortison (Alkindi®)	8 – 15 mg/m ² KOF ⁸	<u>Säugling (0 Monate)</u> 1,68 mg (0,84/0,42/0,42) –	morgens: 1 KAP (à 1 mg) mittags: 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 1 KAP (à 0,5 mg)	365	Summe: 365 KAP (à 1 mg) + 730 KAP (à 0,5 mg)
		3,15 mg (1,5/0,83/0,83)	morgens: 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg) mittags: 1 KAP (à 1 mg) abends: 1 KAP (à 1 mg)	365	Summe: 1.095 KAP (à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg)
		<u>Kind (6 Jahre)</u> 7,20 mg (3,6/1,8/1,8) –	morgens: 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg)	365	Summe: 1.095 KAP (à 2 mg) + 365 KAP

⁶ Laut Fachinformation sollte morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden (ca. 50 % der täglichen Dosis). In Klammern sind die der Berechnung zugrundeliegenden Einzeldosen (morgens/mittags/abends, [mg]) angegeben.

⁷ Es ist der Verbrauch an Kapsel angegeben, die entsprechende Dosis/Patient kann ggf. geringer oder höher sein. Ggf. wurde entsprechend auf- oder abgerundet.

⁸ KOF = Körperoberfläche; Die angegebene Spanne ergibt sich aus den empfohlenen Ersatzdosen laut Fachinformation von Hydrocortison (Alkindi®), welche bei Patienten mit reiner Nebenniereninsuffizienz 8 – 10 mg/m²/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 10 – 15 mg/m²/Tag betragen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstag ⁶	Verbrauch nach Wirkstärke ⁷ /Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		13,50 mg (7/3,5/3,0)	mittags: 1 KAP (à 2 mg) abends 1 KAP (à 2 mg) morgens: 1 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg) mittags: 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg)	365	(à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg) Summe: 365 KAP (à 5 mg) + 1.095 KAP (à 2 mg) + 730 KAP (à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg)
		<u>Jugendliche/r</u> (17 Jahre) 14,48 mg (7/4/3,48) –	morgens: 1 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg) mittags: 2 KAP (à 2 mg) abends: 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg)	365	Summe: 365 KAP (à 5 mg) + 1.460 KAP (à 2 mg) + 365 KAP (à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg)
		27,15 mg (13,5/6,83/6,83)	morgens: 2 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg) mittags: 1 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg) abends: 1 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg)	365	Summe: 1.460 KAP (à 5 mg) + 1.095 KAP (à 2 mg) + 365 KAP (à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Hydrocortison	10 – 20 mg/m ² KOF ⁹	<u>Säugling</u> (0 Monate) 2,1 mg	morgens:	365	Summe ¹⁰ :

⁹ KOF = Körperoberfläche; Die angegebene Spanne ergibt sich aus den empfohlenen Ersatzdosen von laut Fachinformation von Hydrocortison (10 mg Tabletten JENAPHARM®), welche bei Kindern mit reiner

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstag ⁶	Verbrauch nach Wirkstärke ⁷ /Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		(1,1/0,5/0,5) –	1 KAP (à 1 mg) mittags: 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 1 KAP (à 0,5 mg)		365 KAP (à 1 mg) + 730 KAP (à 0,5 mg)
		4,2 mg (2,2/1/1)	morgens: 1 KAP (à 2 mg) mittags: 1 KAP (à 1 mg) abends: 1 KAP (à 1 mg)	365	Summe ¹⁸ : 365 KAP (à 2 mg) + 730 KAP (à 1 mg)
		<u>Kind (6 Jahre)</u> 9,0 mg (5/2/2) –	morgens: 1 KAP (à 5 mg) mittags: 1 KAP (à 2 mg) abends: 1 KAP (à 2 mg)	365	Summe ¹⁸ : 365 KAP (à 5 mg) + 730 KAP (à 2 mg)
		18,0 mg (9/4,5/4,5)	morgens: 1 KAP (à 5 mg) + 2 KAP (à 2 mg) mittags: 2 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 2 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg)	365	Summe ¹⁸ : 365 KAP (à 5 mg) + 2190 KAP (à 2 mg) + 730 KAP (à 0,5 mg)
		<u>Jugendliche/r (17 Jahre)</u> 18,1 mg (10/4,05/4,05) –	morgens: 1 TAB (à 10 mg) mittags: 0,5 TAB (à 10 mg) abends: 0,5 TAB (à 10 mg)	365	Summe: 730 TAB (à 10 mg)

Nebenniereninsuffizienz 10 – 15 mg/m²/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 15 – 20 mg/m²/Tag betragen.

¹⁰ Rezepturarztneimittel (Kapseln).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstag ⁶	Verbrauch nach Wirkstärke ⁷ /Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		30,0 mg (15/10/5)	morgens: 1,5 TAB (à 10 mg) mittags: 1 TAB (à 10 mg) abends: 0,5 TAB (à 10 mg)	365	Summe: 1.095 TAB (à 10 mg)

Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Zusammensetzung und Kosten für Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison (Kapseln):

Für die Berechnung der Kosten wurde der Rezepturhinweis des DAC/NRF¹⁹ zugrunde gelegt. Für die Herstellung von Rezepturarzneimittel fällt zunächst ein Festzuschlag von 90 % auf die Apothekeneinkaufspreise (AEK) der einzusetzenden Stoffe und erforderliche Verpackungen ein; darüber hinaus fällt sowohl ein Rezepturzuschlag als auch ein Festzuschlag gemäß § 5 Absatz 1 AMPPreisV an.

Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g	Preis
Mannitol 35	100	9,95 €	99,5	9,90 €
Siliciumdioxid	100	18,23 €	0,5	0,09 €
Summe			100	9,99 €

Hydrocortison 0,5 mg (60 Kapseln)

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%
Hydrocortison	1	4,25 €	0,0340	0,14 €	0,27 €
Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,6660	1,47 €	2,78 €
Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €
Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €
				Summe	7,96 €
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €

Festzuschlag		8,35 €
	<i>Zwischensumme</i>	40,31 €
MwSt.		7,66 €
	Kosten pro Packung	47,97 €

Hydrocortison 1 mg (60 Kapseln)

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%
Hydrocortison	1	4,25 €	0,0680	0,29 €	0,55 €
Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,6320	1,46 €	2,78 €
Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €
Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €
				Summe	8,23 €
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
				<i>Zwischensumme</i>	40,58 €
MwSt.					7,71 €
				Kosten pro Packung	48,29 €

Hydrocortison 2 mg (60 Kapseln)

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%
Hydrocortison	1	4,25 €	0,1361	0,58	1,10 €
Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,5639	1,45	2,76 €
Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €
Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €
				Summe	8,77 €
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
				<i>Zwischensumme</i>	41,12 €
MwSt.					7,81 €
				Kosten pro Packung	48,93 €

Hydrocortison 5 mg (60 Kapseln)

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%
Hydrocortison	1	4,25 €	0,34023	1,45 €	2,75 €
Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,35977	1,43 €	2,73 €
Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €
Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €
				Summe	10,37 €
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.					

Rezepturzuschlag	24,00 €
Festzuschlag	8,35 €
	<i>Zwischensumme</i>
	42,72 €
MwSt.	8,12 €
	Kosten pro Packung
	50,84 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Hydrocortison (Alkindi®)	50 KAP à 0,5 mg	56,82 €	1,77 €	2,54 €	52,51 €
	50 KAP à 1 mg	102,65 €	1,77 €	5,08 €	95,80 €
	50 KAP à 2 mg	194,32 €	1,77 €	10,15 €	182,40 €
	50 KAP à 5 mg	469,30 €	1,77 €	25,38 €	442,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Hydrocortison (Rezeptur-arzneimittel)	60 KAP à 0,5 mg	47,97 €	1,77 €	-	46,20 €
	60 KAP à 1 mg	48,29 €	1,77 €	-	46,52 €
	60 KAP à 2 mg	48,93 €	1,77 €	-	47,16 €
	60 KAP à 5 mg	50,84 €	1,77 €	-	49,07 €
Hydrocortison (Tabletten) ¹¹	100 TAB à 10 mg	52,55 €	1,77 €	3,29 €	47,49 €

Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei

¹¹ Festbetrag der Stufe II.

der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: keine

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. Dezember 2017, eingegangen am 15. Dezember 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. Februar 2018 statt.

Am 27. April 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Hydrocortison beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Hydrocortison beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. August 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 24. September 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Oktober 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	18. September 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Oktober 2018 16. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 1. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 11. November 2018 (BAnz AT 16.11.2018 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Hydrocortison wie folgt ergänzt:

Hydrocortison

Beschluss vom: 1. November 2018
In Kraft getreten am: 1. November 2018
BAnz AT 10.12.2018 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Februar 2018):

Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Hydrocortison

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) gegenüber Hydrocortison:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 780 - 1180 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alkindi® (Wirkstoff: Hydrocortison) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Oktober 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_de.pdf

Vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonerersatztherapie, ist die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) patientenindividuell abzuwägen.

4. Therapiekosten

Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz:

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Hydrocortison (Alkindi®)	1.465,99 € – 17.988,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Hydrocortison (Rezepturarzneimittel) ¹²	845,10 € – 2581,95 €
Hydrocortison (Tabletten) ¹³	346,68 € – 520,02 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. November 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹² Hydrocortison-Rezeptur: Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Dosierung für Neugeborene von 2,1 mg Hydrocortison und der maximalen Dosierung für Kinder im Alter von 6 Jahren von 18 mg Hydrocortison.

¹³ Hydrocortison-Tabletten: Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Dosierung von 18,1 mg Hydrocortison und der maximalen Dosierung von 30 mg Hydrocortison (Dosierungsspanne für Jugendliche im Alter von 17 Jahren).

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 10. Dezember 2018
BAnz AT 10.12.2018 B3
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Hydrocortison**

Vom 1. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 11. November 2018 (BAnz AT 16.11.2018 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Hydrocortison wie folgt ergänzt:

Hydrocortison

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Februar 2018):

Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Hydrocortison

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) gegenüber Hydrocortison:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 780 bis 1 180 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Alkindi® (Wirkstoff: Hydrocortison) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Oktober 2018):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alkindi-epar-product-information_de.pdf

Vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffs als Hormonersatztherapie, ist die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) patientenindividuell abzuwägen.

4. Therapiekosten

Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz:

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Hydrocortison (Alkindi®)	1 465,99 € – 17 988,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Hydrocortison (Rezepturarzneimittel) ¹	845,10 € – 2 581,95 €
Hydrocortison (Tabletten) ²	346,68 € – 520,02 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹ Hydrocortison-Rezeptur: Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Dosierung für Neugeborene von 2,1 mg Hydrocortison und der maximalen Dosierung für Kinder im Alter von 6 Jahren von 18 mg Hydrocortison.

² Hydrocortison-Tabletten: Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Dosierung von 18,1 mg Hydrocortison und der maximalen Dosierung von 30 mg Hydrocortison (Dosierungsspanne für Jugendliche im Alter von 17 Jahren).



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. November 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. April 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Hydrocortison eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Hydrocortison



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Hydrocortison

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Hydrocortison
- **Handelsname:** Alkindi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Nebennierenrindeninsuffizienz (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Diurnal Ltd.

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-05-15-D-359)

- [Modul 1 \(176,7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2415/2018-04-25_Modul1_Hydrocortison.pdf)
- [Modul 2 \(109,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2417/2013-04-25_Modul2_Hydrocortison.pdf)
- [Modul 3 \(777,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2418/2018-04-25_Modul3A_Hydrocortison.pdf)
- [Modul 4 \(1,8 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2419/2018-04-25_Modul4A_Hydrocortison.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(79,1 kB, PDF\)](#)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Hydrocortison (Alkindi®):

Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre) ist:

- Hydrocortison (nicht Alkindi®)

Stand der Information: Februar 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(254,9 kB, PDF\)](#)

http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2421/2018-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Hydrocortison-D-359.pdf

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2018
- Mündliche Anhörung: 24.09.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 17.09.2018 [per E-Mail](#)

<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de> an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schrift-Stellungnahme.doc

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die

Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Hydrocortison%20-%202018-05-15-D-359>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Hydrocortison - 2018-05-15-D-359). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.09.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.09.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.09.2018 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Hydrocortison

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Diurnal Limited	03.09.2018
Shire Deutschland GmbH	04.09.2018
Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.	17.08.2018
Priv.-Doz. Dr. Martin Bald Klinikum Stuttgart	21.08.2018
Professor Dr. HG Dörr, Uni-Kinderklinik Erlangen	23.08.2018
Beirat der AGS Initiative	27.08.2018
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)	29.08.2018
Dr. Oliver Blankenstein Pädiatrische Endokrinologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin	30.08.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.09.2018
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	03.09.2018
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	05.09.2018
Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)	05.09.2018
Dr. Uta Neumann Charité Universitätsmedizin Berlin Institut für experimentelle pädiatrische Endokrinologie	05.09.2018
medac GmbH	12.09.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Diurnal Limited						
Caeser, Hr.	Nein	ja	ja	nein	nein	ja
Porter, Dr. Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
Blankenstein, Dr. Hr.	Nein	ja	ja	Ja	nein	Nein
Whitaker, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
Chisholm, Fr. (Dolmetscherin)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Shire Deutschland GmbH						
Fink, Fr.	Ja	ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Cavlar, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)						

Kamrath, PD Dr. med.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)						
Franken, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
ten Haaf, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Uta Neumann Charité Universitätsmedizin Berlin Institut für experimentelle pädiatrische Endokrinologie						
Neumann, Fr. Dr.	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Diurnal Limited

Datum	31. August 2018
Stellungnahme zu	Alkindi® (Hydrocortison) – 2018-05-15-D-359
Stellungnahme von	Diurnal Limited Cardiff Medicentre Heath Park Cardiff, CF14 UJ United Kingdom Kontakt: Mike Withe Commercial Director Mobile: +44 (0) 7826 290 335 Telefon: +44 (0) 2920 682 069 e-mail: mikewithe@diurnal.co.uk Inf EU-D-005

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung Wird vom G-BA ausgefüllt
<p>Studie Infacort 004 – Neuer Datenschnitt nach 2 Jahren vom 22. März 2018</p> <p>Nach Einreichung des Dossiers am 15. Mai 2018 bekamen die Ergebnisse eines weiteren Datenschnitts der Studie Infacort 004 verfügbar [1]. Diese Daten werden ergänzend zum Datenschnitt vom 17. März 2017 [2], der in Modul 4 [3] berücksichtigt wurde im aktualisierten Infacort 004 Studienbericht (Interim Report [2 Years]), dargestellt. Um eine vergleichende Diskussion der Ergebnisse des neuen Datenschnitts gegenüber dem bereits präsentierten Datenschnitt zu ermöglichen, werden weiter unten alle Infacort 004 Ergebnistabellen aus Modul 4 berücksichtigt und um die nun vorgelegten neuen Daten ergänzt.</p> <p>Die Studie Infacort 004 ist eine fortlaufende Studie [1, 2]. Die Behandlung der Patienten in dieser Studie ist zeitlich nicht begrenzt und wird fortgesetzt, bis ein Grund zum Abbruch der Behandlung vorliegt. Zum 10. August 2018 wurden die Patienten von Studienmedikation auf kommerziell verfügbare Medikation umgestellt. Der in der vorgelegten Stellungnahme ergänzend dargestellte Datenschnitt zur Studie Infacort 004 erfolgte am 22. März 2018 und berücksichtigt die geplanten Visiten 7 (nach 14 Monaten), 8 (nach 17 Monaten), 9 (nach 20 Monaten) und 10 (nach 23 Monaten). Sofern sich in dem Studienbericht für den hier vorgelegten neuen Datenschnitt [1] einzelne Werte gegenüber dem bereits im Dossier berichteten Datenschnitt zum März 2017 [2] geändert haben, werden diese Änderungen in der Stellungnahme nicht berücksichtigt und die Daten unverändert wie in Modul 4 [3] dargestellt, übernommen. Quelle für alle Angaben zum Datenschnitt vom März 2018 für Studie Infacort 004 ist der klinische Studienbericht vom 21. Juni 2018 [1].</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit des Datenschnitts vom März 2018 die Ergebnisse und Schlussfolgerungen des Datenschnitts vom März 2017 bestätigen [1, 2]. Jedoch verbessert der neue Datenschnitt die Evidenz zur Sicherheit</p>	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor.</p> <p>Die Studie Infacort 004 ist derzeit noch laufend, vorliegend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten des Datenschnittes vom März 2017 (im Dossier) sowie vom Juni 2018 (in der schriftlichen Stellungnahme) vorgelegt.</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p>

von Alkindi® erheblich, da der verfügbare Studienzeitraum mit Behandlung jetzt 2 Jahre beträgt. Die ergänzend vorgelegten Daten bestätigen gesamthaft den bevorzugten Stellenwert von Alkindi® bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz des ersten Datenschnitts vom März 2017. Im nun vorliegenden Studienzeitraum von 2 Jahren traten bei Behandlung mit Alkindi® keine adrenalen Krisen auf, ebenso keine Studienmedikationsbedingte Nebenwirkungen und Anzeichen für eine Unter- oder Überdosierung von Hydrocortison.

Nachfolgend werden die Tabellen aus Modul 4 mit den neu verfügbaren Daten zur Studie Infacort 004 aktualisiert.

Tabelle 1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Infacort 001	nein	ja	abgeschlossen	19.07.2013 – 09.09.2013	Hydrocortison (Infacort®)
Infacort 002	nein	ja	abgeschlossen	Juni 2013 – Aug 2013	Hydrocortison (Infacort®)
Infacort 003	ja	ja	abgeschlossen	März 2015 – Mai 2016	Hydrocortison (Alkindi®)
Infacort 004	ja	ja	laufend	März 2016 – März 2018	Hydrocortison (Alkindi®)
Infacort 006	nein	ja	abgeschlossen	22.05.2017 – 26.07.2017	Hydrocortison (Infacort®)

¹ Einzeldosis, mit Nachbeobachtung der Patienten über insgesamt 10 Tage

² Die Behandlung der Patienten ist zeitlich nicht begrenzt und wird fortgesetzt, bis ein Grund zum Abbruch der Behandlung vorliegt. Mögliche Gründe umfassen den Widerruf der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung durch Eltern oder Pflegeperson; das Auftreten neuer Beschwerden, die bei Weiternahme des Medikaments die Sicherheit des Patienten gefährden oder beeinträchtigen; oder die

Entscheidung des Arztes, die Behandlung abubrechen.

Quellen: [1-3]

Tabelle 1 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-26 im eingereichten Dossier [3].

Tabelle 2: Dosierung von Alkindi® in Studie Infacort 004 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Mittelwert (Standardabweichung)			
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patientenanzahl, n	9	6	3	18
Geplante Alkindi® Tagesdosis (mg)				
Visite 2 - Monat 1	7,89 (2,288)	5,50 (1,118)	4,33 (1,528)	6,56 (2,344)
Visite 3 - Monat 2	8,88 (2,869)	5,50 (1,118)	4,00 (1,000)	6,25 (2,650)
Visite 4 - Monat 5	8,88 (2,869)	5,70 (0,837)	3,67 (0,577)	6,25 (2,650)
Visite 5 - Monat 8	10,17 (2,309)	5,70 (0,837)	4,33 (0,577)	6,55 (2,678)
Visite 6 - Monat 11	10,17 (2,309)	5,50 (1,000)	5,00 (-)	7,00 (2,739)
Visite 7 – Monat 14	9,13 (2,810)	5,70 (1,396)	4,33 (0,577)	6,50 (2,646)
Visite 8 – Monat 17	10,17 (2,309)	5,70 (1,396)	5,33 (1,528)	6,82 (2,639)
Visite 9 – Monat 20	11,00 (3,041)	5,90 (1,817)	5,00 (1,414)	7,25 (3,251)
Visite 10 – Monat 23	11,00 (3,041)	6,10 (1,673)	6,50 (NA)	7,78 (3,093)
Tatsächliche Alkindi® Dosis (mg)				
Visite 2 - Monat 1	7,21 (4,300)	5,71 (3,165)	3,01 (1,910)	6,01 (3,803)
Visite 3 - Monat 2	10,30 (4,225)	5,32 (0,969)	4,35 (1,324)	6,74 (3,549)
Visite 4 - Monat 5	9,04 (3,058)	5,88 (1,221)	4,29 (0,969)	6,54 (2,667)
Visite 5 - Monat 8	10,73 (2,270)	5,35 (1,758)	4,46 (0,339)	6,58 (3,091)
Visite 6 - Monat 11	10,81 (1,887)	6,18 (1,638)	3,06 (-)	7,38 (3,144)

Visite 7 – Monat 14	10,34 (2,126)	5,47 (2,172)	5,83 (0,692)	6,90 (2,792)
Visite 8 – Monat 17	10,77 (2,833)	5,77 (2,071)	6,18 (1,487)	7,39 (3,029)
Visite 9 – Monat 20	11,36 (6,177)	6,40 (1,428)	6,52 (0,871)	7,78 (3,727)
Visite 10 – Monat 23	11,48 (3,339)	6,65 (2,061)	7,04 (NA)	8,51 (3,327)
Differenz zwischen geplanter Alkindi® Tagesdosis und tatsächlicher Dosis (mg)				
Visite 2 - Monat 1	0,68 (2,966)	-1,32 (1,309)	1,32 (3,145)	0,20 (2,673)
Visite 3 - Monat 2	-1,42 (2,090)	0,18 (0,342)	-0,35 (0,329)	-0,49 (1,334)
Visite 4 - Monat 5	-0,16 (0,358)	-0,18 (0,622)	-0,62 (0,632)	-0,29 (0,539)
Visite 5 - Monat 8	-0,56 (0,581)	0,35 (1,234)	-0,13 (0,284)	-0,03 (0,923)
Visite 6 - Monat 11	-0,65 (0,439)	-0,68 (0,653)	1,94 (-)	-0,38 (1,008)
Visite 7 – Monat 14	-0,17 (0,208)	0,23 (1,217)	-1,50 (0,706)	-0,35 (1,127)
Visite 8 – Monat 17	-0,60 (0,527)	0,11 (0,612)	-0,84 (0,330)	-0,39 (0,636)
Visite 9 – Monat 20	-0,36 (5,294)	-0,50 (1,735)	-1,08 (0,792)	-0,57 (2,777)
Visite 10 – Monat 21	-0,48 (0,299)	-0,52 (0,824)	-0,54 (NA)	-0,51 (0,563)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 02: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage Für Gruppen mit nur einem Messwert konnte keine Standardabweichung berechnet werden (angegeben als (-)). Referenz: CSR Infacort 004, Tabelle 14.1.6.1 Quellen: [1-3]				
Tabelle 2 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-37 im eingereichten Dossier [3]				
Die geplanten und die tatsächlich verabreichten Tagesdosen für Alkindi® unterscheiden sich nur unwesentlich voneinander für jede der drei betrachteten Patientenkohorten woraus eine gute Adhärenz zur indizierten Behandlung abgeleitet werden kann. Auch blieb die gute Adhärenz über den gesamten Verlauf des Studienzeitraums erhalten.				

Tabelle 3: Dosierung von Alkindi® in Studie Infacort 004 nach Körperoberfläche und Gewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Mittelwert (Standardabweichung)					
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
Patientenanzahl, n	18	18	12	12	11	9
Alkindi® Dosis nach Körperoberfläche (mg/Tag/m ²)	12,01 (5,05)	11,53 (3,59)	11,25 (2,32)	11,49 (1,91)	10,86 (1,97)	10,78 (2,10)
Alkindi® Dosis nach Gewicht (mg/Tag/kg)	0,53 (0,35)	0,49 (0,21)	0,48 (0,12)	0,49 (0,10)	0,46 (0,08)	0,44 (0,08)
	Visite 7	Visite 8	Visite 9	Visite 10		
Patientenzahl, n						
Alkindi® Dosis nach Körperoberfläche (mg/Tag/m ²)	10,48 (2,53)	10,63 (2,53)	11,03 (2,76)	11,13 (2,44)		
Alkindi® Dosis nach Gewicht (mg/Tag/kg)	0,43 (0,11)	0,43 (0,09)	0,44 (0,11)	0,43 (0,09)		
Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11 ; Visite 7 : 14 Monate ; Visite 8 : 17 Monate ; Visite 9 : 20 Monate ; Visite 10 : 23 Monate Post-hoc Analyse des Antragstellers Referenz: CSR Infacort 004, Tabelle 14.1.6.5 Quellen: [1-3]						

Tabelle 3 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-38 im eingereichten Dossier [\[3\]](#)

Tabelle 4: Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene im Zeitverlauf; Studie Infacort 004 (Sicherheitspopulation) ... fortgesetzt in der nachfolgenden Tabelle

	Mittelwert (Standardabweichung)					
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
Patientenanzahl, n	15	12	11	8	9	1
Cortisol (nmol/L)	41,880 (46,9007)	66,783 (59,3792)	57,218 (41,9836)	24,088 (32,8367)	81,433 (67,5318)	85,400 (NA)
17-OHP (nmol/L)	22,546 (32,9712)	7,640 (14,4263)	16,018 (24,0822)	95,013 (207,4496)	3,771 (5,0216)	0,400 (NA)
A4 (nmol/L)	1,720 (2,1351)	0,908 (0,5838)	1,191 (0,9843)	1,690 (1,4910)	0,832 (0,4577)	0,400 (NA)
Cortison (nmol/L)	4,520 (4,3699)	17,975 (17,2514)	16,491 (11,8855)	7,344 (8,9978)	22,088 (23,7372)	29,500 (NA)
Cortikosteron (nmol/L)	1,447 (2,0622)	0,708 (0,8501)	1,300 (1,8574)	1,471 (1,2740)	1,461 (1,1063)	0,500 (NA)
11-deoxycortisol (nmol/L)	0,413 (0,8935)	0,225 (0,2094)	0,400 (0,4583)	0,505 (0,4364)	0,352 (0,2888)	0,100 (NA)
21-deoxycortisol (nmol/L)	20,593 (48,3012)	1,217 (1,2127)	2,673 (3,1837)	16,976 (44,8670)	0,883 (0,6748)	0,100 (NA)
17-Hydroxypregnenolon (nmol/L)	21,367 (14,2351)	20,308 (14,9605)	28,664 (16,6999)	38,819 (14,1521)	14,900 (6,4082)	2,200 (NA)
Aldosteron (nmol/L)	0,593 (0,3081)	1,192 (1,0264)	1,255 (0,9512)	2,343 (1,1111)	1,286 (0,6261)	0,400 (NA)
Dehydroepiandrosteron (nmol/L)	14,140 (9,8544)	13,842 (8,7625)	11,773 (6,8380)	16,906 (9,2233)	13,692 (3,3945)	8,000 (NA)
Deoxycortikosteron	0,773	0,567	0,727	0,679	0,356	0,200 (NA)

(nmol/L)	(0,8581)	(0,2995)	(0,2611)	(0,3092)	(0,1952)	
Dihydrotestosteron (nmol/L)	0,840 (0,4983)	0,825 (0,8069)	0,682 (0,3601)	1,618 (0,9302)	0,664 (0,1977)	0,300 (NA)
Pregnenolon (nmol/L)	58,767 (46,5386)	83,275 (36,6732)	62,700 (41,8577)	86,344 (49,9324)	58,672 (49,7051)	65,300 (NA)
Progesteron (nmol/L)	2,927 (3,7520)	1,183 (1,3016)	2,127 (3,0381)	17,678 (41,4294)	1,911 (1,0226)	0,400 (NA)
Testosteron (nmol/L)	1,013 (1,7246)	0,455 (0,4547)	0,445 (0,3830)	0,788 (0,6512)	0,551 (0,2970)	0,100 (NA)
Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11 ; Referenz: CSR Infacort 004, Tabelle 14.2.8.2 Quellen: [2,3]						

Tabelle 4 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-46 im eingereichten Dossier [3]

Tabelle 4: Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene im Zeitverlauf; Studie Infacort 004 (Sicherheitspopulation) ... fortgesetzt von der Tabelle zuvor

	Mittelwert (Standardabweichung)			
	Visite 7	Visite 8	Visite 9	Visite 10
Patientenanzahl, n	11	9	11	9
Cortisol (nmol/L)	30,861 (52,253)	32,567 (35,821)	42,075 (41,722)	64,364 (53,087)
17-OHP (nmol/L)	66,506 (92,780)	36,684 (55,433)	13,926 (32,951)	7,074 (9,453)
A4 (nmol/L)	1,338 (1,869)	1,386 (1,280)	0,702 (1,306)	0,548 (0,944)
Cortison (nmol/L)	8,238 (12,014)	11,684 (8,290)	15,296 (15,130)	21,279 (18,253)

Cortikosteron (nmol/L)	1,200 (1,269)	0,687 (0,380)	0,387 (0,287)	0,329 (0,138)
11-deoxycortisol (nmol/L)	0,138 (0,033)	0,164 (0,073)	0,137 (0,071)	0,086 (0,024)
21-deoxycortisol (nmol/L)	12,066 (16,698)	4,401 (7,436)	0,300 (0,288)	0,601 (0,785)
17-Hydroxypregnenolon (nmol/L)	5,075 (3,198)	5,403 (2,554)	4,197 (3,924)	9,828 (8,040)
Aldosteron (nmol/L)	0,959 (0,657)	0,813 (0,410)	0,456 (0,292)	0,339 (0,282)
Dehydroepiandrosteron (nmol/L)	7,590 (3,980)	8,679 (4,501)	5,605 (3,836)	4,293 (3,488)
Deoxycortikosteron (nmol/L)	0,284 (0,242)	0,288 (0,180)	0,176 (0,135)	0,179 (0,105)
Dihydrotestosteron (nmol/L)	0,482 (0,351)	0,603 (0,421)	0,202 (0,190)	0,180 (0,189)
Pregnenolon (nmol/L)	71,536 (19,319)	86,033 (37,483)	50,674 (36,585)	39,796 (30,571)
Progesteron (nmol/L)	3,136 (5,547)	2,640 (4,619)	1,440 (2,429)	0,560 (0,439)
Testosteron (nmol/L)	0,285 (0,205)	0,251 (0,140)	0,135 (0,053)	0,251 (0,260)
Visite 7: Monat 14 ; Visite 8 : Monat 17 ; Visite 9 : Monat 20 ; Visite 10 : Monat 23 Referenz: CSR Infacort 004, Tabelle 14.2.8.2 Quellen: [1,3]				

Tabelle 4 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-46 im eingereichten Dossier [3]

Tabelle 5: Cortisolkonzentration (nmol/L) im Zeitverlauf nach Kohorte; Studie Infacort 004 (Sicherheitspopulation)

Kohorte	Visite	n¹	MW	SA	Min	Median	Max
Kohorte 1 n=9	Visite 1	8	41,838	49,8502	10,30	25,750	162,50
	Visite 2	5	31,020	20,9692	6,60	36,100	59,10
	Visite 3	3	43,333	43,8859	17,20	18,800	94,00
	Visite 4	3	10,567	1,6258	9,30	10,000	12,40
	Visite 5	3	52,817	41,7281	28,65	28,800	101,00
	Visite 6	1	85,400		85,40	85,400	85,40
	Visite 7	4	10,723	2,2313	8,29	10,450	13,70
	Visite 8	3	24,700	5,0090	19,00	26,700	28,40
	Visite 9	3	12,427	15,0731	1,94	5,640	29,70
	Visite 10	3	68,933	64,5354	24,80	39,000	143,00
Kohorte 2 n=6	Visite 1	4	55,625	60,7971	9,30	37,850	137,50
	Visite 2	4	95,600	89,6596	9,50	76,950	219,00
	Visite 3	5	78,660	43,7547	13,70	89,200	124,00
	Visite 4	3	31,700	52,0483	1,50	1,800	91,80
	Visite 5	3	133,383	99,7862	65,85	86,300	248,00
	Visite 6						
	Visite 7	4	51,045	88,0946	2,88	9,150	183,00
	Visite 8	5	39,040	49,3534	6,10	19,000	126,00
	Visite 9	5	75,400	40,8095	36,60	66,500	137,00
	Visite 10	5	69,596	55,7402	5,68	46,600	135,00
Kohorte 3 n=3	Visite 1	3	23,667	16,7399	6,30	25,000	39,70
	Visite 2	3	87,967	30,3851	52,90	104,500	106,50
	Visite 3	3	35,367	30,0567	16,10	20,000	70,00

	Visite 4	2	32,950	35,2846	8,00	32,950	57,90
	Visite 5	3	58,100	21,2233	43,20	48,700	82,40
	Visite 6						
	Visite 7	3	30,800	19,4317	17,50	21,800	53,10
	Visite 8	1	23,800		23,80	23,800	23,80
	Visite 9	3	16,180	6,7047	8,44	19,900	20,20
	Visite 10	1	24,500		24,50	24,500	24,50
Gesamt n=18	Visite 1	15	41,880	46,9007	6,30	25,000	162,50
	Visite 2	12	66,783	59,3792	6,60	55,050	219,00
	Visite 3	11	57,218	41,9836	13,70	58,400	124,00
	Visite 4	8	24,088	32,8367	1,50	9,650	91,80
	Visite 5	9	81,433	67,5318	28,65	65,850	248,00
	Visite 6	1	85,400		85,40	85,400	85,40
	Visite 7	11	30,861	52,2531	2,88	13,600	183,00
	Visite 8	9	32,567	35,8212	6,10	23,800	126,00
	Visite 9	11	42,075	41,7223	1,94	29,700	137,00
	Visite 10	9	64,364	53,0874	5,68	39,700	143,00
<p>Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11 ; Visite 7 : 14 Monate ; Visite 8 : 17 Monate ; Visite 9 : 20 Monate ; Visite 10 : 23 Monate ¹ Anzahl Patienten mit Messwert Referenz: CSR Infacort 004, Tabelle 14.2.8.2 Quellen: [1-3]</p>							
Tabelle 5 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-47 im eingereichten Dossier [3]							

Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit wenigstens einem unerwünschten Ereignis; Studie Infacort 004

Kategorie	Anzahl (%) Patienten			
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patienten	9 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	18 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse	6 (66,7)	5 (83,3)	3 (100,0)	14 (77,8)
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse ¹	0	0	0	0
Schwere (,severe‘) unerwünschte Ereignisse ¹	0	0	0	0
Schwerwiegende (,serious‘) unerwünschte Ereignisse ²	1 (11,1)	1 (16,7)	1 (33,3)	3 (16,7)
Unerwünschte Ereignisse mit Tod als Ereignis	0	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0	0	0

Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage
¹ Unerwünschte Ereignisse assoziiert mit Alkindi®
Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.3.10.1
Quellen: [1-3]

Tabelle 6 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-58 im eingereichten Dossier [3]

Tabelle 7: Patienten mit unerwünschtem Ereignis (bei mindestens 2 Patienten in der Gesamtpopulation beobachtet), aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung; Studie Infacort 004

Systemorganklasse	Anzahl (%) Patienten			
Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patienten	9 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	18 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (66,7)	5 (83,3)	3 (100,0)	14 (77,8)
Bronchitis	0	2 (33,3)	0	2 (11,1)
Konjunktivitis	1 (11,1)	2 (33,3)	1 (33,3)	4 (22,2)
Gastroenteritis	5 (55,6)	2 (33,3)	3 (100,0)	10 (55,6)
Otitis media, viral	1 (11,1)	1 (16,7)	1 (33,3)	3 (16,7)
Pharyngitis	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)
Infektion der Atemwege	1 (11,1)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (11,1)
Rhinitis	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (11,1)
Tonsillitis	1 (11,1)	0 (0,0)	2 (66,7)	3 (16,7)
Virusinfektion	3 (33,3)	1 (16,7)	1 (33,3)	5 (27,8)
Virusinfektion der oberen Atemwege	2 (22,2)	3 (50,0)	2 (66,7)	7 (38,9)
Gastrointestinale Beschwerden	5 (55,6)	1 (16,7)	3 (100,0)	9 (50,0)
Diarrhoea	1 (11,1)	0	1 (33,3)	2 (11,1)
Erbrechen	5 (55,6)	0	2 (66,7)	7 (38,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (44,4)	3 (50,0)	3 (100,0)	10 (55,6)
Fieber	4 (44,4)	3 (50,0)	3 (100,0)	10 (55,6)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (22,2)	1 (16,7)	0	3 (16,7)	
Untersuchungen	1 (11,1)	1 (16,7)	0	2 (11,1)	
Körpertemperatur erhöht	1 (11,1)	1 (16,7)	0	2 (11,1)	
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	2 (22,2)	0	0	2 (11,1)	
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.3.10.2 Quellen: [1-3]					
Tabelle 7 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-59 im eingereichten Dossier [3]					
Tabelle 8: Patienten mit Krankheitstagen; Studie Infacort 004; Sicherheitspopulation ... fortgesetzt in nachfolgender Tabelle					
	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
	Anzahl Ereignisse / Patient (% Patienten insgesamt)				
Erbrechen	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	2/1 (5,6)	3/2 (11,1)	1/1 (5,6)
Fieber	7/6 (33,3)	2/2 (11,1)	10/6 (33,3)	11/6 (33,3)	14/5 (27,8)
Durchfall	1/1 (5,6)	0/0 (0,0)	1/1 (5,6)	1/1 (5,6)	1/1 (5,6)
Anderes Ereignis	1/1 (5,6)	3/2 (11,1)	1/1 (5,6)	8/3 (16,7)	6/2 (11,1)
Unbekannt	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,6)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)
Gesamt	9/7 (38,9)	5/4 (22,2)	15/7 (38,9)	23/9 (50,0)	22/7 (38,9)
Visite 1 : Erstvisite ; Visite 2 : Monat 1 ; Visite 3 : Monat 2 ; Visite 4 : Monat 5 ; Visite 5 : Monat 8 ; Visite 6 : Monat 11 Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.2.7.2 Quellen [2,3]					

Tabelle 8 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-60 im eingereichten Dossier [3]

Tabelle 8: Patienten mit Krankheitstagen; Studie Infacort 004; Sicherheitspopulation ...
fortgesetzt von der Tabelle zuvor

	Visite 7	Visite 8	Visite 9	Visite 10
	Anzahl Ereignisse / Patient (% Patienten insgesamt)			
Erbrechen	2/1 (5,6)	0	1 (5,6)	1 (5,6)
Fieber	9/6 (33,3)	7/4 (22,2)	13/5 (27,8)	10/5 (27,8)
Durchfall	0	1/1 (5,6)	2/1 (5,6)	1/1 (5,6)
Anderes Ereignis	5/2 (11,1)	6/2 (11,1)	7/2 (11,1)	5/3 (16,7)
Unbekannt	0	0	0	0
Gesamt	16/7 (38,9)	14/5 (27,8)	23/7 (38,9)	17/7 (38,9)
Visite 7 : 14 Monate ; Visite 8 : 17 Monate ; Visite 9 : 20 Monate ; Visite : 23 Monate				
Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.2.7.2				
Quellen: [1,3]				

Tabelle 8 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-60 im eingereichten Dossier [3]

Tabelle 9: Wachstumsgeschwindigkeit SD-Score; Studie Infacort 004

	N ¹ ; Mittelwert (Standardabweichung)			
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3 ¹	Gesamt
Patienten	9 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	18 (100,0)
Visite 2	9	5	1	15
	0,0554	-0,1194	0,3963	0,0199
	(0,29861)	(0,63938)	(-)	(0,43082)
Visite 3	4	5	1	10

	0,4791 (0,04461)	-0,2607 (0,52730)	0,1385 (-)	0,0751 (0,50980)
Visite 4	4 0,0708 (0,23773)	5 0,1600 (0,63541)	1 0,0052 (-)	10 0,1088 (0,44897)
Visite 5	3 0,3890 (0,22289)	5 -0,0105 (0,85362)	1 0,5663 (-)	9 0,1867 (0,65910)
Visite 6	3 0,0789 (0,17073)	5 -0,2707 (0,89850)	1 0,0129 (-)	9 -0,1226 (0,66496)
Visite 7	4 0,5533 (0,1577)	5 0,0642 (0,5539)	1 -1,0577 (-1,058)	10 0,1476 (0,6189)
Visite 8	3 -0,0124 (0,1421)	5 0,0272 (0,7304)	1 -0,8948 (0,895)	9 -0,0885 (0,6030)
Visite 9	2 0,2716 (0,0639)	5 -0,0424 (1,236)	1 -0,6702 (-0,670)	9 -0,0075 (0,9217)
Visite 10	3 -0,1396 (0,1040)	5 0,0768 (1,255)	1 -0,0224 (-0,0224)	9 -0,0063 (0,8952)
<p>Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11 ; Visite 7 : Monat 14 ; Visite 8 : Monat 17 ; Visite 9 : Monat 20 ; Visite 10 : Monat 23</p> <p>Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage</p> <p>¹ Anzahl Patienten mit Messwerten</p> <p>Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.2.8.1</p> <p>Quellen: [1-3]</p>				
Tabelle 9 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-63 im eingereichten Dossier [3]				

Tabelle 10: Körpergröße und Gewicht, SD-Scores (z-Scores) über die Zeit; Studie Infacort 004 ... fortgesetzt in nachfolgender Tabelle

	SD-Score, Mittelwert (Standardabweichung)					
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
Patienten, n	16	16	11	12	11	9
Körpergröße (cm)	-0,4329 (0,89572)	-0,4752 (1,00740)	-0,2394 (0,98966)	-0,4098 (0,79010)	-0,4912 (0,98297)	-0,6255 (1,04391)
Gewicht (kg)	0,3493 (0,83192)	0,3712 (0,91178)	0,4890 (0,77119)	0,1986 (0,93276)	0,0668 (0,95378)	0,1078 (0,90032)
Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11 Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.3.12.2 Quellen: [2,3]						

Tabelle 10 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-64 im eingereichten Dossier [3]

Tabelle 10: Körpergröße und Gewicht, SD-Scores (z-Scores) über die Zeit; Studie Infacort 004 ... fortgesetzt von Tabelle zuvor

	SD-Score, Mittelwert (Standardabweichung)					
	Visite 7	Visite 8	Visite 9	Visite 10		
Patienten, n	12	11	11	9		
Körpergröße (cm)	0,6705 (1,0084)	-0,7567 (1,1250)	-0,7232 (1,2383)	-0,5092 (1,0015)		
Gewicht (kg)	0,1356 (0,8278)	-0,0158 (1,2844)	0,0545 (0,90302)	0,2065 (0,71432)		
Visite 1 - Erstvisite; Visite 7: Monat 14 ; Visite 8 : Monat 17 ; Visite 9 : Monat 20 ; Visite 10 : Monat 21 Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.3.12.2						

<p>Quellen: [1,3]</p> <p>Tabelle 10 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 4-64 im eingereichten Dossier [3]</p>	
<p>Tanner Entwicklungsstadien</p> <p>Bei Studienbeginn lagen alle Patienten in der Tanner-Stadien-Bewertung für Brust, Genitalien und Schambehaarung bei Grad 1. Bis zum ersten Datenschnitt der zum März 2017 erfolgte und im eingereichten Dossier berücksichtigt wurde, wurde in keinem Patienten eine Zunahme der Tanner-Stadien-Bewertung festgestellt (CSR Infacort 004, Datenschnitt März 2017, Tabelle 14.2.9.1).</p> <p>Bis zum zweiten Datenschnitt der zum März 2018 erfolgte und in der vorgelegten Stellungnahme berücksichtigt wurde, zeigte ein Studienteilnehmer eine Zunahme der Tanner-Stadien-Bewertung für Item PH2 (Vereinzelte pigmentierte Haare hauptsächlich an den Schamlippen/am Penisansatz) der Kategorie Schamhaar von Grad 1 auf Grad 2. Für alle weiteren Patienten, Tanner-Stadien Kategorien und Items wurde keine Veränderung der Tanner-Stadien-Bewertung berichtet.</p> <p>CSR Infacort 004, Tabelle 14.2.9.1</p> <p>Quellen: [1-3]</p>	<p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p>

Anmerkungen zum PUMA Zulassungsstatus für Alkindi® (Hydrocortison) und Anspruch auf einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für pädiatrische Patienten von Geburt bis <8 Jahre

Nebenniereninsuffizienz ist eine sehr seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Jahresprävalenz von 1-2 Fällen je 10.000 [4,5]. Beginnend mit der Geburt sind alle Patienten mit einer primären Nebenniereninsuffizienz auf eine kontinuierliche Ersatztherapie mit Hydrocortison angewiesen [6,7]. Hierbei ist es erforderlich die Tagesdosis im Kindes- und Jugendalter fortlaufend an das Wachstum der Patienten anzupassen. Dies bedeutet, dass pädiatrische Patienten ab Geburt eine sehr geringe Tagesdosis benötigen die zudem, wie bei allen anderen Patienten auch, über den Tag verteilt eingenommen werden sollte. Mit zunehmendem Alter wird die Tagesdosis in Abhängigkeit von der Körperoberfläche der Patienten kontinuierlich gesteigert.

In Deutschland ist Hydrocortison verfügbar als Tabletten mit der Wirkstärke 10mg [8,9]. Neugeborene und Kleinkinder benötigen jedoch eine Dosis von ca. 0,5 bis 2,0mg Hydrocortison. Um diese sehr geringe Tagesdosis über den Tag verteilt verabreichen zu können werden unter Verwendung von Hydrocortison Pulver oder auch zerkleinerten Tabletten patientenindividuelle Hydrocortison Rezepturen hergestellt [10]. Der Herstellungsprozeß für Hydrocortison Rezepturen ist jedoch sehr ungenau, wie im Dossier unter Berücksichtigung der verfügbaren Literatur dargestellt wurde. Studien haben gezeigt, dass bis zu 25% von in der Regelversorgung hergestellten Kapseln nicht den Europäischen pharmacopoeia Standards entsprechen und somit nicht als sichere Behandlung qualifizieren [11]. Auch enthielten 3,6% der so produzierten Kapseln kein Hydrocortison. Diese unsichere und sehr variable Behandlungspraxis setzt die behandlungsbedürftigen Kinder einer unzureichenden Krankheitskontrolle und erhöhtem Risiko für Komplikationen und Tod aus.

Die europäischen Zulassungsbehörden haben auf diese Notlage reagiert. Im 7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission hat die EMA die Entwicklung einer kindgerechten Formulierung von Hydrocortison zur Priorität erklärt [12]. Weiterhin wurde das kooperative TAIN (Treatment of Adrenal Insufficiency in Neonates and Infants) Projekt gestartet um die Auswirkung von Nebenniereninsuffizienz auf Patienten und Patientenbetreuer zu untersuchen und um eine neue Hydrocortison Formulierung zu entwickeln, die jetzt Alkindi® ist [13].

Alkindi® erhielt eine PUMA (Paediatric-use Marketing Authorization) Zulassung von der

Europäischen Kommission [14]. Die EMA würdigte die Zulassung von Alkindi in einer Presseerklärung als “first paediatric medicine to treat rare hormonal disorder“ [15]. In Übereinstimmung mit Forderungen von Zulassungsbehörden wie der EMA erlaubt Alkindi® eine sichere und wirkungsvolle Behandlung von pädiatrischen Patienten ab Geburt und ersetzt derzeitige problematische Behandlungsstandards.

Der pU leitet einen Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Alkindi® aus der erstmaligen Verfügbarkeit einer zugelassenen, speziellen pädiatrischen Formulierung ab, welche es ermöglicht, nicht-zweckmäßige und nicht-kindgerechte orale Hydrocortison Formulierungen zu ersetzen. Der pU beansprucht den Zusatznutzen für pädiatrische Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ab Geburt bis 8 Jahre. Ein zwingender Bedarf für pädiatrische Fertigarzneimittel besteht besonders für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder welche geringe Tagesdosen Hydrocortison benötigen, die zudem in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden sollten und somit in besonderer Weise von möglichen Dosierungs- und Verordnungsfehlern betroffen sind. Berücksichtigt sind auch Patienten die Schwierigkeiten haben Tabletten zu schlucken und deshalb spezielle pädiatrische Formulierungen benötigen. Für ältere Patienten in der Zulassungspopulation (≥ 8 - < 18 Jahre) wird kein Zusatznutzen beansprucht. Es wird angenommen, dass die meisten dieser Patienten bereits sicher mit verfügbaren Hydrocortison Fertigarzneimitteln (Tablette mit der Wirkstärke 10 mg) behandelt werden und kein Bedarf für spezielle pädiatrische Formulierungen besteht.

Weitere, hiermit assoziierte “technische“ Fragen zur Nicht-Durchführbarkeit einer Vergleichsstudie und Einschränkungen durch die EU Kinderverordnung werden im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.7.2.1 S. 8 Fragestellung/ Einschlusskriterien</p> <p>2.7.2.3.2 S11 Studienpool</p>	<p><u>Anmerkung: Durchführbarkeit eines direkten randomisierten Vergleichs und Eignung der vorgelegten Evidenz</u></p> <p>Aussage IQWiG: “Davon unabhängig ist es möglich im Rahmen eines direkten randomisierten Vergleichs zu prüfen, ob ein patientenrelevanter Unterschied zwischen 2 zugelassenen Hydrocortison-Formulierungen (pädiatrische Formulierung vs. Formulierung für alle Altersstufen) besteht.“</p> <p>Aussage IQWiG: “Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) bei Kindern mit Nebenniereninsuffizienz umfasst 2 1-armige Studien Infacort 003 und Infacort 004. Beide Studien ermöglichen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3)“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>“Es ist nicht möglich im Rahmen eines direkten randomisierten Vergleichs zu prüfen, ob ein patientenrelevanter Unterschied zwischen 2 zugelassenen Hydrocortison-Formulierungen (pädiatrische Formulierung vs. Formulierung für alle</p>	<p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) eine <i>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)</i> erteilt.</p> <p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p> <p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Altersstufen) besteht.“</p> <p>“Die vom pU vorgelegte Evidenz entspricht der bestmöglichen Evidenz da die Durchführung von vergleichenden Studien aus regulatorischen und ethischen Gründen nicht möglich ist.“</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Diurnal ist der Überzeugung, dass der Anspruch auf einen Zusatznutzen für Alkindi® sich durch die erstmalige Verfügbarkeit einer pädiatrischen Formulierung ergibt, die eine sichere Verabreichung von Hydrocortison in der verordneten Dosierung ermöglicht. In diesem Zusammenhang ist Diurnal weiterhin der Überzeugung, dass ethische und regulatorische Vorgaben keine Durchführung von aussagefähigen aktiv oder placebo kontrollierten randomisierten klinischen Studien erlauben.</p> <p>Die gültige Verordnung (EC) No 1901/2006 des Europäischen Parlamentes und Council on medicinal product für pädiatrische Patienten würdigt das Fehlen von geeigneten pädiatrischen Formulierungen und mögliche resultierende Auswirkungen auf die Gesundheit von Patienten [16]. Gleichzeitig setzt die Verordnung einen engen Rahmen für die Durchführung von klinischen Studien mit Kindern unter ethischen Gesichtspunkten und deren Genehmigung. Zentrales Element der Verordnung No 1901/2006 ist die Förderung spezifischer pädiatrischer</p>	<p>Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Interventionen ohne dass pädiatrische Patienten unnötig klinischen Studien ausgesetzt werden. Diurnal ist der Überzeugung, dass die vom IQWiG für möglich erachteten klinischen Studien nicht in Übereinstimmung mit der Verordnung No 1901/2006 sind und keine ethische und regulatorische Möglichkeit besteht, solche Studien durchzuführen.</p> <p>Weiterhin sind die ICH GCP Anforderungen für die Standardisierung von Vergleichssubstanzen in klinischen Studien zu beachten [17]. Obwohl die Herstellung von Hydrocortison Rezepturen (Kapseln) eindeutig geregelt ist [10] zeigen Real World Evidence (RWE) Daten, dass 25% von in der Regelversorgung hergestellten Kapseln nicht den Europäischen pharmacopoeia Standards entsprechen und somit nicht als sichere Behandlung qualifizieren [11]. Auch enthielten 3,6% der so produzierten Kapseln kein Hydrocortison. Aufgrund der vorliegenden und bestätigten Variabilität ist Diurnal der Auffassung, dass eine vergleichende klinische Studie von Alkindi® versus Hydrocortison Rezepturen nicht in Übereinstimmung mit den ICH GCP Anforderungen durchgeführt werden kann, ohne dass weitere Verfahrensschritte zur Charakterisierung und Standardisierung des Studiencomparators zur Anwendung kommen. Diese Vorgehensweise ist jedoch nicht zielführend, da die so</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>resultierende standardisierte Vergleichssubstanz bioäquivalent zu Alkindi® wäre und nicht mehr der ursprünglichen Standardbehandlung entspräche. Die Durchführung einer vergleichenden Studie unter Anwendung der ICH GCP Anforderungen würde somit zu einer unsinnigen Studie führen, da letztlich identische Wirkstoffe und Formulierungen zur Anwendung kommen. Diesen Vorgaben entsprechend hat die EMA vor Genehmigung des “Paediatric Investigational Plan (PIP)“ die Verwendung von Hydrocortison Rezepturen als Vergleichsarm als nicht adäquat eingestuft [17].</p> <p>Die zur Bewertung des Zusatznutzens vorgelegten Studien Infacort 003 und Infacort 004 bilden die bestmögliche Evidenz ab und sind unter Beachtung der genannten Einschränkungen für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) geeignet. Darüber hinaus erscheint die Durchführung einer vergleichenden Studie durch die sehr geringe Anzahl Patienten nicht möglich.</p>	
3.1.3 S15, 16 GKV Zielpopulation	<p><u>Anmerkung: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</u></p> <p>Aussage IQWiG: “Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielpopulation ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar.“</p> <p>Aussage IQWiG: “Aufgrund der genannten wesentlichen</p>	<p>Die Angabe der Patientenzahl von ca. 780 - 1180 Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt.</p> <p>Zum einen zieht der pharmazeutische Unternehmer als</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kritikpunkte ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Insgesamt ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da der pU in seiner Herleitung ausschließlich die Patientengruppe mit klassischem AGS berücksichtigt.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine mögliche Unterschätzung der Patienten in der GKV-Zielpopulation in einem geringen Ausmaß ist nicht auszuschließen. Die vorgelegten Unterlagen und Angaben zur GKV-Zielpopulation entsprechen der bestverfügbaren Evidenz, quantitative Angaben zu weiteren, für eine Behandlung mit Alkindi® in Frage kommende Patienten oder Patientengruppen, sind aufgrund der veröffentlichten Informationen schwierig. Das Ausmaß der möglichen Unterschätzung erscheint sehr gering, da Nebenniereninsuffizienz (Kinder und Erwachsene) als Orphan Erkrankung eingestuft ist.</p> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Diurnal hat in Modul 3 des Dossiers darauf hingewiesen, dass die Rate der sekundären und tertiären Nebenniereninsuffizienz für Kleinkinder als vernachlässigbar angesehen werden kann, für die übrige Zielpopulation jedoch mit zunehmenden Alter leicht ansteigt durch Berücksichtigung von Patienten mit autoimmun bedingter Nebenniereninsuffizienz oder Patienten mit</p>	<p>Grundgesamtheit der Patienten mit Niereninsuffizienz ausschließlich die Patienten heran, die ein klassisches adrenogenitales Syndroms (AGS) aufweisen. Dies begründet er damit, dass laut mehreren Publikationen 95 % der Kinder unter 6 Jahren mit Niereninsuffizienz ein AGS aufweisen; die restlichen 5 % seien als „sonstige Formen der Nebenniereninsuffizienz“ zu deklarieren. Da sich diese Publikationen jedoch nur auf Patienten unter 6 Jahren beziehen, ist eine Übertragung der Daten auf die gesamte Zielpopulation unsicher. Darüber hinaus liegt dem angenommenen Anteil der Patienten mit klassischem AGS (1/15.000 bis 1/10.000) keine konkrete Evidenz vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krebstherapie. Weiterhin hat Diurnal in Modul 3 die dargestellte Patientenzahl auf Basis der Patientengruppe mit klassischem AGS (adrenogenitales Syndrom) ermittelt, ohne Berücksichtigung von pädiatrischen Patienten mit sekundärer oder tertiärer Nebenniereninsuffizienz. Die gewählte Vorgehensweise schließt eine mögliche Unterschätzung der GKV-Zielpopulation nicht aus. Allerdings erlaubt die verfügbare Literatur zur Epidemiologie von adrenaler Insuffizienz keine sichere Abschätzung wie sich die Prävalenz und Inzidenz von sekundärer und primärer Nebenniereninsuffizienz bei zunehmenden Alter verändert. Die in Modul 3 dargestellte GKV-Zielpopulation ist daher valide und berücksichtigt die beste verfügbare Evidenz.</p> <p>Für die GKV-Zielpopulation für die ein Zusatznutzen beansprucht wird (Neugeborene und Kleinkinder <8 Jahre) ist die hier betrachtete Unsicherheit ohne Bedeutung. In dieser Patientengruppe ist die Anzahl Patienten mit sekundärer und tertiärer Nebenniereninsuffizienz vernachlässigbar so dass die Bestimmung der Größe der Zielpopulation unter Berücksichtigung von Patienten mit klassischem AGS valide erscheint.</p>	
3.2.2 S19 Verbrauch	<p><u>Anmerkung: Verbrauch an Kapseln</u> Aussage IQWiG: "Der pU berechnet einen Jahresverbrauch,</p>	In den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Hydrocortison wurde der Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>indem er die ermittelte Tagesdosis (z.B. 1,86mg) mit 365 Tagen multipliziert (z.B. Jahresverbrauch 678,90). Einen Verbrauch an Kapseln stellt der pU nicht dar“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine Darstellung des Kapselverbrauchs ist weder für Hydrocortison (Alkindi®) noch für Hydrocortison (Rezeptur) möglich. Da keine Aussage möglich ist, welche Kombination von Kapseln unterschiedlicher Wirkstärke eingesetzt wird um die indizierte Dosierung zu verabreichen, ist keine schlüssige Aussage zur Anzahl der tatsächlich verabreichten Kapseln möglich.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Alkindi® ist als Fertigarzneimittel in Form von Kapseln zum Öffnen mit den Wirkstärken 0,5, 1,0, 2,0 und 5,0 mg verfügbar. Die verfügbaren Wirkstärken erlauben die Kombinationen von unterschiedlichen Kapseln um die indizierte Dosis verabreichen zu können. So kann eine Tagesdosis von 3mg in Form von 1x2mg + 1x1mg auch als 3x1mg oder auch als 6x0,5mg</p>		<p>ermittelt:</p> <table border="1" data-bbox="1151 555 2074 1201"> <thead> <tr> <th data-bbox="1151 555 1312 735">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1312 555 1435 735">Dosierung</th> <th data-bbox="1435 555 1615 735">Dosis/Patient/Behandlungstag¹⁴</th> <th data-bbox="1615 555 1809 735">Verbrauch nach Wirkstärke¹⁵/Behandlungstag</th> <th data-bbox="1809 555 1910 735">Behandlungstage/Patient/Jahr</th> <th data-bbox="1910 555 2074 735">Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1151 735 2074 807" style="text-align: center;">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1151 807 1312 1201">Hydrocortison (Alkindi®)</td> <td data-bbox="1312 807 1435 1201">8 – 15 mg/m² KOF¹⁶</td> <td data-bbox="1435 807 1615 1201"> <u>Säugling (0 Monate)</u> 1,68 mg (0,84/0,42/0,42) – 3,15 mg (1,5/0,83/0,83) </td> <td data-bbox="1615 807 1809 1201"> morgens: 1 KAP (à 1 mg) mittags: 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 1 KAP (à 0,5 mg) morgens: 1 KAP (à 1 mg) + </td> <td data-bbox="1809 807 1910 1201">365 365</td> <td data-bbox="1910 807 2074 1201"> Summe: 365 KAP (à 1 mg) + 730 KAP (à 0,5 mg) Summe: 1.095 KAP (à 1 mg) + </td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstag ¹⁴	Verbrauch nach Wirkstärke ¹⁵ /Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Zu bewertendes Arzneimittel						Hydrocortison (Alkindi®)	8 – 15 mg/m ² KOF ¹⁶	<u>Säugling (0 Monate)</u> 1,68 mg (0,84/0,42/0,42) – 3,15 mg (1,5/0,83/0,83)	morgens: 1 KAP (à 1 mg) mittags: 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 1 KAP (à 0,5 mg) morgens: 1 KAP (à 1 mg) +	365 365	Summe: 365 KAP (à 1 mg) + 730 KAP (à 0,5 mg) Summe: 1.095 KAP (à 1 mg) +
Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstag ¹⁴	Verbrauch nach Wirkstärke ¹⁵ /Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke																				
Zu bewertendes Arzneimittel																									
Hydrocortison (Alkindi®)	8 – 15 mg/m ² KOF ¹⁶	<u>Säugling (0 Monate)</u> 1,68 mg (0,84/0,42/0,42) – 3,15 mg (1,5/0,83/0,83)	morgens: 1 KAP (à 1 mg) mittags: 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 1 KAP (à 0,5 mg) morgens: 1 KAP (à 1 mg) +	365 365	Summe: 365 KAP (à 1 mg) + 730 KAP (à 0,5 mg) Summe: 1.095 KAP (à 1 mg) +																				

¹⁴ Laut Fachinformation sollte morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden (ca. 50 % der täglichen Dosis). In Klammern sind die der Berechnung zugrundeliegenden Einzeldosen (morgens/mittags/abends, [mg]) angegeben.

¹⁵ Es ist der Verbrauch an Kapsel angegeben, die entsprechende Dosis/Patient kann ggf. geringer oder höher sein. Ggf. wurde entsprechend auf- oder abgerundet.

¹⁶ KOF = Körperoberfläche; Die angegebene Spanne ergibt sich aus den empfohlenen Ersatzdosen laut Fachinformation von Hydrocortison (Alkindi®), welche bei Patienten mit reiner Nebenniereninsuffizienz 8 – 10 mg/m²/Tag und bei Patienten mit androgenitalem Syndrom 10 – 15 mg/m²/Tag betragen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	dargestellt werden, woraus eine mögliche Spanne von 2 bis 6 Kapseln resultiert.				1 KAP (à 0,5 mg) mittags: 1 KAP (à 1 mg) abends: 1 KAP (à 1 mg)	365 KAP (à 0,5 mg)
			Kind (6 Jahre) 7,20 mg (3,6/1,8/1,8) –		morgens: 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg) mittags: 1 KAP (à 2 mg) abends 1 KAP (à 2 mg)	365 Summe: 1.095 KAP (à 2 mg) + 365 KAP (à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg)
			13,50 mg (7/3,5/3,0)		morgens: 1 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg) mittags: 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg)	365 Summe: 365 KAP (à 5 mg) + 1.095 KAP (à 2 mg) + 730 KAP (à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
					abends: 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg)		
				<u>Jugendliche/r</u> <u>(17 Jahre)</u> 14,48 mg (7/4/3,48) –	morgens: 1 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg) mittags: 2 KAP (à 2 mg) abends: 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg)	365	Summe: 365 KAP (à 5 mg) + 1.460 KAP (à 2 mg) + 365 KAP (à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg)
				27,15 mg (13,5/6,83/6,83)	morgens: 2 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 1 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg) mittags: 1 KAP (à 5 mg)	365	Summe: 1.460 KAP (à 5 mg) + 1.095 KAP (à 2 mg) + 365 KAP (à 1 mg) + 365 KAP (à 0,5 mg)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
					+ 1 KAP (à 2 mg) abends: 1 KAP (à 5 mg) + 1 KAP (à 2 mg)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
		Hydrocortison	10 – 20 mg/m ² KOF ¹⁷	<u>Säugling (0 Monate)</u> 2,1 mg (1,1/0,5/0,5) – 4,2 mg (2,2/1/1)	morgens: 1 KAP (à 1 mg) mittags: 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 1 KAP (à 0,5 mg) morgens: 1 KAP (à 2 mg) mittags: 1 KAP (à 1 mg) abends: 1 KAP (à 1 mg)	365 365	Summe ¹⁸ : 365 KAP (à 1 mg) + 730 KAP (à 0,5 mg) Summe ¹⁸ : 365 KAP (à 2 mg) + 730 KAP (à 1 mg)

¹⁷ KOF = Körperoberfläche; Die angegebene Spanne ergibt sich aus den empfohlenen Ersatzdosen von laut Fachinformation von Hydrocortison (10 mg Tabletten JENAPHARM®), welche bei Kindern mit reiner Nebenniereninsuffizienz 10 – 15 mg/m²/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 15 – 20 mg/m²/Tag betragen.

¹⁸ Rezepturarztneimittel (Kapseln).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
				<u>Kind (6 Jahre)</u> 9,0 mg (5/2/2) –	morgens: 1 KAP (à 5 mg) mittags: 1 KAP (à 2 mg) abends: 1 KAP (à 2 mg)	365	Summe ¹⁸ : 365 KAP (à 5 mg) + 730 KAP (à 2 mg)
				18,0 mg (9/4,5/4,5)	morgens: 1 KAP (à 5 mg) + 2 KAP (à 2 mg) mittags: 2 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg) abends: 2 KAP (à 2 mg) + 1 KAP (à 0,5 mg)	365	Summe ¹⁸ : 365 KAP (à 5 mg) + 2190 KAP (à 2 mg) + 730 KAP (à 0,5 mg)
				<u>Jugendliche/r (17 Jahre)</u> 18,1 mg (10/4,05/4,05) –	morgens: 1 TAB (à 10 mg) mittags: 0,5 TAB (à 10 mg)	365	Summe: 730 TAB (à 10 mg)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
				30,0 mg (15/10/5)	abends: 0,5 TAB (à 10 mg) morgens: 1,5 TAB (à 10 mg) mittags: 1 TAB (à 10 mg) abends: 0,5 TAB (à 10 mg)	365	Summe: 1.095 TAB (à 10 mg)
3.2.3 S20 ff Kosten	<p><u>Anmerkung: 3.2.3 Kosten</u></p> <p>Aussage IQWIG: “Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sind für die Untergrenze jeweils in der Größenordnung plausibel und jeweils für die Obergrenze überschätzt.“</p> <p><u>Aussage IQWIG:</u> “Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz sind für die Untergrenze jeweils unterschätzt und jeweils für die Obergrenze überschätzt.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>“Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des zu</p>	<p><u>Behandlungsdauer und Verbrauch:</u></p> <p>Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Kapseln (KAP) bzw. Tabletten (TAB) ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.</p> <p>Alkindi® ist zugelassen als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre). Laut Fachinformation von Hydrocortison (Alkindi®) betragen die empfohlenen Ersatzdosen von Hydrocortison bei Patienten mit reiner Nebenniereninsuffizienz 8 – 10 mg/m²/Tag und bei Patienten mit androgenenitalem Syndrom 10 – 15 mg/m²/Tag. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 3 oder 4 Einzelgaben. Da die Gabe von</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bewertenden Arzneimittels entsprechen den grundsätzlich möglichen minimalen und maximalen Kosten unter Berücksichtigung der zugelassenen Indikation.“ “Die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden korrigiert unter Berücksichtigung der vom IQWiG genannten Anmerkungen. Die so resultierenden Jahrestherapiekosten haben sich für die Untergrenze erhöht und für die Obergrenze erniedrigt“.</p> <p><u>Begründung:</u> In der Nutzenbewertung vom 10.08.2018 hat das IQWiG an verschiedenen Stellen Bezug genommen auf das Verfahren zur Berechnung der Kosten für Hydrocortison (Alkindi®) und die zweckmäßige Vergleichstherapie Hydrocortison und die zu berücksichtigenden Variablen. In Tabelle 13 werden alle entsprechenden Kommentare des IQWiG zusammengefasst, tabellarisch aufgelistet und Vorschläge für Änderungen unterbreitet.</p> <p>Tabelle 13: Zusammenfassung der Kommentare des IQWiG zu Abschnitt 3.3 des Dossiers in der Nutzenbewertung und</p>	<p>Hydrocortison verteilt auf 3 Einzelgaben laut Leitlinie²⁵ präferiert wird, wurde für die Berechnung des Verbrauches und der Kosten eine dreimal tägliche Gabe angenommen, wobei morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden sollte (z. B. 50 % der täglichen Dosis).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Hydrocortison (nicht Alkindi®) bestimmt. Laut Fachinformation (10 mg Tabletten JENAPHARM®) betragen die empfohlenen Ersatzdosen bei Kindern mit reiner Nebenniereninsuffizienz 10 – 15 mg/m²/Tag und bei Patienten mit androgenitalem Syndrom 15 – 20 mg/m²/Tag. Die Tageshöchstdosis ist 30 mg. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 2 – 3 Einzelgaben, eine Verteilung auf 3 Einzelgaben wird laut Leitlinie²⁵ präferiert. Aufgrund dessen wurde für die Berechnung des Verbrauches und der Kosten eine dreimal tägliche Gabe angenommen, wobei morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden sollte (z. B. 50 % der täglichen Dosis). Da die Tabletten laut Fachinformation einmal teilbar sind, ist die minimale Einzeldosis 5 mg.</p> <p>Für geringe Dosierungen insbesondere für Säuglinge und Kinder wurden die Kosten für Rezeptur Arzneimittel (individuell hergestellte Kapseln) angegeben. Für die Berechnung der Kosten der Kapseln wurde der Rezepturhinweis des DAC/NRF¹⁹ zugrunde gelegt. Die Berechnungen der Kosten sind unter „Kosten“ aufgeführt. Zur</p>

¹⁹ Rezepturhinweis des DAC/NRF: „Hydrocortison zur pädiatrischen Anwendung“, Stand: 23.08.2018. Beispielhaft wurde für Hydrocortison entsprechend des Rezepturhinweises ein Produktionszuschlag von 10 % und eine Einwaagekorrektur fE =1,031 angenommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Anpassungen von Diurnal</p> <table border="1" data-bbox="293 520 1093 1224"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 520 600 596">Anmerkung IQWiG Nutzenbewertung</th> <th data-bbox="600 520 1093 596">Korrektur Diurnal</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 596 600 1086">Abschnitt 4.4, Tabelle 8 (Seite 24): “Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des Fertigarzneimittels Tabletten mit 10 mg Hydrocortison werden nicht bewertet, da laut Fachinformation ausschließlich eine Teilung in gleiche Hälften vorgesehen ist“</td> <td data-bbox="600 596 1093 1086">Korrektur Das Fertigarzneimittel Hydrocortison Tabletten mit 10 mg wird bei allen Berechnungen der Kosten je Packung, Tages- und Jahrestherapie nicht berücksichtigt. Da gemäß Fachinformationen nur eine Teilung in gleiche Hälften empfohlen ist, sind die resultierenden Tabletten mit 10mg oder Tablettenhälften mit je 5 mg nicht geeignet, die erforderlichen Dosisanpassungen für Patienten von Geburt bis 18 Jahre zu gewährleisten. Es werden ausschließlich die Kosten von Rezepturen mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz für die Berechnung der Kosten berücksichtigt.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1086 600 1224">Abschnitt 4.4, Tabelle 8 (Seite 24): “Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten der</td> <td data-bbox="600 1086 1093 1224">Korrektur Die Rezeptur in Form von Kapseln mit zerkleinerten 10mg Tabletten des Fertigarzneimittels wird bei allen</td> </tr> </tbody> </table>	Anmerkung IQWiG Nutzenbewertung	Korrektur Diurnal	Abschnitt 4.4, Tabelle 8 (Seite 24): “Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des Fertigarzneimittels Tabletten mit 10 mg Hydrocortison werden nicht bewertet, da laut Fachinformation ausschließlich eine Teilung in gleiche Hälften vorgesehen ist“	Korrektur Das Fertigarzneimittel Hydrocortison Tabletten mit 10 mg wird bei allen Berechnungen der Kosten je Packung, Tages- und Jahrestherapie nicht berücksichtigt. Da gemäß Fachinformationen nur eine Teilung in gleiche Hälften empfohlen ist, sind die resultierenden Tabletten mit 10mg oder Tablettenhälften mit je 5 mg nicht geeignet, die erforderlichen Dosisanpassungen für Patienten von Geburt bis 18 Jahre zu gewährleisten. Es werden ausschließlich die Kosten von Rezepturen mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz für die Berechnung der Kosten berücksichtigt.	Abschnitt 4.4, Tabelle 8 (Seite 24): “Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten der	Korrektur Die Rezeptur in Form von Kapseln mit zerkleinerten 10mg Tabletten des Fertigarzneimittels wird bei allen	<p>Vereinfachung wurden entsprechend der Kapseln von Alkindi® für die Rezepturarzneimittel (Kapseln) Dosierungen von 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg angenommen.</p> <p>Beispielhaft wurden Behandlungsdauer und Verbrauch für Neugeborene (0 Monate), Kinder (6 Jahre) und Jugendliche (17 Jahre) ermittelt. Da die Gabe von Hydrocortison in Abhängigkeit der Körperoberfläche (KOF) erfolgt, wurden für die durchschnittlichen Körpermaße von Säuglingen (KiGGS 2013²⁰) und von Kindern und Jugendlichen die amtliche Repräsentativstatistik (Mikrozensus 2017²¹) herangezogen. Hieraus berechnet sich für Neugeborene eine Körperoberfläche von 0,21 m², für Kinder im Alter von 6 Jahren von 0,9 m² und Jugendliche im Alter von 17 Jahren von 1,81 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).</p> <p><u>Verbrauch:</u> siehe vorheriger Kommentar</p> <p><u>Kosten:</u> Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke</p>
Anmerkung IQWiG Nutzenbewertung	Korrektur Diurnal							
Abschnitt 4.4, Tabelle 8 (Seite 24): “Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des Fertigarzneimittels Tabletten mit 10 mg Hydrocortison werden nicht bewertet, da laut Fachinformation ausschließlich eine Teilung in gleiche Hälften vorgesehen ist“	Korrektur Das Fertigarzneimittel Hydrocortison Tabletten mit 10 mg wird bei allen Berechnungen der Kosten je Packung, Tages- und Jahrestherapie nicht berücksichtigt. Da gemäß Fachinformationen nur eine Teilung in gleiche Hälften empfohlen ist, sind die resultierenden Tabletten mit 10mg oder Tablettenhälften mit je 5 mg nicht geeignet, die erforderlichen Dosisanpassungen für Patienten von Geburt bis 18 Jahre zu gewährleisten. Es werden ausschließlich die Kosten von Rezepturen mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz für die Berechnung der Kosten berücksichtigt.							
Abschnitt 4.4, Tabelle 8 (Seite 24): “Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten der	Korrektur Die Rezeptur in Form von Kapseln mit zerkleinerten 10mg Tabletten des Fertigarzneimittels wird bei allen							

²⁰ Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2013: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS).

²¹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2. August 2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 19.19.2018]. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rezeptur in Form von Kapseln mit zerkleinerten 10mg Tabletten des Fertigarzneimittels Hydrocortison werden nicht bewertet“	Berechnungen der Kosten je Packung, Tages- und Jahrestherapie nicht berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der standardisierten Rezepturhinweise des DAC/NRF werden ausschließlich die Kosten von Rezepturen mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz für die Berechnung der Kosten berücksichtigt.	ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. <u>Zusammensetzung und Kosten für Rezeptur Arzneimittel mit Hydrocortison (Kapseln):</u> Für die Berechnung der Kosten wurde der Rezepturhinweis des DAC/NRF ¹⁹ zugrunde gelegt. Für die Herstellung von Rezeptur Arzneimittel fällt zunächst ein Festzuschlag von 90 % auf die Apothekeneinkaufspreise (AEK) der einzusetzenden Stoffe und erforderliche Verpackungen ein; darüber hinaus fällt sowohl ein Rezepturzuschlag als auch ein Festzuschlag gemäß § 5 Absatz 1 AMPreisV an. <u>Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel</u>
	Abschnitt 3.2.3 Kosten (Seite 20): Die Angaben des pU zu den Kosten von Hydrocortison (Alkindi®) für die Wirkstärken 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg entnimmt der pU mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2018, der erstmaligen Listung. Dabei berücksichtigt er einen Herstellerrabatt von 7% der in der Lauer-Taxe jedoch nicht angezeigt ist. Dementsprechend sind die Kosten pro Packung des zu bewertenden Arzneimittels unterschätzt.	Keine Änderung Der Herstellerrabatt von 7% gemäß § 130a SGB V findet Anwendung auf Hydrocortison (Alkindi®). Die ermittelten Jahrestherapiekosten für Alkindi® sind nicht unterschätzt. Der IFA GmbH wurde für die Änderung der Artikeldaten in der Lauer Taxe “Anlage C – Änderungen von Artikeldaten“ übermittelt [18]. Die Änderung wird zum 15. September 2018 veröffentlicht.	
	Abschnitt 3.2.3 Kosten	Korrektur	

Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g	Preis
Mannitol 35	100	9,95 €	99,5	9,90 €
Siliciumdioxid	100	18,23 €	0,5	0,09 €

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																													
	<p>(Seite 20): Gemäß dem Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker ist die Höhe des erforderlichen Wirkstoffzuschlags von der Art und Dosierung des Wirkstoffs, der Art des Füllmittels, der Ansatzgröße sowie dem Herstellungsverfahren abhängig. Dementsprechend gilt der Wirkstoffzuschlag von 10% nur bei einer Ansatzgröße von mindestens 60 Kapseln, 1mg Wirkstoffstärke, Mannitol-Siliciumdioxid als Füllmittel sowie der Verwendung der gravimetrischen Methode nach NRF 1.9.3.1 [28]</p> <p>Abschnitt 3.2.3 Kosten (Seite 20): Der Festzuschlag gemäß der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [29] von 90% auf den</p>	<table border="1" data-bbox="1155 472 2056 512"> <tr> <td style="text-align: right;">Summe</td> <td style="text-align: center;">100</td> <td style="text-align: right;">9,99 €</td> </tr> </table> <p>Hydrocortison 0,5 mg (60 Kapseln)</p> <table border="1" data-bbox="1155 611 2056 890"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Menge in g</th> <th>AEK</th> <th>Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)</th> <th>Preis</th> <th>Aufschlag 90%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hydrocortison</td> <td>1</td> <td>4,25 €</td> <td>0,0340</td> <td>0,14 €</td> <td>0,27 €</td> </tr> <tr> <td>Mannitol-Silicium</td> <td>100</td> <td>9,99 €</td> <td>14,6660</td> <td>1,47 €</td> <td>2,78 €</td> </tr> <tr> <td>Gelatine-Kapseln</td> <td>1</td> <td>0,03 €</td> <td>60</td> <td>1,80 €</td> <td>3,42 €</td> </tr> <tr> <td>Weithalsglas</td> <td>150</td> <td>0,78 €</td> <td>1</td> <td>0,78 €</td> <td>1,48 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">Summe</td> <td style="text-align: right;">7,96 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.</p> <table border="1" data-bbox="1155 938 2056 1150"> <tr> <td>Rezepturzuschlag</td> <td style="text-align: right;">24,00 €</td> </tr> <tr> <td>Festzuschlag</td> <td style="text-align: right;">8,35 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;"><i>Zwischensumme</i> 40,31 €</td> </tr> <tr> <td>MwSt.</td> <td style="text-align: right;">7,66 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Kosten pro Packung 47,97 €</td> </tr> </table> <p>Hydrocortison 1 mg (60 Kapseln)</p> <table border="1" data-bbox="1155 1249 2056 1374"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Menge in g</th> <th>AEK</th> <th>Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)</th> <th>Preis</th> <th>Aufschlag 90%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hydrocortison</td> <td>1</td> <td>4,25 €</td> <td>0,0680</td> <td>0,29 €</td> <td>0,55 €</td> </tr> </tbody> </table>	Summe	100	9,99 €	Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%	Hydrocortison	1	4,25 €	0,0340	0,14 €	0,27 €	Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,6660	1,47 €	2,78 €	Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €	Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €					Summe	7,96 €	Rezepturzuschlag	24,00 €	Festzuschlag	8,35 €		<i>Zwischensumme</i> 40,31 €	MwSt.	7,66 €		Kosten pro Packung 47,97 €	Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%	Hydrocortison	1	4,25 €	0,0680	0,29 €	0,55 €
Summe	100	9,99 €																																																													
Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%																																																										
Hydrocortison	1	4,25 €	0,0340	0,14 €	0,27 €																																																										
Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,6660	1,47 €	2,78 €																																																										
Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €																																																										
Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €																																																										
				Summe	7,96 €																																																										
Rezepturzuschlag	24,00 €																																																														
Festzuschlag	8,35 €																																																														
	<i>Zwischensumme</i> 40,31 €																																																														
MwSt.	7,66 €																																																														
	Kosten pro Packung 47,97 €																																																														
Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%																																																										
Hydrocortison	1	4,25 €	0,0680	0,29 €	0,55 €																																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																															
	Apothekeneinkaufspreis von Hydrocortison-Rezeptursubstanz, dem Weithalsglas sowie den Gelatinekapseln ist nicht berücksichtigt.	Gelatinekapseln.	<table border="1" data-bbox="1155 475 2056 895"> <tbody> <tr> <td>Mannitol-Silicium</td> <td>100</td> <td>9,99 €</td> <td>14,6320</td> <td>1,46 €</td> <td>2,78 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gelatine-Kapseln</td> <td>1</td> <td>0,03 €</td> <td>60</td> <td>1,80 €</td> <td>3,42 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Weithalsglas</td> <td>150</td> <td>0,78 €</td> <td>1</td> <td>0,78 €</td> <td>1,48 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Summe</td> <td>8,23 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.</td> </tr> <tr> <td>Rezepturzuschlag</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>24,00 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Festzuschlag</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>8,35 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><i>Zwischensumme</i></td> <td>40,58 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MwSt.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7,71 €</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Kosten pro Packung</td> <td>48,29 €</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1144 979 1570 1011">Hydrocortison 2 mg (60 Kapseln)</p> <table border="1" data-bbox="1155 1027 2056 1326"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Menge in g</th> <th>AEK</th> <th>Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)</th> <th>Preis</th> <th>Aufschlag 90%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hydrocortison</td> <td>1</td> <td>4,25 €</td> <td>0,1361</td> <td>0,58</td> <td>1,10 €</td> </tr> <tr> <td>Mannitol-Silicium</td> <td>100</td> <td>9,99 €</td> <td>14,5639</td> <td>1,45</td> <td>2,76 €</td> </tr> <tr> <td>Gelatine-Kapseln</td> <td>1</td> <td>0,03 €</td> <td>60</td> <td>1,80 €</td> <td>3,42 €</td> </tr> <tr> <td>Weithalsglas</td> <td>150</td> <td>0,78 €</td> <td>1</td> <td>0,78 €</td> <td>1,48 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Summe</td> <td>8,77 €</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1155 1334 1509 1362">zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.</p>						Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,6320	1,46 €	2,78 €		Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €		Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €						Summe	8,23 €		zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.							Rezepturzuschlag					24,00 €		Festzuschlag					8,35 €						<i>Zwischensumme</i>	40,58 €		MwSt.					7,71 €						Kosten pro Packung	48,29 €		Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%	Hydrocortison	1	4,25 €	0,1361	0,58	1,10 €	Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,5639	1,45	2,76 €	Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €	Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €					Summe	8,77 €
Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,6320	1,46 €	2,78 €																																																																																																													
Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €																																																																																																													
Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €																																																																																																													
				Summe	8,23 €																																																																																																													
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.																																																																																																																		
Rezepturzuschlag					24,00 €																																																																																																													
Festzuschlag					8,35 €																																																																																																													
				<i>Zwischensumme</i>	40,58 €																																																																																																													
MwSt.					7,71 €																																																																																																													
				Kosten pro Packung	48,29 €																																																																																																													
Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%																																																																																																													
Hydrocortison	1	4,25 €	0,1361	0,58	1,10 €																																																																																																													
Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,5639	1,45	2,76 €																																																																																																													
Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €																																																																																																													
Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €																																																																																																													
				Summe	8,77 €																																																																																																													
	Abschnitt 3.2.3 Kosten (Seite 20): Die Kosten für den Füllstoff der Kapseln (Mannitol) sind nicht nachvollziehbar. Zudem empfiehlt das DAC/NRF ein Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel	Korrektur Für die Herstellung von 50 Kapseln mit Hydrocortison wird die Annahme getroffen, dass unter Berücksichtigung von Verwurf je Ansatz 100g Mannitol erforderlich ist. Die Kosten für 100g Mannitol (PZN 2274629) betragen €3,64. Die Hilfstaxe für Apotheken weist keine gesonderten Kosten für Mannitol-Siliciumdioxid aus. Es wird angenommen, dass die Kosten für Mannitol und Mannitol-Siliciumdioxid identisch sind.																																																																																																																
	Abschnitt 3.2.3 Kosten (Seite 20): Der Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V in Höhe von €1,77, der auch bei Rezepturen zur Anwendung kommt, ist nicht berücksichtigt.	Korrektur Der Herstellerrabatt von €1,77 wird auf alle berücksichtigten Wirkstärken angewandt.																																																																																																																
	Abschnitt 3.2.3 Kosten	Korrektur																																																																																																																

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	<p>(Seite 20): Es ist unklar, warum der pU neben dem Rezepturzuschlag gemäß § 5 Abs 3 Satz 3 in Höhe von €24,00 auch die Rezepturzuschläge gemäß § 5 Abs. 3 Satz 1 und 2 in Höhe von €3,50 und €6,00 berechnet</p> <p>Es wird ausschließlich der Rezepturzuschlag "Anfertigung von abgeteilten Pulvern, Zäpfchen, Vaginal-Kugeln und das Füllen von Kapseln" berücksichtigt.</p> <p>In den nachfolgenden Tabellen werden die zuvor genannten Änderungen auf alle Berechnungen der Kosten je Packung, je mg sowie den Tagestherapie- und Jahrestherapiekosten angewandt. Die nachfolgenden Berechnungen und Tabellen ersetzen die entsprechenden Tabellen in Modul 3 des Dossiers.</p>	<table border="1" data-bbox="1155 475 2056 686"> <tr> <td>Rezepturzuschlag</td> <td>24,00 €</td> </tr> <tr> <td>Festzuschlag</td> <td>8,35 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;"><i>Zwischensumme</i></td> </tr> <tr> <td>MwSt.</td> <td>7,81 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Kosten pro Packung</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">48,93 €</td> </tr> </table> <p>Hydrocortison 5 mg (60 Kapseln)</p> <table border="1" data-bbox="1155 785 2056 1078"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Menge in g</th> <th>AEK</th> <th>Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)</th> <th>Preis</th> <th>Aufschlag 90%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hydrocortison</td> <td>1</td> <td>4,25 €</td> <td>0,34023</td> <td>1,45 €</td> <td>2,75 €</td> </tr> <tr> <td>Mannitol-Silicium</td> <td>100</td> <td>9,99 €</td> <td>14,35977</td> <td>1,43 €</td> <td>2,73 €</td> </tr> <tr> <td>Gelatine-Kapseln</td> <td>1</td> <td>0,03 €</td> <td>60</td> <td>1,80 €</td> <td>3,42 €</td> </tr> <tr> <td>Weithalsglas</td> <td>150</td> <td>0,78 €</td> <td>1</td> <td>0,78 €</td> <td>1,48 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: right;">Summe</td> <td style="text-align: right;">10,37 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.</p> <table border="1" data-bbox="1155 1120 2056 1345"> <tr> <td>Rezepturzuschlag</td> <td>24,00 €</td> </tr> <tr> <td>Festzuschlag</td> <td>8,35 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;"><i>Zwischensumme</i></td> </tr> <tr> <td>MwSt.</td> <td>8,12 €</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">Kosten pro Packung</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">50,84 €</td> </tr> </table>	Rezepturzuschlag	24,00 €	Festzuschlag	8,35 €		<i>Zwischensumme</i>	MwSt.	7,81 €		Kosten pro Packung		48,93 €	Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%	Hydrocortison	1	4,25 €	0,34023	1,45 €	2,75 €	Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,35977	1,43 €	2,73 €	Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €	Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €					Summe	10,37 €	Rezepturzuschlag	24,00 €	Festzuschlag	8,35 €		<i>Zwischensumme</i>	MwSt.	8,12 €		Kosten pro Packung		50,84 €
Rezepturzuschlag	24,00 €																																																													
Festzuschlag	8,35 €																																																													
	<i>Zwischensumme</i>																																																													
MwSt.	7,81 €																																																													
	Kosten pro Packung																																																													
	48,93 €																																																													
Wirkstoff	Menge in g	AEK	Benötigte Menge in g (für 60 Kapseln)	Preis	Aufschlag 90%																																																									
Hydrocortison	1	4,25 €	0,34023	1,45 €	2,75 €																																																									
Mannitol-Silicium	100	9,99 €	14,35977	1,43 €	2,73 €																																																									
Gelatine-Kapseln	1	0,03 €	60	1,80 €	3,42 €																																																									
Weithalsglas	150	0,78 €	1	0,78 €	1,48 €																																																									
				Summe	10,37 €																																																									
Rezepturzuschlag	24,00 €																																																													
Festzuschlag	8,35 €																																																													
	<i>Zwischensumme</i>																																																													
MwSt.	8,12 €																																																													
	Kosten pro Packung																																																													
	50,84 €																																																													

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																	
		<p>Kosten der Arzneimittel:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1155 603 1339 770">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="1339 603 1543 770">Packungsgröße</th> <th data-bbox="1543 603 1688 770">Kosten (Apotheken abgabepreis)</th> <th data-bbox="1688 603 1809 770">Rabatt § 130 SGB V</th> <th data-bbox="1809 603 1942 770">Rabatt § 130a SGB V</th> <th data-bbox="1942 603 2078 770">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1155 770 2078 831">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1155 831 1339 1070" rowspan="4">Hydrocortison (Alkindi®)</td> <td data-bbox="1339 831 1543 892">50 KAP à 0,5 mg</td> <td data-bbox="1543 831 1688 892">56,82 €</td> <td data-bbox="1688 831 1809 892">1,77 €</td> <td data-bbox="1809 831 1942 892">2,54 €</td> <td data-bbox="1942 831 2078 892">52,51 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1339 892 1543 952">50 KAP à 1 mg</td> <td data-bbox="1543 892 1688 952">102,65 €</td> <td data-bbox="1688 892 1809 952">1,77 €</td> <td data-bbox="1809 892 1942 952">5,08 €</td> <td data-bbox="1942 892 2078 952">95,80 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1339 952 1543 1013">50 KAP à 2 mg</td> <td data-bbox="1543 952 1688 1013">194,32 €</td> <td data-bbox="1688 952 1809 1013">1,77 €</td> <td data-bbox="1809 952 1942 1013">10,15 €</td> <td data-bbox="1942 952 2078 1013">182,40 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1339 1013 1543 1070">50 KAP à 5 mg</td> <td data-bbox="1543 1013 1688 1070">469,30 €</td> <td data-bbox="1688 1013 1809 1070">1,77 €</td> <td data-bbox="1809 1013 1942 1070">25,38 €</td> <td data-bbox="1942 1013 2078 1070">442,15 €</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="1155 1070 2078 1131">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1155 1131 1339 1367" rowspan="4">Hydrocortison (Rezeptur-arzneimittel)</td> <td data-bbox="1339 1131 1543 1192">60 KAP à 0,5 mg</td> <td data-bbox="1543 1131 1688 1192">47,97 €</td> <td data-bbox="1688 1131 1809 1192">1,77 €</td> <td data-bbox="1809 1131 1942 1192">-</td> <td data-bbox="1942 1131 2078 1192">46,20 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1339 1192 1543 1252">60 KAP à 1 mg</td> <td data-bbox="1543 1192 1688 1252">48,29 €</td> <td data-bbox="1688 1192 1809 1252">1,77 €</td> <td data-bbox="1809 1192 1942 1252">-</td> <td data-bbox="1942 1192 2078 1252">46,52 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1339 1252 1543 1313">60 KAP à 2 mg</td> <td data-bbox="1543 1252 1688 1313">48,93 €</td> <td data-bbox="1688 1252 1809 1313">1,77 €</td> <td data-bbox="1809 1252 1942 1313">-</td> <td data-bbox="1942 1252 2078 1313">47,16 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1339 1313 1543 1367">60 KAP à 5 mg</td> <td data-bbox="1543 1313 1688 1367">50,84 €</td> <td data-bbox="1688 1313 1809 1367">1,77 €</td> <td data-bbox="1809 1313 1942 1367">-</td> <td data-bbox="1942 1313 2078 1367">49,07 €</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Hydrocortison (Alkindi®)	50 KAP à 0,5 mg	56,82 €	1,77 €	2,54 €	52,51 €	50 KAP à 1 mg	102,65 €	1,77 €	5,08 €	95,80 €	50 KAP à 2 mg	194,32 €	1,77 €	10,15 €	182,40 €	50 KAP à 5 mg	469,30 €	1,77 €	25,38 €	442,15 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie						Hydrocortison (Rezeptur-arzneimittel)	60 KAP à 0,5 mg	47,97 €	1,77 €	-	46,20 €	60 KAP à 1 mg	48,29 €	1,77 €	-	46,52 €	60 KAP à 2 mg	48,93 €	1,77 €	-	47,16 €	60 KAP à 5 mg	50,84 €	1,77 €	-	49,07 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																																																														
Zu bewertendes Arzneimittel																																																																			
Hydrocortison (Alkindi®)	50 KAP à 0,5 mg	56,82 €	1,77 €	2,54 €	52,51 €																																																														
	50 KAP à 1 mg	102,65 €	1,77 €	5,08 €	95,80 €																																																														
	50 KAP à 2 mg	194,32 €	1,77 €	10,15 €	182,40 €																																																														
	50 KAP à 5 mg	469,30 €	1,77 €	25,38 €	442,15 €																																																														
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																																																			
Hydrocortison (Rezeptur-arzneimittel)	60 KAP à 0,5 mg	47,97 €	1,77 €	-	46,20 €																																																														
	60 KAP à 1 mg	48,29 €	1,77 €	-	46,52 €																																																														
	60 KAP à 2 mg	48,93 €	1,77 €	-	47,16 €																																																														
	60 KAP à 5 mg	50,84 €	1,77 €	-	49,07 €																																																														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
		Hydrocortison (Tabletten) ²²	100 TAB à 10 mg	52,55 €	1,77 €	3,29 €	47,49 €
		<p>Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018</p> <p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen</p>					

²² Festbetrag der Stufe II.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
		<p>bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p><u>Sonstige GKV-Leistungen:</u> keine</p> <p>Entsprechend wurden folgende Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermittelt:</p> <table border="1" data-bbox="1160 788 2040 1051"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Hydrocortison (Alkindi®)</td> <td>1.465,99 € – 17.988,00 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> <tr> <td>Hydrocortison (Rezepturarzneimittel)²³</td> <td>845,10 € – 2581,95 €</td> </tr> <tr> <td>Hydrocortison (Tabletten)²⁴</td> <td>346,68 € – 520,02 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	Zu bewertendes Arzneimittel		Hydrocortison (Alkindi®)	1.465,99 € – 17.988,00 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie		Hydrocortison (Rezepturarzneimittel) ²³	845,10 € – 2581,95 €	Hydrocortison (Tabletten) ²⁴	346,68 € – 520,02 €
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient													
Zu bewertendes Arzneimittel														
Hydrocortison (Alkindi®)	1.465,99 € – 17.988,00 €													
Zweckmäßige Vergleichstherapie														
Hydrocortison (Rezepturarzneimittel) ²³	845,10 € – 2581,95 €													
Hydrocortison (Tabletten) ²⁴	346,68 € – 520,02 €													

²³ Hydrocortison-Rezeptur: Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Dosierung für Neugeborene von 2,1 mg Hydrocortison und der maximalen Dosierung für Kinder im Alter von 6 Jahren von 18 mg Hydrocortison.

²⁴ Hydrocortison-Tabletten: Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Dosierung von 18,1 mg Hydrocortison und der maximalen Dosierung von 30 mg Hydrocortison (Dosierungsspanne für Jugendliche im Alter von 17 Jahren).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p>Die in Tabelle 13 zuvor genannten Korrekturen der Variablen zur Berechnung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie haben Auswirkungen für die Berechnung der Kosten je Packung, Tagestherapie- und der Jahrestherapie. Die Berechnungen wurden daher erneut durchgeführt und sind in den Tabellen 14 – 16 aktualisiert dargestellt.</p> <p>Tabelle 141: Hydrocortison Rezeptur bei Verarbeitung von Hydrocortison Pulver: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <table border="1" data-bbox="275 900 1111 1394"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wirkstoff, Prozedur und Verbrauchsmaterial</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Hydrocortison</th> </tr> <tr> <th>Wirkstärke</th> <th>0,5 mg</th> <th>1,0 mg</th> <th>2,0 mg</th> <th>5,0 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Kapseln/ Packung</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mg/Packung</td> <td>25,00</td> <td>50,00</td> <td>100,00</td> <td>250,00</td> </tr> <tr> <td>Hydrocortison (Pulver) 1g = €4,25 AEP</td> <td>PZN 1705027</td> <td>€ 0,21</td> <td>€ 0,40</td> <td>€ 0,82</td> <td>€ 2,01</td> </tr> <tr> <td>Mannitol (Füllstoff für Kapsel) 100g = €3,64</td> <td>PZN</td> <td>€</td> <td>€</td> <td>€</td> <td>€</td> </tr> </tbody> </table>		Wirkstoff, Prozedur und Verbrauchsmaterial		Hydrocortison				Wirkstärke	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg	5,0 mg		Kapseln/ Packung	50	50	50	50		mg/Packung	25,00	50,00	100,00	250,00	Hydrocortison (Pulver) 1g = €4,25 AEP	PZN 1705027	€ 0,21	€ 0,40	€ 0,82	€ 2,01	Mannitol (Füllstoff für Kapsel) 100g = €3,64	PZN	€	€	€	€	
Wirkstoff, Prozedur und Verbrauchsmaterial				Hydrocortison																																	
		Wirkstärke	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg	5,0 mg																															
	Kapseln/ Packung	50	50	50	50																																
	mg/Packung	25,00	50,00	100,00	250,00																																
Hydrocortison (Pulver) 1g = €4,25 AEP	PZN 1705027	€ 0,21	€ 0,40	€ 0,82	€ 2,01																																
Mannitol (Füllstoff für Kapsel) 100g = €3,64	PZN	€	€	€	€																																

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	AEP	2274629	6,92	6,92	6,92	6,92	
	Anfertigung von abgeteilten Pulvern, Zäpfchen, Vaginal-Kugeln und das Füllen von Kapseln (bis 60 Stück)	Rezeptur-zuschläge	€ 24,00	€ 24,00	€ 24,00	€ 24,00	
	Apothekenzuschlag (€ 8,35)	Arzneimittel preis-verordnung	€ 8,35	€ 8,35	€ 8,35	€ 8,35	
	Weithalsglas Braun (n = 1); €0,90	Liste der Gefäße 2599691	€ 1,71	€ 1,71	€ 1,71	€ 1,71	
	Gelatinekapsel GR 1 (n = 50); €3,00	Liste der Gefäße 2599780	€ 5,70	€ 5,70	€ 5,70	€ 5,70	
	Kosten je Packung vor Mehrwertsteuer	Nettokosten	€ 46,89	€ 47,08	€ 47,50	€ 48,69	
	Mehrwertsteuer	19% von Netto	€ 8,91	€ 8,95	€ 9,03	€ 9,25	
	Kosten je Packung (incl MwSt)	incl Mehrwertsteuer	€ 55,80	€ 56,03	€ 56,53	€ 57,94	
	Apothekenabschlag	§ 130 SGB V	(€)1,7 7)	(€)1,7 7)	(€)1,7 7)	(€)1,7 7)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
GKV Kosten je Packung		€ 54,03	€ 54,26	€ 54,76	€ 56,17			
<p>Quelle: Diurnal (eigene Berechnung)</p> <p>Änderung der Tabelle 3-17 in Modul 3 (Seite 53) unter Berücksichtigung der Vorgaben von § 5 AmPreisV (Apothekenzuschläge für Zubereitungen aus Stoffen und den Anmerkungen in Abschnitt 3.2.3 "Kosten" der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.</p> <p>§ 5 Abs 1 AmPreisV: Festzuschlag von 90 Prozent auf die Apothekeneinkaufspreise ohne Umsatzsteuer für Stoffe und erforderliche Verpackung. Anwendung auf Hydrocortison, Mannitol, Weithalsglas und Gelatinekapseln.</p> <p>§ 5 Abs 3 AmPreisV: Berücksichtigung des Rezepturzuschlags für die Anfertigung von abgeteilten Pulvern ... (bis 60 Stück).</p>								
Tabelle 14 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 3-17 im eingereichten Dossier [19]								
Tabelle 15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie								
		Wirkstoffmenge je Packung	GKV Kosten je Packung	GKV Kosten je mg Wirkstoff				
Alkindi®		25 – 250 mg	€52,51 - €442,15	€1,77 – €2,10				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hydrocortison (Rezeptur, Pulver)	25 – 250 mg	€54,03 - €56,17	€0,22 - €2,16	
<p>Tabelle xxx der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle xxx im eingereichten Dossier Quelle: Diurnal (eigene Berechnung), Grundlage Tabellen 3-15, 3-16 und 3-17 von Modul 3 [19]</p>					
<p>Tabelle 15 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 3-18 im eingereichten Dossier [19]</p>					
<p>Unter Berücksichtigung der in Tabelle 14 dargestellten Kosten je Packung Hydrocortison in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz ergeben sich die in Tabelle 15 dargestellten Kosten je mg Wirkstoff. Zur Berechnung der in Tabelle 16 dargestellten Jahrestherapiekosten je Patient kommen folgende Angaben zum Jahresverbrauch zur Anwendung (keine Änderung zum Dossier):</p>					
<p>Hydrocortison (Alkindi®)</p>					
<ul style="list-style-type: none"> • Adrenale Insuffizienz: 678,90 – 7.011,65 mg 					
<ul style="list-style-type: none"> • Kongenitale adrenale Hyperplasie 846,80 – 10.519,30 mg 					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Hydrocortison (Rezeptur)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adrenale Insuffizienz: 846,80 – 10.519,30 mg • Kongenitale adrenale Hyperplasie 846,80 – 10.519,30 mg <p>Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)</p> <table border="1" data-bbox="293 879 1111 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 879 472 1174">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="472 879 696 1174">Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th data-bbox="696 879 904 1174">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> <th data-bbox="904 879 1111 1174">Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Mio. Euro^{1,2,3,4,5}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 1174 1111 1257">Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) – Kapsel zum Öffnen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1257 472 1391">Hydrocortison (Alkindi®)</td> <td data-bbox="472 1257 696 1391">Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrinde</td> <td data-bbox="696 1257 904 1391">Adrenale Insuffizienz €1.201,65 – €14.724,47</td> <td data-bbox="904 1257 1111 1391">Adrenale Insuffizienz €0,047 - €0,869</td> </tr> </tbody> </table>		Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Mio. Euro ^{1,2,3,4,5}	Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) – Kapsel zum Öffnen				Hydrocortison (Alkindi®)	Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrinde	Adrenale Insuffizienz €1.201,65 – €14.724,47	Adrenale Insuffizienz €0,047 - €0,869	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Mio. Euro ^{1,2,3,4,5}											
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) – Kapsel zum Öffnen														
Hydrocortison (Alkindi®)	Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrinde	Adrenale Insuffizienz €1.201,65 – €14.724,47	Adrenale Insuffizienz €0,047 - €0,869											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ninsuf-fizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre)	Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €1.498,84 - € 22.090,53	Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €1.151 - € 24.653
	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison			
	Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison Rezeptursubstanz	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophysektomie)	Adrenale Insuffizienz €186,30 – 22.721,69 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €186,30 - € 22.721,69	Adrenale Insuffizienz €0,007 - € 1,341 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €0,139 - € 25.357
	<p>¹: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 sowie Abschnitt 3.2.5 von Modul 3 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>²: Anzahl der Patienten in der GKV mit adrenaler Insuffizienz (AI): 39 – 59 (s. Tabelle 3-6 Modul 3)</p>			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>²: Anzahl der Patienten in der GKV mit congenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH): 744 – 1.116 (s. Tabelle 3-6 Modul 3)</p> <p>³: Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr wurden aus formellen Gründen für die gesamte Zulassungspopulation berechnet, auch wenn erwartet wird, dass Patienten ≥ 8 Jahre und mit einer Körperoberfläche $\geq 1\text{m}^2$ keine Behandlung mit Alkindi® erhalten werden.</p> <p>⁴: Die Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV erfolgt unter Berücksichtigung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-5) und theoretisch möglichen minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten je Patient auf Basis der GKV Kosten je mg Hydrocortison für die möglichen Formulierungen von Alkindi® und Hydrocortison (Tabelle 15 Stellungnahme).</p> <p>⁵: Die Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt erfolgt unter Berücksichtigung der jeweiligen GKV Patienten gemäß Tabelle 3-6 und getrennt für CAH (95%, 744 - 1116 Patienten) und sonstige AI (5%, 39-59 Patienten)</p> <p>Tabelle 16 der Stellungnahme bezieht sich auf Tabelle 3-22 im eingereichten Dossier [19]</p>	

Literaturverzeichnis

1. Diurnal Ltd. Infacort 004 Clinical Study Report. Open-label long-term follow up of safety and biochemical disease control of Infacort® in neonates, infants and children with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency previously enrolled in the Infacort 003 study. Interim report 2 years (Datenschnitt 22. März 2018)
2. Diurnal Ltd. Infacort 004 Clinical Study Report. Open-label long-term follow up of safety and biochemical disease control of Infacort® in neonates, infants and children with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency previously enrolled in the Infacort 003 study. Interim report 1 year. (Datenschnitt 17. März 2017)
3. Diurnal Ltd. Hydrocortison (Alkindi®). Modul 4. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff 15. Mai 2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/363/>
4. Charmandari E, Nicolaidis NC and Chrousos GP. Adrenal insufficiency. The Lancet 2014; 383, 2152-2167. [Zugriff 16. Nov. 2017] URL: http://www.nadf.us/tools/Braithwaite/Chrousos_2014_Lancet_Adrenal_Insufficiency.pdf
5. Ekman B, Fitts D, Marelli C et al. European adrenal insufficiency registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy. BMC Endocrine Disorders 2014; 14, 40-46. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-14-40>
6. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm. Res. 2002; 58, 188-195. [Zugriff 16. Nov. 2017] URL: <https://academic.oup.com/jcem/article/87/9/4048/2846386>
7. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S et al. Nebennierenrinden-Insuffizienz – lebensbedrohliche Erkrankung mit vielfältigen Ursachen. Deutsches Ärzteblatt 2013; 110, 882-889. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/151862>
8. mibe GmbH. Fachinformation 10mg JENAPHARM® Tabletten. Mai 2017. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/hydrocortison>
9. acis Arzneimittel. Fachinformation Hydrocortison acis® 10mg Tabletten. April 2017. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/hydrocortison>
10. Pharmazeutische Zeitung. Hydrocortison zur pädiatrischen Anwendung [online]. In: DAC/NRF-Rezepturhinweise 14.03.2018 [Zugriff: 21.08.2018]. URL: <https://dacnrf.pharmazeutischezeitung.de/index.php?id=10>.
11. Neumann U, Burau D, Spielmann S et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. European Journal of Endocrinology 2017; 177, 239-242. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <http://www.ejonline.org/content/177/2/239.full.pdf+html?sid=a117533c-2ab6-4505-a4f76e7c109501e6>

12. European Medicines Agency. Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products. EMA/480197/2010.
13. CORDIS. TAIN Report Summary. 2016. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: http://cordis.europa.eu/result/rcn/199757_en.html
14. European Medicines Agency decision. P/0031/2013. EMA/65467/2013. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001283-PIP01-12/pip_000985.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
15. European Medicines Agency. First paediatric medicine to treat rare hormonal disorder. EMA/822961/2017. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/12/WC500240392.pdf
16. Europäische Union (EU) (2006): Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 24. April 2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_e.pdf
17. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). [Zugriff 21. Aug. 2018]. URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf
18. IFA GmbH. Anlage C – Änderungen von Artikeldaten. 31. August 2018.
19. Diurnal Ltd. Hydrocortison (Alkindi®). Modul 3. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff 15. Mai 2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/363/>

5.2 Stellungnahme: Shire Deutschland GmbH

Datum	05. September 2018
Stellungnahme zu	Hydrocortison/Alkindi®
Stellungnahme von	Shire Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 1, Seite 12, Zeile 33 sowie Seite 13, Zeile 18	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Ein zwingender Bedarf für pädiatrische Fertigarzneimittel besteht besonders für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder welche geringe Tagesdosen Hydrocortison benötigen, die zudem in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden sollten und somit in besonderer Weise von möglichen Dosierungs- und Verordnungsfehlern betroffen sind.“</i></p> <p>Und</p> <p><i>„Aufgrund fehlender pädiatrischer Fertigarzneimittel ist der derzeitige Behandlungsstandard die patientenindividuelle Herstellung von Hydrocortison-Rezepturen in Apotheken und/oder die Verabreichung von zerkleinerten Hydrocortison Tabletten. Diese Verfahren sind jedoch nicht zweckmäßig, hinsichtlich der Dosierung und Verteilung des Wirkstoffs sehr uneinheitlich und erlauben keine kontinuierliche, sichere und wirkungsvolle Behandlung von pädiatrischen Patienten.“</i></p> <p>Shire Deutschland GmbH stimmt dem Aspekt zu, dass ein besonderer Bedarf an pädiatrischen Formulierungen von Arzneimitteln besteht.</p>	<p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) erteilt.</p> <p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der folgende Artikel der Pediatric Formulations Task Force der American Association of Pharmaceutical Scientists unterstreicht dies vor allem für Kinder bis zum 7. Lebensjahr. (Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, et al. AAPS J. 2013;15(4):1072-1081):</p> <p>“Children require different oral dosage forms from adults due to differences in swallowing abilities, taste preferences, and dosage requirements. Most medications are produced for adults as capsules and tablets, which are often not suitable for children. The pediatric formulations available in the USA are generally liquids or powders for reconstitution. These require purified water and refrigeration, both of which are not guaranteed in the developing world nor readily available in the case of natural disasters. Extemporaneous formulations are a common work-around for the lack of commercially available preparations, but concerns regarding lack of dose accuracy, stability, and consistency in preparation present difficulties for both practitioners and caregivers. From the pediatricians' perspective, the availability of easy to swallow and palatable formulations can mean the difference between treatment success and failure. The age at which children are able to swallow tablets or capsules varies widely, but is generally expected at approximately age 7 and varies with tablet and capsule size. Children commonly refuse to take medication if it tastes bad.”</p>	<p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Zajicek A. A Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly Oral Dosage Forms; AAPS J. 2013;15(4):1072-1081

5.3 Stellungnahme Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

Datum	16. August 2018
Stellungnahme zu	Hydrocortisone - 2018-05-15-D-359
Stellungnahme von	Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V. Medizinischer Beirat aus dem Bereich Kinderendokrinologie: Prof. Dr. Gerhard Binder, Priv. Doz. Dr. Walter Bonfig

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder können an einem Mangel an Cortisol/Hydrocortison versterben; Hydrocortison ist ein lebenswichtiges Medikament. Für die Behandlung der Nebenniereninsuffizienz werden im Säuglings- und Kleinkindalter sehr niedrige Hydrocortison Dosen benötigt, die bislang industriell hergestellt nicht verfügbar sind. In den ersten 12 Lebensmonaten wird eine absolute Dosis von 3 x 1 mg Hydrocortison benötigt. Unter- oder Überdosierungen von Hydrocortison im Kindesalter haben unmittelbare gesundheitliche Folgen (Nebennierenkrise, Adipositas, Pubertas praecox, arterielle Hypertonie etc.). Bislang kann eine so niedrig dosierte Hydrocortison Therapie nur durch Rezeptur und individuelle Herstellung in der Apotheke realisiert werden. Der Pharmazeut versichert die korrekte Abfüllung von pulverisierten Hydrocortison-Tabletten in Kapseln. Aber: Die manuelle Herstellung von Hydrocortison Kapseln unterliegt einer schwankenden Qualität. In einer Studie von Neumann et al (1) enthielten 3,6% der geprüften Chargen überhaupt gar keinen Wirkstoff und 21,4% der geprüften Chargen enthielten völlig unterschiedliche Mengen an Hydrocortison. Diese Situation ist sehr unbefriedigend.</p> <p>Die vom IQWiG geforderte Vergleichsstudie ist aus verschiedenen Gründen nicht möglich: 1. Bei einem Vergleich mit einer korrekt hergestellten Rezeptur würde sich kein Zusatznutzen abbilden lassen. 2. Therapie-relevante Endpunkte benötigten Studienlängen und Probandenzahlen, die in diesem</p>	<p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) erteilt.</p> <p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p> <p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kleinen Subsegment der pädiatrischen Endokrinologie auch multizentrisch und international kaum zu erreichen sind	<p>hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p>
Bei oraler Einnahme schmeckt Hydrocortison äusserst bitter. Dadurch kann es zu Problemen bei der Verabreichung von Hydrocortison bei Kleinkindern kommen. Hydrocortison (Alkindi) besitzt eine geschmacksneutrale Ummantelung, wodurch dieses Problem umgangen werden kann. Hydrocortison (Alkindi) bietet damit eine besonders für Kinder geeignete Darreichungsform.	Siehe vorheriger und nachfolgender Kommentar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pädiatrische Zusatznutzen sollte auch ohne Vergleichsstudie anerkannt werden. Sowohl nach Einschätzung von Eltern der betroffenen Kinder als auch nach Einschätzung von Kinderendokrinologen bietet eine niedrigdosierte industriell hergestellte Hydrocortison Tablette (Alkindi) erhebliche Vorteile in der Dosisgenauigkeit und damit Sicherheit der Therapie (Vermeidung von Nebennierenkrisen, Überdosierung).</p> <p>Ein weiterer pädiatrischer Zusatznutzen besteht in der Geschmacksneutralität.</p>	<p>Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte festgestellt. Jedoch liegen wie bereits ausgeführt keine vergleichenden Daten für Hydrocortison (Alkindi®) vor.</p>

Literaturverzeichnis

Neumann U et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. Eur J Endocrinol 2017;177:239-242

5.4 Stellungnahme Priv.-Doz. Dr. Martin Bald

Datum	21.08.2018
Stellungnahme zu	Stellungnahme - Hydrocortisone - 2018-05-15-D-359
Stellungnahme von	Priv.-Doz. Dr. Martin Bald Klinikum Stuttgart Pädiatrie 2 Kriegsbergstr. 62 70174 Stuttgart

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. Martin Bald

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als langjähriger Verordner von Hydrocortison bei Kinder und Jugendlichen möchte ich zu dem Prüfbericht folgende Stellungnahme abgeben:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Bei Kindern ist die Therapie mit Hydrocortison mittels den vorliegenden Tabletten à 10 mg erst möglich, wenn die kleinste Dosis im Laufe des Tages 5 mg beträgt (Tabletten dürfen nur 1x geteilt werden). Eine Medikation mit Tabletten ist daher erst ab einem Alter von 8-10 Jahren möglich. 	<p>Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Vorher stehen nur in den Apotheken hergestellte Kapseln zu Verfügung. Es ist für den Verordner nicht möglich, die pharmakologische Qualität dieser Präparationen zu beurteilen. 	
<ul style="list-style-type: none"> Persönliche Erfahrungen zeigen, dass die hergestellten Präparationen teilweise erhebliche Unterschiede in der quantitativen Zusammensetzung haben, so dass sich dadurch starke Schwankungen in der Einstellung der Patienten ergeben, die deutlich zu klinisch signifikanten Unterdosierungen führten. 	
<ul style="list-style-type: none"> Die Gabe des Hydrocortison aus hergestellten Kapseln ist teilweise bei Kindern durch den sehr bitteren Geschmack erschwert und führt häufig zu unzuverlässigen Medikamenteneinnahmen. 	
<ul style="list-style-type: none"> Eine unter reproduzierbaren Bedingungen hergestellte, 	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. Martin Bald

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmakologisch zuverlässige und geschmacksneutrale Präparation von Hydrocortison stellt für die medizinische Betreuung von Säuglingen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz einen erheblichen Fortschritt dar. Unklare Schwankungen der Laborwerte in der Therapie machen bisher häufige Kontrolle und Dosisanpassungen erforderlich, wobei die wirklich eingenommene Dosis an Hydrocortison bei selbst hergestellten Präparaten oft unklar bleibt.</p>	
<ul style="list-style-type: none">• Durch die Geschmacksneutralität ist eine vereinfachte Medikamentengabe und bessere Therapieadhärenz zu erwarten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme Professor Dr. HG Dörr, Uni-Kinderklinik Erlangen

Datum	23.08.2018
Stellungnahme zu	Stellungnahme zum IQWiG-Bericht – Nr. 656 Dossierbewertung A18-29 Version 1.0
Stellungnahme von	Professor Dr. HG Dörr, Uni-Kinderklinik Erlangen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. HG Dörr, Uni-Kinderklinik Erlangen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es geht nach meiner Meinung nicht primär um die Nutzungsbewertung des Wirkstoffs Hydrocortison, denn diese ist unstrittig. Es muss um die Bewertung des Präparats Alkindi (Hydrocortison als Granulat) in den Dosis-Schritten von 0.5, 1, 2 und 5 mg für die pädiatrische Anwendung gehen. Der Zusatznutzen von Hydrocortison wird in dem Bericht in Frage gestellt. Zu dieser Einschätzung kann man kommen, wenn man dabei nur die Wirksubstanz bewertet. Die Wirksubstanz Hydrocortison (HC) im Produkt Alkindi ist die gleiche Wirksubstanz wie in den seit Jahren in Deutschland zugelassenen Präparaten (z.B. Hydrocortison von Jenapharm, Galen oder Hoechst). Das Problem besteht darin, dass die in Deutschland zugelassenen Präparate für HC bisher nur in einer einzigen Dosisstärke von 10 mg erhältlich sind. Diese Tabletten lassen sich je nach Hersteller mehr oder weniger gut teilen (halbieren oder vierteln). Man kann daraus Tabletten a 5 mg und 2.5 mg herstellen. Die Preise für eine Packung mit 100 Tabletten a 10 mg liegen etwa zwischen 47 und 52 Euro.</p> <p>Seit Jahren haben die Pädiatrischen Endokrinologen erfolglos versucht, dass die oben genannten Hersteller, HC in kleinen Dosen von z.B. 0.5 oder 1 mg auf den Markt bringen. Dies ist nicht erfolgt. Eines der Hauptargumente der Firmen war und ist: „Da kann man daran nichts verdienen, da der Markt zu klein ist“.</p> <p>Die Hydrocortisondosis liegt bei Kindern zwischen 8 und 15</p>	<p>Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.</p> <p>Insgesamt kann jedoch für Hydrocortison (Alkindi®) kein Zusatznutzen nach § 35a SGB V abgeleitet werden: Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. Diese Studien waren die Grundlage für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mg/m² Körperoberfläche. Die Tagesdosis wird auf 3 Dosen verteilt, wobei die höchste Dosis am Morgen gegeben wird. Die Körperoberfläche ist bei Kindern nicht einheitlich. So liegt die Dosis für HC bei einem Neugeborenen im Alter von 14 Tagen etwa bei 1.5 – 2 mg pro Tag. In der Vergangenheit wurden in der Therapie Fehler begangen, da die falsche Dosis gewählt wurde. So wurden Neugeborene mit 3 x 2.5 mg HC behandelt (die HC Tablette a 10 mg wurde geviertelt), d.h. die Tagesdosis lag bei 30 mg/m² KOF.</p> <p>Man hat dann aus den Fehlern gelernt und die Dosierung von HC modifiziert. Dies war nur mit Hilfe der Apotheker möglich, die die 10 mg Tabletten pulverisiert haben und dann mit einer Maschine Kapseln a 0.5, 1 oder 2 mg hergestellt hatten. Den Eltern/Patienten musste dieser Vorgang genau erklärt werden. Obwohl der Gesetzgeber Vorgaben zur Abweichung der Menge in den Kapseln gemacht hat, wurden in Einzelfällen Fehler bekannt. So lag die HC Dosis in den Kapseln deutlich höher als sie angegeben wurde. Diese Fehler haben bei den behandelten Ärzten und auch bei den Eltern und Patienten zu einer großen Verunsicherung geführt.</p> <p>Man muss bei der HC-Therapie auch die Ätiologie der Nebennierenrindeninsuffizienz berücksichtigen. Beim Morbus Addison (Autoimmunadrenalitis) fallen alle 3 Zonen der Nebennierenrinde (Glukokortikoide, Mineralokortikoide und Androgene) aus, während beim Adrenogenitalen Syndrom mit 21-</p>	<p>Erteilung der <i>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)</i> durch die europäische Zulassungsbehörde.</p> <p>Die beiden nicht vergleichenden Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V von Hydrocortison (Alkindi®) herangezogen werden. Da das klinische Entwicklungsprogramm von Alkindi® keine vergleichenden Studien umfasste, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, ist auch ein Evidenztransfer für pädiatrische Arzneimittel im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel nach AM-NutzenV § 5 Absatz 5a für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Insgesamt stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi®) für Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. HG Dörr, Uni-Kinderklinik Erlangen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hydroxylasedefekt (AGS) die Gluko- und Mineralokortikoide ausfallen und zu viele Androgene produziert werden. Daher die Therapie und die Überwachung der Therapie bei einem Patienten mit M. Addison anders als bei einem Patienten mit AGS. Es ist unstrittig, dass Unterdosierungen und Überdosierungen von HC vermieden werden müssen. Bei einer Unterdosierung kann es zu einer lebensbedrohlichen Addison-Krise kommen, während bei einer Überdosierung ein Cushing-Syndrom entsteht. Bei Kindern mit einem AGS muss in der Therapie eine ausgewogene Balance zwischen der HC-Dosierung und den im Serum oder Harn gemessenen Androgenen gefunden werden. Dies geht nur, wenn die Eltern/Patienten adäquat geschult sind und regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen der Therapie erfolgen. Die wichtigsten Punkte der Therapie sind: Wissen über die Erkrankung, Schulung über das richtige Verhalten in bestimmten Situationen und vor allem Vertrauen zum Arzt und zum verordneten Medikament. Die HC Therapie muss im Kindesalter individualisiert ablaufen, für jedes Kind muss die optimale Dosis gefunden werden. So wird z.B. ein Kind mit einer HC Dosis von 2 - 1 - 0.5 mg behandelt und nach der nächsten ambulanten Verlaufskontrolle (z.B. nach 3 Monaten) wird die tägliche HC Dosis auf 2 - 1.5 - 1 mg verändert oder ein älteres Kind bekommt morgens 6.5 mg, mittags 3.5 mg und abends 2.5 mg. Hier kann man natürlich auch abends eine 10 mg HC Tablette vierteln. Die Morgendosis von 6.5 mg kann aber nur durch den Apotheker über Kapseln hergestellt werden.</p> <p>Mit dem Präparat Alkindi (Hydrocortison) in Form eines</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. HG Dörr, Uni-Kinderklinik Erlangen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Granulats zur Entnahme aus Kapseln mit einer Wirkstoffstärke von 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg ist es möglich, dass individuelle Dosierungen für Ärzte möglich sind, ohne dass der Apotheker diese Kapseln in seiner Verantwortung herstellen muss. Die Therapie wird deutlich einfacher und die Adhärenz wird erhöht. Für die Eltern/Patienten ist der Aspekt der Sicherheit der Therapie durch ein zugelassenes Präparat von großer Bedeutung.</p> <p>Ich sehe hier für den Bereich der Pädiatrie einen Mehrwert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme Wissenschaftlicher Beirat AGS Initiative

Datum	<< 28.08.2018 >>
Stellungnahme zu	<< Hydrocortison/Alkindi >>
Stellungnahme von	<<Wissenschaftlicher Beirat AGS Initiative >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Wissenschaftlicher Beirat der AGS Initiative

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AGS-Eltern und Patienteninitiative e.V. ist ein Zusammenschluss von Eltern und Betroffenen, welche an einer Nebenniereninsuffizienz leiden. Die Initiative möchte die Versorgungssituation ihrer Mitglieder und aller Betroffener verbessern. Da eine kindgerechte Dosierung von Hydrocortison von Experten seit Jahren zur Verbesserung der Therapie bei kleinen Kindern gefordert wird, möchte der wissenschaftliche medizinische Beirat der Initiative hiermit zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung nehmen.</p> <p>Eine Störung der Nebennierenfunktion ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Ursächlich hierfür ist das Fehlen der lebensnotwendigen Glukokortikoide und/oder Mineralokortikoide. Ursachen können auf der Ebene der Nebenniere selbst oder ihrer Regulation durch die Hypophyse und den Hypothalamus liegen. Im Kindesalter ist die häufigste Ursache einer Nebenniereninsuffizienz das Adrenogenitale Syndrom. Der Begriff Adrenogenitales Syndrom (AGS) beschreibt eine Gruppe genetisch bedingter Störungen der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde. Die gemeinsame Endstrecke dieser Erkrankungen ist die Einschränkung bzw. das Fehlen der Synthese von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden. Die Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Regelkreises führt zu adrenalen Hyperplasie mit einer gesteigerten, jedoch bezüglich der Endprodukte insuffizienten Hormonsynthese. Die Synthesedefekte führen entweder durch eine im Nebenschluss beschrittene vermehrte Androgensynthese zur prä- und postnatalen Vermännlichung oder aufgrund einer unzureichenden Synthese von gonadalen Sexualsteroiden zur Störung der Geschlechtsentwicklung beim männlichen Geschlecht, bzw. zur Störung der Pubertätsentwicklung beim weiblichen Geschlecht. Bei über 95% der adrenalen</p>	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. In der Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen, welche auch vor Studieneinschluss eine Hormonersatztherapie mit Hydrocortison (nicht Alkindi®) erhielten. In der Studie Infacort 003 wurde die entsprechende Dosis von Hydrocortison (nicht Alkindi®) einmalig durch die Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) ersetzt. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Cortisolkonzentration 4 Stunden nach der Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) sowie als weitere Endpunkte die Cortisolkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten, Pharmakokinetik, Schmackhaftigkeit sowie Nebenwirkungen untersucht. In der sich anschließenden Studie Infacort 004 wurde die Behandlung von 18 der 24 Kinder mit Hydrocortison (Alkindi®) als Dauerbehandlung fortgesetzt. Dabei war die Behandlungsdauer nicht festgelegt und die Kinder konnten diese bis zum Abbruch der Therapie erhalten. In der Studie Infacort 004 wurden Nebenwirkungen, Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Cortisol- und Androgenspiegel untersucht. Die Studie ist derzeit noch laufend, vorliegend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten des Datenschnittes vom März 2017 (im Dossier) sowie vom Juni 2018 (in der schriftlichen Stellungnahme) vorgelegt.</p> <p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (<i>European Medicines Agency</i>, EMA) eine <i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i> (PUMA) erteilt.</p> <p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Steroidbiosynthesestörungen handelt es sich um eine Störung des Enzyms 21-Hydroxylase. Um eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall zu ermöglichen und lebensbedrohlichen Krisen bereits im Neugeborenenalter vorzubeugen, wird entsprechend der gültigen Kinderrichtlinie [1] die Erkrankung im Neugeborenen screening erfasst (Inzidenz: 1:10000 bis 1:15000, sh. http://www.screening-dgns.de/).</p> <p>Hydrocortison ist die Substanz der Wahl für die Therapie des Glukokortikoidmangels. Hierzu sind die notwendigen Dosierungen abhängig vom Alter der Kinder und ihrer Körperoberfläche. Das Nebenwirkungsspektrum von Hydrocortison im Kindesalter durch falsche Dosierung stellt eine relevante Schwierigkeit in der Therapieführung der Patienten dar. Eine zu hohe Dosierung führt zu einer Wachstumsverlangsamung mit folgendem Kleinwuchs, Adipositas, diabetischer Stoffwechsellage und Cushing-Syndrom [2,3,4]. Bei unzureichender Therapie besteht lebenslang die Gefahr eine Salzverlustkrise oder akut eine Addison-Krise mit Todesfolge zu erleiden. Die chronischen Nebenwirkungen entwickeln sich erst über den Verlauf mehrerer Jahre.</p> <p>Die Ziele der Therapie mit Hydrocortison sind die Vermeidung von lebensbedrohlichen Addison- und Salzverlustkrisen sowie beim AGS die Normalisierung der adrenalen Androgene zur Erlangung einer normalen physischen und psychischen Entwicklung. Die Dosis der Therapie muss individuell titriert werden und erfordert entsprechende Erfahrung des Therapeuten. Die Evidenz der Therapie beruht auf individuellen Erfahrungen, eine kontrollierte Studie zur Dosisfindung liegt nicht vor.</p>	<p>1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p> <p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Dosierung orientiert sich an den physiologischen Syntheseraten der Nebennieren. Hieraus ergeben sich Einzeldosen von 0,5 bis 10 mg. Momentan liegt Hydrocortison nur in Form von einmal teilbaren 10 mg Tabletten vor. Für die Therapie von Kindern sind somit individuelle in der Apotheke gefertigte Rezepturen erforderlich. Diese unterliegen der Formulierung nach DAC-NRF. Die Herstellung der Rezepturen in kleinen Mengen in den Apotheken unterliegt keiner externen Qualitätskontrolle. Untersuchungen von Stichproben haben Abweichungen im Bereich von bis zu 21,4% der erwünschten Dosis ergeben [5]. Hierdurch kann es für Kinder zu Über- oder Unterdosierungen mit relevanter Nebenwirkung auf Wachstum und Pubertätsentwicklung geben.</p> <p>In der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, Auftrag A18-29 kommt das Institut zu dem Schluss, dass es keine Daten gibt, die einen Zusatznutzen von Alkindi gegenüber dem zweckmäßigen Vergleichstherapeutikum Hydrocortison beschreiben. Alkindi hat seine Vergleichbarkeit mit dem zweckmäßigen Vergleichstherapeutikum in Studien bewiesen [6]. Zwischen zwei identischen Wirkstoffen, wenn auch in unterschiedlicher Galenik, kann es pharmakologisch nur schwerlich zu zusätzlichem Nutzen kommen. Der Zusatznutzen von Alkindi liegt vielmehr in der exakten Dosierung von Hydrocortison im Bereich unterhalb von 5 mg bzw. Teildosierungen, welche durch die kombinierte Gabe von 0,5, 1, 2 oder 5 mg Dosen erreicht werden können. Die Schwierigkeit der Stoffkonzentration in individuellen Rezepturen ist oben beschrieben worden [5]. Eine randomisierte Studie, in der Alkindi mit dem zweckmäßigen Vergleichstherapeutikum verglichen würde, wäre aus ethischen Gründen nur mit einem unter entsprechender Qualitätskontrolle angefertigten zweckmäßigen Vergleichstherapeutikum durchführbar. Es ist vorhersehbar, dass</p>	<p>ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.</p>

Stellungnehmer: Wissenschaftlicher Beirat der AGS Initiative

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hierbei keine Unterschiede detektierbar sein werden. Genau diese qualitätskontrollierte Anfertigung von individuellen Hydrocortisonrezepturen ist im GKV Bereich jedoch kein Standard, wodurch der Zusatznutzen von Alkindi beschrieben ist.</p> <p>Der medizinische Beirat der AGS Patienten und Elterninitiative e.V. fordert den GBA aus diesen Gründen auf, der Einschätzung des IQWiG bzgl. eines Zusatznutzens von Alkindi nicht zu folgen und einen Zusatznutzen aufgrund der exakten Dosierbarkeit des Präparates festzustellen. Auf dieses Medikament warten die betroffenen Patienten und Familien seit Jahrzehnten!</p> <p>Der Medizinischer Beirat der AGS Patienten und Elterninitiative e.V.</p> <p>Prof. Dr. med. Felix Riepe, Kinderärzte Kronshagen, Kopperpahler Allee 147, 24119 Kronshagen</p> <p>Prof. Dr. med. Klaus Mohnike, Otto-von-Guericke Universität, Universitätskinderklinik Leipziger Str. 44; 39120 Magdeburg</p> <p>Prof. Dr. med. Olaf Hiort, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck</p> <p>Prim. Priv.-Doz. Dr. Walter Bonfig, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinikum Wels – Grieskirchen, Grieskirchner Strasse 42, A-4600 Wels</p>	<p>Insgesamt kann jedoch für Hydrocortison (Alkindi®) kein Zusatznutzen nach § 35a SGB V abgeleitet werden: Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. Diese Studien waren die Grundlage für die Erteilung der <i>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)</i> durch die europäische Zulassungsbehörde.</p> <p>Die beiden nicht vergleichenden Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V von Hydrocortison (Alkindi®) herangezogen werden. Da das klinische Entwicklungsprogramm von Alkindi® keine vergleichenden Studien umfasste, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, ist auch ein Evidenztransfer für pädiatrische Arzneimittel im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel nach AM-NutzenV § 5 Absatz 5a für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Insgesamt stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi®) für Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Wissenschaftlicher Beirat der AGS Initiative

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung)
vom: 18.06.2015 Bundesministerium für Gesundheit BAnz AT 18.08.2016 B1 18.08.2016

www.bundesanzeiger.de

2. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty.

Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, Otten BJ, Van't Hof MA.
J Clin Endocrinol Metab. 2003 Aug;88(8):3525-30.

3. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia.

Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB.

Arch Dis Child. 1997 Sep;77(3):214-8.

4. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency can achieve their target height: the Leipzig experience.

Hoepffner W, Kaufhold A, Willgerodt H, Keller E.

Horm Res. 2008;70(1):42-50

5. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children.

Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, Blankenstein O.

Eur J Endocrinol. 2017 Aug;177(2):239-242

6. Development and testing in healthy adults of oral hydrocortisone granules with taste masking for the treatment of neonates and infants with adrenal insufficiency.

Whitaker MJ, Spielmann S, Digweed D, Huatan H, Eckland D, Johnson TN, Tucker G, Krude H, Blankenstein O, Ross RJ.

J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1681-8.

-

5.7 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Datum	27.08.2018
Stellungnahme zu	IQWiG-Bericht – Nr. 656 Hydrocortison (Nebenniereninsuffizienz bei Kindern)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist seit langem das besondere Anliegen nationaler und internationaler Gesetzesinitiativen: Viele Arzneimittel, die bei Kindern eingesetzt werden, sind nicht ausreichend an Kindern geprüft. Oft fehlt es an für Kinder geeigneten Darreichungsformen. Ein Recht von Kindern auf eine angemessene Versorgung mit Arzneimitteln und ein Recht von Ärzten auf mehr Sicherheit bei der Verordnung von Arzneimitteln wurde von allen betroffenen Gruppen eingefordert [1].</p> <p>Diese Beschreibung des „Ist-Zustandes“ der Arzneimitteltherapie trifft auch auf die vom IQWiG so genannte „zweckmäßige Vergleichstherapie“ Hydrocortison (nicht Alkindi) bei der Behandlung der Nebenniereninsuffizienz im Kindesalter zu. Dabei handelt es sich um Hydrocortison in Tablettenform der Wirkstärke von 10 mg, welche teilbar zu Hälften von je 5 mg sind. Niedrigere Dosierungen sind damit nicht möglich. Da die Einzeldosierungen bei Neugeborenen, Säuglingen, Klein- und Schulkindern jeweils unter 5 mg liegen (bei einer Tagesdosis von ca. 10 mg/m² Körperoberfläche und einer Aufteilung in 3 Einzeldosen), ist eine dem kindlichen Bedarf angepasste Dosierung mit den verfügbaren zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich. Zudem ist das Schlucken von Tabletten meist erst ab dem Schulalter und später möglich. In der Praxis behilft man sich daher mit der Verordnung von durch die jeweilige Apotheke individuell hergestellten Kapseln mit der verordneten Wirkstärke. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass</p>	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi[®]) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. In der Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen, welche auch vor Studieneinschluss eine Hormonerersatztherapie mit Hydrocortison (nicht Alkindi[®]) erhielten. In der Studie Infacort 003 wurde die entsprechende Dosis von Hydrocortison (nicht Alkindi[®]) einmalig durch die Gabe von Hydrocortison (Alkindi[®]) ersetzt. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Cortisolkonzentration 4 Stunden nach der Gabe von Hydrocortison (Alkindi[®]) sowie als weitere Endpunkte die Cortisolkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten, Pharmakokinetik, Schmackhaftigkeit sowie Nebenwirkungen untersucht. In der anschließenden Studie Infacort 004 wurde die Behandlung von 18 der 24 Kinder mit Hydrocortison (Alkindi[®]) als Dauerbehandlung fortgesetzt. Dabei war die Behandlungsdauer nicht festgelegt und die Kinder konnten diese bis zum Abbruch der Therapie erhalten. In der Studie Infacort 004 wurden Nebenwirkungen, Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Cortisol- und Androgenspiegel untersucht. Die Studie ist derzeit noch laufend, vorliegend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten des Datenschnittes vom März 2017 (im Dossier) sowie vom Juni 2018 (in der schriftlichen Stellungnahme) vorgelegt.</p> <p>Für Hydrocortison (Alkindi[®]) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (<i>European Medicines Agency</i>, EMA) eine <i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i> (PUMA) erteilt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die tatsächliche Wirkstärke dieser individuell hergestellten Kapseln von der verordneten Wirkstoffmenge abweicht und teilweise erschreckenderweise sogar überhaupt keinen Wirkstoff enthalten: „In summary, 21.4% failed the uniformity analysis, and 3.6% did not contain the labelled steroid at all, totalling up to 25% of batches that cannot ensure safe therapy for the patients.“ [2], sowie: „ This study shows that a lack of age-appropriate medicines results in children being at risk of sub-optimal dosing... More than 25% of children are at risk of receiving doses of hydrocortisone that are not within 25% of the prescribed dose which is likely to have a significant clinical impact... Optimizing glucocorticoid therapy during childhood is critical to prevent adrenal crisis, optimize linear growth, body composition, cardiovascular and bone health and ensure normal progression through puberty [3]. In der Literatur sind Fälle von massiver Überdosierung durch falsche Herstellung individueller Kapseln beschrieben [4]. Zudem verfällt bei der Herstellung von Kapseln mit individueller Wirkstoffstärke die Haftung durch den pharmazeutischen Hersteller. Letztendlich handelt es sich bei der Verordnung von individuell hergestellten Kapseln um ein nicht zugelassenes Arzneimittel. Wir fordern eine Arzneimitteltherapie im Kindesalter mit <u>zugelassenen</u> Medikamenten in entsprechend niedriger Dosierung. Hydrocortison besitzt eine nur geringe therapeutische Breite. Unterdosierungen können zu lebensgefährlicher Nebennierenkrise führen, bei Vorhandensein eines virilisierenden Adrenogenitalen Syndromes führt eine Unterdosierung zum Androgenexzess mit den negativen Auswirkungen wie Kleinwuchs durch frühzeitigen Epiphysenfugenschluss, Virilisierungserscheinungen wie</p>	<p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p> <p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hirsutismus und Akne und Zyklusunregelmäßigkeiten. Überdosierungen führen zu Wachstumsstörungen, Osteoporose, Gewichtszunahme und zum metabolischen Syndrom. Daher ist eine exakte Dosierung gerade im Kindesalter essentiell, denn nur im Kindesalter macht sich der negative Effekt auf das Wachstum bemerkbar. Zudem hat eine falsche Dosierung im Kindesalter Auswirkungen auf den Gesundheitszustand im Erwachsenenalter, in dem viele Betroffene an Übergewicht, Adipositas und dem metabolischen Syndrom leiden [5,6].</p> <p>Ein weiterer wichtiger Punkt der Arzneimitteltherapie im Kindesalter liegt im Geschmack der jeweiligen Darreichung, da dieser direkt die Akzeptanz und damit die Therapieadhärenz und den Therapieerfolg beeinflusst. Daher macht neben dem Wirkstoff auch die Darreichungsform das Arzneimittel. Hydrocortison in Tablettenform (Hydrocortison (nicht Alkindi)) zeichnet sich durch einen äußerst bitteren Geschmack aus. Daher wird die Einnahme von Kindern oft verweigert. Eltern behelfen sich in der Regel damit, dass die den Inhalt der Kapseln mit individueller Wirkstärke häufig entweder mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten (z.B. Säften) auf einem Löffel oder in einer Spritze auflösen und den Kindern direkt in den Mund applizieren. Beim Wirkstoff Hydrocortison handelt es sich jedoch um eine äußerst hydrophobe Substanz, die sich schlecht in Wasser löst. Daher bleibt ein großer Rest der Wirksubstanz am Plastik der Spritze haften und kommt somit beim Patienten nicht an. Zum unklaren Wirkstoffgehalt der in Apotheken individuell zusammengemischten Kapseln kommt somit noch ein unklarer Verbleib von Wirkstoff in Spritzen oder an Löffeln. <u>Damit ist eine genaue Arzneimitteltherapie im Kindesalter mit</u></p>	<p>Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Hydrocortison (nicht Alkindi) derzeit nicht möglich!</u> Gerade Kinder sind aber eine besonders schützenswerte Gruppe, da sie unter den negativen Auswirkungen einer falschen Hydrocortisondosierung besonders leiden und im Kindesalter der Grundstock späterer chronischer Erkrankungen wie dem metabolischen Syndrom gelegt wird [5].</p> <p>Hydrocortison (Alkindi) zeichnet sich durch eine dem kindlichen Bedarf angepasste Wirkstoffstärke aus. Es ist verfügbar zu jeweils 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg. Zudem zeichnet sich Hydrocortison (Alkindi) durch eine dem kindlichen Bedarf angepasster Darreichungsform aus, da es sich um ein geschmacksneutrales Granulat handelt [7]. Dadurch unterscheidet es sich fundamental von der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ Hydrocortison (nicht Alkindi). Für Darreichungsformen unter 5 mg besteht in Hydrocortison (Alkindi) die einzige zugelassene Therapieform. Daher sind aus unserer Sicht ethisch und moralisch keine direkten Vergleiche beider Wirkstoffe in RCTs möglich, da Kinder eine besonders schützenswerte Patientengruppe darstellen. In dem Dossier vom IQWiG wurden lediglich die Wirkstoffe Hydrocortison (Alkindi) mit Hydrocortison (nicht Alkindi) verglichen. Bei identischem Wirkstoff konnte folglich kein Unterschied gefunden werden. Dies führte beim IQWiG zu dem falschen Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Da sich jedoch Alkindi vom Hydrocortison der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (nicht Alkindi bzw. 10 mg Tabletten) gerade in den für die Arzneimitteltherapie bei Kindern essentiellen Punkten Wirkstoffstärke, Darreichungsform und Geschmack unterscheidet, ist der vom IQWiG durchgeführte Vergleich</p>	<p>(Rezepturarmittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.</p> <p>Insgesamt kann jedoch für Hydrocortison (Alkindi®) kein Zusatznutzen nach § 35a SGB V abgeleitet werden: Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. Diese Studien waren die Grundlage für die Erteilung der <i>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)</i> durch die europäische Zulassungsbehörde.</p> <p>Die beiden nicht vergleichenden Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V von Hydrocortison (Alkindi®) herangezogen werden. Da das klinische Entwicklungsprogramm von Alkindi® keine vergleichenden Studien umfasste, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, ist auch ein Evidenztransfer für pädiatrische Arzneimittel im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel nach AM-NutzenV § 5 Absatz 5a für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Insgesamt stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi®) für Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unzulässig und irreführend.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie (DGKED) widerspricht hiermit der Stellungnahme des IQWiG und lehnt den durchgeführten Vergleich ab. Nach unserem Ermessen besteht ein eindeutiger Zusatznutzen für Hydrocortison (Alkindi) bei der Behandlung der Nebenniereninsuffizienz im Kindesalter. Der Zusatznutzen ist nicht durch den Wirkstoff Hydrocortison, wie vom IQWiG untersucht, sondern durch die besondere, dem kindlichen Bedarf entsprechende Dosierung, Darreichungsform und Geschmack bedingt. Dieser Unterschied ist offensichtlich und lässt sich nicht durch Vergleichsstudien, wie vom IQWiG gefordert, belegen. Die DGKED spricht sich klar für den Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi) für die Arzneimitteltherapie bei Kindern mit Nebenniereninsuffizienz aus, da überhaupt <u>erst durch die Einführung von Hydrocortison (Alkindi) eine sichere, zugelassene und dem besonderen kindlichen Bedarf angepasste Arzneimitteltherapie im Kindesalter möglich ist.</u> Dies betrifft insbesondere die Gruppe der Kleinkinder und Säuglinge, bei der zum einen durch eingeschränkte Kommunikationsmöglichkeiten eine Stoffwechselentgleisung erschwert und ggf. verspätet bemerkt wird und für die zum anderen keine Präparate in kindgerechter Form und adäquater Wirkstärke verfügbar sind. Wir fordern den G-BA auf, sich klar für eine kindgerechte Arzneimitteltherapie aussprechen und das <u>Recht von Kindern auf eine sichere Arzneimitteltherapie mit entsprechend niedriger Dosierung und kindgerechter Darreichungsform zu stärken.</u></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung zu: Kap. 1.1., Seite 1: „...Nutzenbewertung des Wirkstoffs Hydrocortison“</p> <p>Kommentar: hier liegt grundsätzlich eine falsche Herangehensweise und Fragestellung vor. Der Nutzen liegt nicht im Wirkstoff, sondern in der pädiatrischen Formulierung (geschmacksneutrales Granulat) und der pädiatrischen Dosierung (0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg).</p>	<p>Siehe vorherige Ausführungen zur Stellungnahme auf Seite 112.</p>
	<p>Anmerkung zu: Kap. 1.1, Seite 1: „Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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.</p> <p>Kommentar: Die Beratung erfolgte durch einen Internisten und damit nicht durch einen Pädiater. Die aufgeführten Fragen zu</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis sind dem Internisten aufgrund mangelnder eigener Therapieerfahrungen nicht bekannt. Dem Gutachter fehlen die pädiatrischen Erfahrungen der speziellen Arzneimitteltherapie bei Kindern. Die besonderen Bedürfnisse einer kindgerechten Arzneimitteltherapie (Dosierung, Geschmack) sind dem Internisten fremd. Somit lehnen wir als Kinder- und Jugendärzte mit Erfahrung von Kindern mit endokrinen Störungen das Gutachten ab.</p>	
	<p>Anmerkung: IQWiG bezeichnet Hydrocortison 10 mg Tabletten (nicht Alkindi) als zweckmäßige Vergleichstherapie (s. 2.1, Fragestellung, S. 3, sowie Tabelle 2).</p> <p>Kommentar: Für Einzeldosierungen < 5 mg liegt eine zugelassene Vergleichstherapie nicht vor, da sich die Tabletten maximal halbieren lassen.</p>	<p>Auf Grundlage der zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendliche, den Empfehlungen der Leitlinie der <i>Endocrine Society</i>²⁵ und unter Berücksichtigung des Behandlungsstandards in Deutschland, wurde für alle Altersstufen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Hormonersatztherapie mit Hydrocortison bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst dabei Hydrocortison als Tablette oder als individuelle Rezeptur (Rezepturarzneimittel).</p>

²⁵ Bornstein et al., 2016, Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 364–389, <https://doi.org/10.1210/je.2015-1710>.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung zu: 2.1, S. 2: „Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls den Wirkstoff Hydrocortison festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird deshalb im Folgenden als Hydrocortison (nicht Alkindi) bezeichnet.</p> <p>Kommentar: Der Vergleich der Wirkstoffe ist irreführend. Die Besonderheiten des zu prüfenden Arzneimittels Alkindi liegen in der pädiatrischen Dosierung (0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg) und Darreichungsform als geschmacksneutrales Granulat. Diese Vorteile bleiben bei der Bewertung unberücksichtigt.</p>	
	<p>Anmerkung zu: 2.1, Ergebnisse, S.4: „Zur Vergleichstherapie Hydrocortison (nicht Alkindi) führt der pU eine systematische Recherche durch, stellt jedoch die identifizierte Evidenz nicht dar, da er insgesamt auf die Durchführung eines Vergleichs verzichtet. Die vom pU vorgelegten Daten erlauben keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>Kommentar: Ein Vergleich ist ethisch bei Kindern nicht möglich, da es keine für Dosierungen < 5 mg zugelassene Vergleichsmedikation gibt.</p>	<p>Siehe vorherige Ausführungen zur Stellungnahme auf Seite 112.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung zu: 2.2 Fragestellung, S. 5: „Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls den Wirkstoff Hydrocortison festgelegt. Es sind mehrere Arzneimittel mit diesem Wirkstoff zur Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz, allerdings ohne Alterseinschränkung, zugelassen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird deshalb im Folgenden als Hydrocortison (nicht Alkindi) bezeichnet.</p> <p>Kommentar: Eine Zulassung besteht nur für Hydrocortison Tabletten mit 10 mg, diese lassen sich teilen zu 5 mg. Eine niedrigere Dosierung, wie im Kindesalter notwendig, ist damit nicht möglich. Bei der Sonderanfertigung von Kapseln in der lokalen Apotheke handelt es sich um ein nicht zugelassenes Medikament, denn das zugelassene Hydrocortison (nicht Alkindi) verliert bei der Sonderanfertigung in kleinere Dosierungen seine Zulassung. Ein Vergleich ist daher nicht möglich. Wir fordern die Verfügbarkeit von zugelassenen Medikamenten im Kindesalter in entsprechend niedriger Dosierung.</p>	<p>Siehe vorherige Ausführungen zur Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung zu 2.3, 2.4 und 2.5; „Zusatznutzen nicht belegt“</p> <p>Kommentar: Der Zusatznutzen von Alkindi liegt in der speziellen niedrigen, dem Bedarf für das Kindesalter angepasster Dosierung. Dieser Vorteil ist offensichtlich, jedoch nicht durch Vergleichsstudien nachweisbar. Ethisch sind solche Studien bei Kindern nicht durchführbar (s.o.).</p>	<p>Siehe vorherige Ausführungen zur Stellungnahme auf Seite 112.</p>
	<p>Anmerkung zu: 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien (S. 8-9): „Davon unabhängig ist es möglich im Rahmen eines direkten randomisierten Vergleichs zu prüfen, ob ein patientenrelevanter Unterschied zwischen 2 zugelassenen Hydrocortison-Formulierungen (pädiatrische Formulierung vs. Formulierung für alle Altersstufen) besteht.“</p> <p>Kommentar: Da es für die im Kindesalter relevanten Dosierungen kein zugelassenes Vergleichsprodukt gibt, ist ein Vergleich auch nicht möglich.</p>	<p>Siehe vorherige Ausführungen zur Stellungnahme auf Seite 112.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung zu:</p> <p>2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche</p> <p>2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen</p> <p>2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen</p> <p>Kommentar: Da es für die im Kindesalter relevanten Dosierungen kein zugelassenes Vergleichsprodukt gibt, ist ein Vergleich auch nicht möglich. Der Zusatznutzen von Alkindi liegt in der speziellen niedrigen, dem Bedarf für das Kindesalter angepasster Dosierung. Dieser Vorteil ist offensichtlich, jedoch nicht durch Vergleichsstudien nachweisbar. Ethisch sind solche Studien bei Kindern nicht durchführbar (s.o.).</p>	<p>Siehe vorherige Ausführungen zur Stellungnahme auf Seite 112.</p>
	<p>Anmerkung zu: Anhang A: Externe Sachverständige</p> <p>Kommentar: als externe Sachverständige wurde mit Breidert, Matthias ein Internist beauftragt. Als „Erwachsenenmediziner“ und somit „Nichtpädiater“ sind dem Gutachter die speziellen Bedürfnisse einer pädiatrischen Arzneimitteltherapie fremd und es</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -Diabetologie e.V. (DGKED)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fehlt dem Gutachter an eigener Erfahrung. Die Notwendigkeit von speziellen pädiatrischen niedrigen Dosierungen und Darreichungsformen sind dem Gutachter somit nicht bekannt. Wir als Kinderendokrinologen lehnen einen Internisten als Gutachter für ein spezielles kinderendokrinologisches Medikament ab.	beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
	Anmerkung zu: Anhang A: Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen Kommentar: Als Patientenorganisation wurde das „Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.“ eingebunden. Dabei handelt es sich um keine spezielle pädiatrische Patientenorganisation. Wie im Dossier richtig dargestellt, sind Kinder mit Adrenogenitalem Syndrom die größte Patientengruppe von Kindern mit Nebenniereninsuffizienz. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum deren größte Patientenorganisation „AGS-Eltern- und Patienteninitiative“ in den Begutachtungsprozess nicht eingebunden wurde. Wir schlagen daher die Einbeziehung der AGS-Selbsthilfeorganisation in den Begutachtungsprozess von Alkindi dringend vor.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Literaturverzeichnis

1. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittel_fuer_Kinder/_node.html
2. Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, Blankenstein O. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):239-242
3. Watson C, Webb EA, Kerr S, Davies JH, Stirling H, Batchelor H. How close is the dose? Manipulation of 10 mg hydrocortisone tablets to provide appropriate doses to children. *Int J Pharm*. 2018 Jul 10;545(1-2):57-63.
4. Barillas JE, Eichner D, Van Wagoner R, Speiser PW. Iatrogenic Cushing Syndrome in a Child With Congenital Adrenal Hyperplasia: Erroneous Compounding of Hydrocortisone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):7-11.
5. Han, T.S., Conway, G.S., Willis, D.S., Krone, N., Rees, D.A., Stimson, R.H., Arlt, W., Walker, B.R., Ross R.J., 2014. Relationship Between Final Height and Health Outcomes in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia: United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). *J Clin Endocrin Metab* 99, E1547-E1555.
6. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(2):73-85.
7. Whitaker, M.J., Spielmann, S., Digweed, D., Huatan, H., Eckland, D., Johnson, T.N., Tucker, G., Krude, H., Blankenstein, O., Ross, R.J., 2015. Development and testing in healthy adults of oral hydrocortisone granules with taste masking for the treatment of neonates and infants with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrin Metab* 100, 1681-1688.

5.8 Stellungnahme: Dr. Oliver Blankenstein

Datum	17.08.2018
Stellungnahme zu	hydrocortisone - 2018-05-15-D-359 (Alkindi®)
Stellungnahme von	<i>Dr. Oliver Blankenstein</i> Pädiatrische Endokrinologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Oliver Blankenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die IQWIG-Methode zur Betrachtung und Prüfung des Zusatznutzens ist für den speziellen Fall nicht geeignet. Es darf daher im vorliegenden Fall nicht Grundlage der Entscheidung sein.</p> <p>Das im IQWIG-verwendete Verfahren zur Prüfung des Zusatznutzens ist nur für den Vergleich von in identischer Qualität verfügbaren Medikamenten mit identischer Indikation und Dosierung geeignet. Da mit den zugelassenen 10mg Hydrocortison-Tabletten Dosierungen unter 5 mg nicht abgegeben werden können, diese aber für pädiatrische Patienten unbedingt erforderlich sind, ist die Methodik im vorliegenden Fall ungeeignet.</p> <p>Auch wenn die verfügbaren Hydrocortison 10mg Tabletten für alle Altersklassen zugelassen sind, ist damit eine feinere oder niedrigere Dosierung als 5mg (Bruchrille) nicht zu erreichen. Der wesentliche Zusatznutzen von Alkindi gegenüber Hydrocortison Tabletten ist die Möglichkeit, hier entsprechend dem Bedarf der Pädiatrischen Patientengruppe abgestimmte Dosierungen zu ermöglichen.</p> <p>Die Dosierung von Hydrocortison bei Nebenniereninsuffizienz ist im Kindesalter besonders schwierig, weil sowohl die Über- als auch die Unterdosierung schwerwiegende, bleibende und zum Teil lebensbedrohliche Folgen haben kann.</p> <p><u>Bei Überdosierung:</u> Wachstumstopp, Bluthochdruck, Übergewicht, Immunschwäche, Schwächung der Knochenmatrix.</p> <p><u>Bei Unterdosierung:</u> Salzverlust, lebensbedrohliche Addison-Krise, Fehlende Erholung bei Infekten, Gedeihstörung, vorzeitiger Pubertät mit reduzierter Endlänge.</p> <p>Daher ist es im Kindesalter besonders wichtig, durch feine und exakte</p>	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. In der Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen, welche auch vor Studieneinschluss eine Hormonerersatztherapie mit Hydrocortison (nicht Alkindi®) erhielten. In der Studie Infacort 003 wurde die entsprechende Dosis von Hydrocortison (nicht Alkindi®) einmalig durch die Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) ersetzt. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Cortisolkonzentration 4 Stunden nach der Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) sowie als weitere Endpunkte die Cortisolkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten, Pharmakokinetik, Schmachhaftigkeit sowie Nebenwirkungen untersucht. In der sich anschließenden Studie Infacort 004 wurde die Behandlung von 18 der 24 Kinder mit Hydrocortison (Alkindi®) als Dauerbehandlung fortgesetzt. Dabei war die Behandlungsdauer nicht festgelegt und die Kinder konnten diese bis zum Abbruch der Therapie erhalten. In der Studie Infacort 004 wurden Nebenwirkungen, Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Cortisol- und Androgenspiegel untersucht. Die Studie ist derzeit noch laufend, vorliegend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten des Datenschnittes vom März 2017 (im Dossier) sowie vom Juni 2018 (in der schriftlichen Stellungnahme) vorgelegt.</p> <p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (<i>European Medicines Agency</i>, EMA) eine <i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i> (PUMA) erteilt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Oliver Blankenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>Dosisabstufung den schmalen Zielbereich des physiologischen Bedarfs zwischen Über- und Unterdosierung zu treffen und sicherzustellen.</p> <p>Kinder mit Nebenniereninsuffizienz benötigen, je nach zugrundeliegender Diagnose, 10–15 mg Hydrocortison-Wirkstoff pro Quadratmeter Körperoberfläche (KOF) am Tag verteilt auf drei Dosen (z.B. 50% - 30% - 20% der Tagesdosis).</p> <p>Damit sind für pädiatrische Patienten mit Nebenniereninsuffizienz folgende (mittlere) Dosierungen abzudecken:</p> <table border="1" data-bbox="150 667 1081 978"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>KOF (qm)</th> <th>Tagesdosis (mg)</th> <th>Einzeldosis (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neugeborenes</td> <td>0,25</td> <td>2,5 – 3,75</td> <td>0,5 – 2,0</td> </tr> <tr> <td>1 Jahr</td> <td>0,4</td> <td>4 – 6 mg</td> <td>0,5 – 3,0</td> </tr> <tr> <td>3 Jahre</td> <td>0,5</td> <td>5 – 7,5</td> <td>1 – 3,5</td> </tr> <tr> <td>9 Jahre</td> <td>1,0</td> <td>10 - 15</td> <td>2,0 – 7,5</td> </tr> <tr> <td>12 Jahre</td> <td>1,3</td> <td>13 – 19,5</td> <td>2,5 – 10</td> </tr> </tbody> </table> <p>Daraus ist erkennbar, dass mit den zugelassenen 10mg Hydrocortison-Tabletten bis in das Jugendalter die notwendige Dosisabstufung und -exaktheit nicht gewährleistet werden kann.</p> <p>Die zugelassenen 10mg Hydrocortison-Tabletten haben daher für die Behandlung von pädiatrischen Patienten (fast) keinen praktischen Nutzen, da die grobe Abstufung zu einer dauerhaften Überdosierung führen würde.</p> <p>Für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ergibt sich daher aus der Möglichkeit einer fein abgestuften exakten Dosierung von Hydrocortison bei Alkindi ein eindeutiger und erheblicher Zusatznutzen.</p>	Alter	KOF (qm)	Tagesdosis (mg)	Einzeldosis (mg)	Neugeborenes	0,25	2,5 – 3,75	0,5 – 2,0	1 Jahr	0,4	4 – 6 mg	0,5 – 3,0	3 Jahre	0,5	5 – 7,5	1 – 3,5	9 Jahre	1,0	10 - 15	2,0 – 7,5	12 Jahre	1,3	13 – 19,5	2,5 – 10	<p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p> <p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit</p>
Alter	KOF (qm)	Tagesdosis (mg)	Einzeldosis (mg)																						
Neugeborenes	0,25	2,5 – 3,75	0,5 – 2,0																						
1 Jahr	0,4	4 – 6 mg	0,5 – 3,0																						
3 Jahre	0,5	5 – 7,5	1 – 3,5																						
9 Jahre	1,0	10 - 15	2,0 – 7,5																						
12 Jahre	1,3	13 – 19,5	2,5 – 10																						

Stellungnehmer: Dr. Oliver Blankenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieser ist jedoch eher durch den Vergleich der tatsächlich verabreichten Dosis mit Hilfe pharmazeutischer Methodik als durch Studien an Patienten (die ethisch so an Kindern nicht durchgeführt werden dürfen) zu belegen. Diese Vergleiche, soweit sie vorliegen, wurden bei der Bewertung des IQWiG nicht berücksichtigt.</p> <p>In einer Vergleichs-Studie zur Herstellungsqualität von individuell hergestellten Hydrocortison-Kapseln (61 von Patienten zur Verfügung gestellte Batches) zeigte sich, dass etwa jede 5. Kapsel die pharmazeutischen Anforderungen an Gleichförmigkeit von Masse und Vergleich nicht erfüllt [1]. Auch wenn die pharmazeutischen Anforderungen nur die Gleichförmigkeit der Dosierung regeln, konnten weitere Analysen zeigen, dass der tatsächliche Wirkstoffgehalt an Hydrocortison bei >90% der Batches unterhalb des verordneten Gehalts lag, bei 28% der Batches war mehr als 20% zu wenig Hydrocortison enthalten[2]. Die Verwendung von individuell in Apotheken hergestellten Hydrocortison-Kapseln führt damit einem nicht zu vernachlässigendem Risiko der Unterdosierung.</p> <p>In einer weiteren Studie zur Exaktheit pädiatrisch verwendeter Dosierungen wurden entsprechende Dosierungen von mit der Patientenversorgung betrauten Personen aus 10 mg Tabletten zubereitet. Bei der Verwendung von Bruchteilen der Tabletten war die zubereitete Dosis in 17% und bei der Auflösung in Wasser in 57% der Ansätze um mehr als 20% abweichend von der beabsichtigten Dosis[3].</p> <p>Die beiden zitierten Untersuchungen zeigen, dass die Zubereitung einer pädiatrischen Dosis basierend auf (nicht zugelassener) Zubereitung in der Apotheke oder zu Hause nicht die für die Therapie erforderliche Sicherheit und Exaktheit aufweist.</p> <p>Aus pädiatrischer Sicht ergibt sich daher alleine aus der</p>	<p>Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen</p>

Stellungnehmer: Dr. Oliver Blankenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Möglichkeit einer exakten Dosierung ein erheblicher Zusatznutzen für das Präparat Alkindi gegenüber zugelassenen 10mg Hydrocortison-Tabletten oder in der Apotheke hergestellten Kapseln.	<p>(Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.</p> <p>Insgesamt kann jedoch für Hydrocortison (Alkindi®) kein Zusatznutzen nach § 35a SGB V abgeleitet werden: Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. Diese Studien waren die Grundlage für die Erteilung der <i>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)</i> durch die europäische Zulassungsbehörde.</p> <p>Die beiden nicht vergleichenden Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V von Hydrocortison (Alkindi®) herangezogen werden. Da das klinische Entwicklungsprogramm von Alkindi® keine vergleichenden Studien umfasste, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, ist auch ein Evidenztransfer für pädiatrische Arzneimittel im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel nach AM-NutzenV § 5 Absatz 5a für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Insgesamt stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi®) für Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Dr. Oliver Blankenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein weiterer Zusatznutzen ergibt sich aus pädiatrischer Sicht daraus, dass das Präparat Alkindi über ein „taste-masking“ verfügt und damit der für Kinder unangenehm bittere Geschmack der zugelassenen Hydrocortison-Tabletten oder in der Apotheke hergestellter Kapseln die Einnahme nicht zusätzlich behindert.</p> <p>Hierzu wurden im Rahmen der Phase 3 Studie von Alkindi pädiatrisch adaptierte Geschmacksfragbögen verwendet (nur 6 Patienten teilgenommen), keines der befragten Kinder hat dabei einen schlechten Geschmack von Alkindi angegeben[4].</p>	<p>Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte festgestellt. Jedoch liegen wie bereits ausgeführt keine vergleichenden Daten für Hydrocortison (Alkindi®) vor.</p>
<p>Zu 1.1. Der zur Bewertung einbezogene externe Sachverständige ist Internist und verfügt damit für die Fragestellung nicht über die notwendige Einsicht und Erfahrungen in der Behandlung von Kindern mit Nebenniereninsuffizienz und speziellen pädiatrischen Dosierungs- und Verabreichungsthemen. Die hinzugezogene externe Expertise ist damit für die Fragestellung ungeeignet.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>Zu 2.2. Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie „Hydrocortison (nicht Alkindi)“ ist falsch festgelegt, da (aus bereits erläuterten Gründen) für die notwendigen niedrigen und feinen Dosierungen kein geeignetes Vergleichspräparat für pädiatrische Patienten existiert und alle aktuell genutzten nicht-zugelassenen Provisorien das Risiko einer Fehl-Dosierung aufweisen.</p>	<p>Auf Grundlage der zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendliche, den Empfehlungen der Leitlinie der <i>Endocrine Society</i>²⁶ und unter Berücksichtigung des Behandlungsstandards in Deutschland, wurde für alle Altersstufen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Hormonersatztherapie mit Hydrocortison bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst dabei Hydrocortison als Tablette oder als</p>

²⁶ Bornstein et al., 2016, Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 364–389, <https://doi.org/10.1210/je.2015-1710>.

Stellungnehmer: Dr. Oliver Blankenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Damit erübrigt sich im Prinzip das Bewertungsdossier.	individuelle Rezeptur (Rezepturarzneimittel).
<p>Zu 2.3. Die zum Ende des Abschnitt 2.3 getätigte Aussage: „...<i>Um aber zu zeigen, dass sich aufgrund der pädiatrischen Formulierung ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie ergibt, wären vergleichende Daten notwendig, ...</i>“ ist sachlich und inhaltlich nicht korrekt.</p> <p>Die Durchführung der geforderten Vergleichsuntersuchungen verbietet sich vielmehr aus ethischen und medizinischen Gründen, da die beschriebenen Möglichkeiten Hydrocortison (nicht Alkindi) zu verwenden entweder für niedrige pädiatrische Dosierungen nicht zugelassen sind (weil Manipulation am Arzneimittel notwendig ist) oder die zum Vergleich heran zu ziehenden individuell angefertigten Kapseln für eine derartige Studie nicht in die nötige Qualität als Prüf-arzneimittel aufweisen[1].</p> <p>Individuell für Patienten hergestellte Zubereitungen auf der Basis von Hydrocortison-Wirkstoff sind in diesem Zusammenhang nicht als zugelassene Arzneimittel zu betrachten (individuell für einzelne Patienten hergestellt), außerdem entstehen mit jedem individuellen Herstellungsprozess/Charge neue und unterschiedliche Fehler in der Dosierung, verbietet sich eine entsprechende Vergleichs-Untersuchung aus ethischen und inhaltlichen Gründen. Das war auch Grundlage der EMA im Zulassungsverfahren (paediatric investigation plan (PIP)) auf derartige Vergleichsuntersuchungen zu verzichten.</p>	Siehe vorherige Ausführungen zur Stellungnahme auf Seite 127.
<p>Zu 2.7.1 Die (Ende S. 8 und Anfang S. 9) getroffene Aussage: „...<i>Davon unabhängig ist es möglich im Rahmen eines direkten randomisierten</i></p>	

Stellungnehmer: Dr. Oliver Blankenstein

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Vergleichs zu prüfen, ob ein patientenrelevanter Unterschied zwischen 2 zugelassenen Hydrocortison-Formulierungen (pädiatrische Formulierung vs. Formulierung für alle Altersstufen) besteht....“</i> ist falsch. Aus ethischer und kinderärztlicher Sicht ist die geforderte Vergleichs-studie nicht solide durchführbar, schon gar nicht randomisiert. Hier fehlt es bei der Bewertung an pädiatrischer Expertise (Argumente weiter vorne).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die Prüfung durch das IQWiG konnte auf Grund falscher Fragestellung und methodischer Schwächen kein positives Ergebnis (Nachweis des Zusatznutzens) erbringen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ein klarer Zusatznutzen wird in der Möglichkeit der sicheren und adäquaten Dosierung für pädiatrische Patienten sowie im neutralen Geschmack des Präparates Alkindi gesehen.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Neumann, U., et al., *Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children*. European Journal of Endocrinology, 2017. **177**(2): p. 239-242.
2. Neumann, U., et al., *Suppl Inform. to: Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children*. 2017.
3. Watson, C., et al., *How close is the dose? Manipulation of 10 mg hydrocortisone tablets to provide appropriate doses to children*. International Journal of Pharmaceutics, 2018. **545**(1): p. 57-63.
4. Neumann, U., et al., *Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **88**(1): p. 21-29.

5.9 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2018
Stellungnahme zu	Hydrocortison (Alkindi®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.08.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Hydrocortison (Alkindi ®) von Diurnal Ltd. veröffentlicht.</p> <p>Hydrocortison ist zur Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) zugelassen. Das Arzneimittel wurde im Rahmen der „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) zugelassen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Hydrocortison (nicht Alkindi®) festgelegt.</p> <p>Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen als nicht belegt. Begründet wird dies mit den vorgelegten Daten, die das IQWiG insgesamt als ungeeignet ansieht. Insgesamt würden so die vorgelegten Daten keine Abwägung des Nutzens und des Schadens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben und ein Zusatznutzen sei nicht bewertbar. Der Hersteller hatte im Nutzendossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet und begründet dies mit der erstmaligen Verfügbarkeit einer pädiatrischen Formulierung von Hydrocortison, die eine sichere Dosierung für Kinder und Jugendliche erlaubt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesetzliche Vorgaben zur Berücksichtigung von Besonderheiten bei der Studiendurchführung bei Kinderarzneimitteln werden in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht beachtet</p> <p>Die Zulassung für Hydrocortison wurde im Rahmen einer PUMA-Zulassung gemäß den EU-Vorgaben erteilt. Die Besonderheiten für diese pädiatrische und schwer betroffene Population, die die Durchführung weiterer randomisiert-kontrollierter klinischer Studien (u.a. unter Einhaltung der Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA) an Kindern aus ethischen Erwägungen nicht erlauben, finden in der Bewertung des IQWiG keinerlei Beachtung. Stattdessen beharrt das IQWiG formal auf fehlenden direkt vergleichenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG steht nach Auffassung des vfa im eklatanten Widerspruch zur Vorgabe des Gesetzgebers, die im AMVSG verankert wurde. Durch die gesetzliche Neuregelung sollten die besonderen Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien bei Kindern (und damit explizit bei Kinderarzneimitteln mit einer PUMA-Zulassung) in der Nutzenbewertung besser berücksichtigt werden. Diese Vorgabe wird in der IQWiG-Bewertung ignoriert, eine Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln findet in der Bewertung des IQWiG nicht statt.</p> <p>Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur</p>	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. In der Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen, welche auch vor Studieneinschluss eine Hormonersatztherapie mit Hydrocortison (nicht Alkindi®) erhielten. In der Studie Infacort 003 wurde die entsprechende Dosis von Hydrocortison (nicht Alkindi®) einmalig durch die Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) ersetzt. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Cortisolkonzentration 4 Stunden nach der Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) sowie als weitere Endpunkte die Cortisolkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten, Pharmakokinetik, Schmachhaftigkeit sowie Nebenwirkungen untersucht. In der anschließenden Studie Infacort 004 wurde die Behandlung von 18 der 24 Kinder mit Hydrocortison (Alkindi®) als Dauerbehandlung fortgesetzt. Dabei war die Behandlungsdauer nicht festgelegt und die Kinder konnten diese bis zum Abbruch der Therapie erhalten. In der Studie Infacort 004 wurden Nebenwirkungen, Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Cortisol- und Androgenspiegel untersucht. Die Studie ist derzeit noch laufend, vorliegend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten des Datenschnittes vom März 2017 (im Dossier) sowie vom Juni 2018 (in der schriftlichen Stellungnahme) vorgelegt.</p> <p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) eine <i>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)</i> erteilt.</p> <p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	<p>Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatriausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p> <p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.</p> <p>Insgesamt kann jedoch für Hydrocortison (Alkindi®) kein Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach § 35a SGB V abgeleitet werden: Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. Diese Studien waren die Grundlage für die Erteilung der <i>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)</i> durch die europäische Zulassungsbehörde.</p> <p>Die beiden nicht vergleichenden Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V von Hydrocortison (Alkindi®) herangezogen werden. Da das klinische Entwicklungsprogramm von Alkindi® keine vergleichenden Studien umfasste, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, ist auch ein Evidenztransfer für pädiatrische Arzneimittel im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel nach AM-NutzenV § 5 Absatz 5a für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Insgesamt stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi®) für Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz nicht belegt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.10 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	03. September 2018
Stellungnahme zu	Hydrocortison / Alkindi®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusatznutzen eines erstmalig zur Verfügung stehenden Arzneimittels mit spezieller Darreichungsform für Kinder ab Geburt anerkennen</u></p> <p>Der G-BA hat für die Bewertung Zusatznutzens von Alkindi® mit dem Wirkstoff Hydrocortison als zVT ebenfalls Hydrocortison bestimmt.</p> <p>Es mag dahingestellt bleiben, ob der Vergleich von identischen Wirkstoffen dazu geeignet sein kann einen (patientenrelevanten) Unterschied zugunsten des einen oder anderen Präparates nachzuweisen. Dass das AMNOG mit seinem Fokus auf RCTs an dieser Stelle an seine Grenze stößt, ist allerdings offensichtlich.</p> <p>Es kann aber festgehalten werden, dass die Forderung von Evidenz im Rahmen einer vergleichenden klinischen Studie (Alkindi gegen Hydrocortison) nicht mit den arzneimittelrechtlichen Vorgaben in Übereinstimmung zu bringen sein dürfte, nach denen Kinder vor unnötigen Studien zu schützen sind und wenn möglich vorhandene Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden soll.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist insbesondere § 41 Abs. 2 Ziffer 2 Buchstabe b Arzneimittelgesetz (AMG) zu berücksichtigen: <i>„Die Forschung [an Minderjährigen] muss für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder</i></p>	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. In der Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen, welche auch vor Studieneinschluss eine Hormonersatztherapie mit Hydrocortison (nicht Alkindi®) erhielten. In der Studie Infacort 003 wurde die entsprechende Dosis von Hydrocortison (nicht Alkindi®) einmalig durch die Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) ersetzt. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Cortisolkonzentration 4 Stunden nach der Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) sowie als weitere Endpunkte die Cortisolkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten, Pharmakokinetik, Schmachhaftigkeit sowie Nebenwirkungen untersucht. In der sich anschließenden Studie Infacort 004 wurde die Behandlung von 18 der 24 Kinder mit Hydrocortison (Alkindi®) als Dauerbehandlung fortgesetzt. Dabei war die Behandlungsdauer nicht festgelegt und die Kinder konnten diese bis zum Abbruch der Therapie erhalten. In der Studie Infacort 004 wurden Nebenwirkungen, Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Cortisol- und Androgenspiegel untersucht. Die Studie ist derzeit noch laufend, vorliegend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten des Datenschnittes vom März 2017 (im Dossier) sowie vom Juni 2018 (in der schriftlichen Stellungnahme) vorgelegt.</p> <p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) eine</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>mittels Forschungsmethoden gewonnen wurden, <u>unbedingt erforderlich</u> sein.“</i>(Unterstreichung eigene Hervorhebung)</p> <p>Da die EMA für Alkindi® bereits eine spezielle pädiatrische Zulassung (PUMA) erteilt hat und das Arzneimittel damit für Kinder in der Versorgung zur Verfügung steht, kann nicht unbedingt erwartet werden, dass die geforderte vergleichende Untersuchung von Hydrocortison vs. Hydrocortison in zukünftigen klinischen Studien erfolgen kann und wird.</p> <p>Eine Auseinandersetzung mit der Frage, ob eine klinische Studie in dem geforderten Design vor dem Hintergrund der rechtlichen Schranken überhaupt ethisch zulässig und durchführbar wäre, ist der Bewertung des IQWiG nicht zu entnehmen. Sie bleibt damit Aufgabe des G-BA.</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass mit dem Arzneimittel erstmalig eine zugelassene, speziell entwickelte pädiatrischen Formulierung zur Verfügung steht, die es ermöglicht, andere nicht-zweckmäßige und nicht-kindgerechte orale Hydrocortison-Formulierungen zu ersetzen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) konzentriert sich in seinem Dossier auf die Beanspruchung eines Zusatznutzens für pädiatrische Patienten ab Geburt bis 8 Jahre. Der pU führt in seinem Dossier aus, dass hier ein zwingender Bedarf für pädiatrische Fertigarzneimittel besteht. Dies gelte besonders für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder, die geringe Tagesdosen Hydrocortison benötigen, die zudem in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden sollten.</p>	<p>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) erteilt.</p> <p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p> <p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für ältere Patienten in der Zulassungspopulation (≥ 8 - < 18 Jahre) wird seitens des pU kein Zusatznutzen beansprucht, da diese bereits sicher mit verfügbaren Fertigarzneimitteln (Tablette mit der Wirkstärke 10 mg) behandelt werden könne.</p> <p>Der pU führt ebenfalls aus, dass das für Kinder geeignete Dosierungsregime (geringere Einzelgaben in bis zu 4 Einzeldosen) mit den zur Verfügung stehenden Fertigarzneimitteln, die keine spezielle Zulassung und Darreichungsform für Kinder haben, nicht ausreichend abbildbar ist. Die Anpassung der empfohlenen Tagesdosis bei Behandlung von pädiatrischen Patienten im Wachstumsprozess verursache erhebliche Unsicherheiten bezüglich der zu verabreichenden Dosierung. Die zusätzliche Aufteilung der erforderlichen Tagesdosis auf bis zu vier Einzeldosen bedeute ein erhebliches Risiko von Unter- oder Überdosierungen.</p> <p>Bis dato mussten aufgrund fehlender pädiatrischer Fertigarzneimittel oftmals Hydrocortison-Rezepturen in Apotheken und/oder die Verabreichung von zerkleinerten Hydrocortison-Tabletten erfolgen. Bspw. aufgrund einer uneinheitlichen Verteilung des Wirkstoffs können auf diesem Weg Über- und Unterdosierungen nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Dies ist der Grund, warum die Entwicklung von speziellen auf Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit geprüften Kinderarzneimitteln mit kindgerechten Darreichungsformen durch</p>	<p>es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die EU-Kinderarzneimittelverordnung im öffentlichen Interesse liegt und besonders gefördert wird²⁷.</p> <p>Die vorgenannten Argumente sind aus Sicht des Verbandes ausreichend, um im konkreten Fall auch ohne eine direkt vergleichende klinische Studie einen patientenrelevanten Zusatznutzen einer speziell für Kinder zugelassenen mit einer für diese Bevölkerungsgruppe optimierten Darreichungsform anzuerkennen.</p> <p>Eine ausschließliche Forderung nach endpunktbezogenen Studien zum Nachweis therapeutischer Verbesserungen steht nach Auffassung des Verbandes nicht im Einklang mit § 5 Absatz 2 Satz 2 der AM-NutzenV. Hier heißt es wörtlich: <i>„Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“</i></p> <p>Ergeben sich Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT aus Unterschieden in den Fachinformationen der Arzneimittel (bzw. den behördlich im Rahmen der Zulassung genehmigten Texte insgesamt), so ist aus diesen Aussagen auch ohne Vorliegen endpunktbezogener Studien ein Zusatznutzen ableitbar.</p>	<p>Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.</p> <p>Insgesamt kann jedoch für Hydrocortison (Alkindi®) kein Zusatznutzen nach § 35a SGB V abgeleitet werden: Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. Diese Studien waren die Grundlage für die Erteilung der <i>Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)</i> durch die europäische Zulassungsbehörde.</p> <p>Die beiden nicht vergleichenden Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V von Hydrocortison (Alkindi®) herangezogen werden. Da das klinische Entwicklungsprogramm von Alkindi® keine vergleichenden Studien umfasste, wie z. B. die</p>

²⁷ Pressemitteilung der EMA vom http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/12/news_detail_002872.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (zuletzt abgerufen am 03.09.2018)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Assessment Report²⁸ der EMA ist in dieser Sicht sehr deutlich. Dort heißt es im Abschnitt „Available therapies and unmet medical need“ auf Seite 51:</p> <p><i>„The usual treatment for AI is glucocorticoid replacement using hydrocortisone, which has been a routine part of medical care in both adults and children with AI for more than 50 years. The aim of treatment is to replace cortisol and, in CAH, prevent ACTH-driven androgen excess [Dauber 2010].</i></p> <p><i>This is challenging, since therapy aimed at normalising ACTH and reducing androgen levels can result in excess glucocorticoid exposure with associated complications including short stature, obesity, hypertension and an adverse metabolic profile. Striking the balance between too much and too little glucocorticoid treatment is especially difficult as currently available glucocorticoid formulations cannot replicate the circadian rhythm of cortisol secretion and are not formulated for the paediatric population. Thus adult hydrocortisone tablets have to be ground to a powder by a pharmacist and the estimated dose encapsulated and provided to the parents, who must then try to administer the bitter-tasting crushed tablet as best as they can. This leads to imprecise dosing and the associated risks of under- or over-dosing.”</i></p> <p>Und weiter heißt es an verschiedenen Stellen und unter anderem auf Seite 53: <i>„In addition, the development of this new formulation</i></p>	<p>Untersuchung von Alkindi[®] gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, ist auch ein Evidenztransfer für pädiatrische Arzneimittel im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel nach AM-NutzenV § 5 Absatz 5a für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi[®]) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p> <p>Insgesamt stellt der G-BA aus diesem Grund fest, dass ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi[®]) für Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz nicht belegt ist.</p>

²⁸ Assessment Report Alkindi, EMA/4145/2018

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>with the same type of granules for all capsule strengths responds to an unmet medical need in paediatric patients and each dose should be individually titrated based on the actively monitored individual clinical response.”</i></p> <p>Aus Sicht des BPI steht es mit den gesetzlichen Vorgaben nicht in Einklang, dass das IQWiG die vorgebrachten, medizinisch nachvollziehbaren Vorteile von Alkindi, die sich u. a. auch aus der Fachinformation und der die sie begleitenden Zulassungsdokumente ergeben, nicht inhaltlich prüft und mit Verweis auf fehlende endpunktbezogene Studien den beanspruchten Zusatznutzen ablehnt, obwohl mit Alkindi erstmals überhaupt ein zugelassenes Fertigarzneimittel in einer kindgerechten Formulierung verfügbar gemacht worden ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

¹ Pressemitteilung der EMA vom 15.12.2107,
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/12/news_detail_002872.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (zuletzt abgerufen am 03.09.2018)

¹ Assessment Report Alkindi, EMA/4145/2018

5.11 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Datum	04.09.2018
Stellungnahme zu	Hydrocortison (IQWiG-Bericht Nr. 656)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (Präsidentin: Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann; Vorsitzender der DGKJ-Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindes- und Jugendalter: Prof. Dr. F. Zepp)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit vielen Jahren setzt sich die DGKJ für eine bessere Arzneimittelversorgung von Kindern und Jugendlichen ein. Wir vertreten die Position, dass Kinder ein Recht auf sichere (geprüfte) Arzneimittel haben. Doch haben alle unsere Bemühungen nicht zu dem erhofften Durchbruch bei der Arzneimitteltherapie bei Kindern geführt: Arzneimittelhersteller haben bisher nicht, speziell für Kinder geprüfte Arzneimittel respektive dem Kindesalter angepassten Formulierungen in nennenswerter Anzahl auf den Markt gebracht.</p> <p>Wir haben es daher ausgesprochen begrüßt, als vor einiger Zeit eine spezielle Hydrocortisonformulierung für das Kindesalter mit niedrigen Dosierungen zugelassen wurde (Alkindi, Firma Diurnal).</p> <p>Alkindi ist als geschmacksneutrales Granulat in den Wirkstärken 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg auf dem Markt und gewährleistet eine bedarfsgerechte Arzneimitteltherapie bei Kindern mit Nebenniereninsuffizienz oder AGS.</p> <p>Bei der Bewertung dieses Arzneimittels „Hydrocortison (Alkindi)“ hat das IQWiG bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich den Wirkstoff verglichen, nicht aber die in der Kinder- und Jugendmedizin zwingend notwendige vorliegende pädiatrische Dosierung. Diese Herangehensweise wird den Erfordernissen in der pädiatrischen Arzneimitteltherapie in</p>	<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) legt der pharmazeutische Unternehmer die zwei einarmigen, monozentrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. In der Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen, welche auch vor Studieneinschluss eine Hormonersatztherapie mit Hydrocortison (nicht Alkindi®) erhielten. In der Studie Infacort 003 wurde die entsprechende Dosis von Hydrocortison (nicht Alkindi®) einmalig durch die Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) ersetzt. Als primärer Endpunkt wurde die maximale Cortisolkonzentration 4 Stunden nach der Gabe von Hydrocortison (Alkindi®) sowie als weitere Endpunkte die Cortisolkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten, Pharmakokinetik, Schmackhaftigkeit sowie Nebenwirkungen untersucht. In der sich anschließenden Studie Infacort 004 wurde die Behandlung von 18 der 24 Kinder mit Hydrocortison (Alkindi®) als Dauerbehandlung fortgesetzt. Dabei war die Behandlungsdauer nicht festgelegt und die Kinder konnten diese bis zum Abbruch der Therapie erhalten. In der Studie Infacort 004 wurden Nebenwirkungen, Wachstums-geschwindigkeit sowie die Cortisol- und Androgenspiegel untersucht. Die Studie ist derzeit noch laufend, vorliegend wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Daten des Datenschnittes vom März 2017 (im Dossier) sowie</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (Präsidentin: Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann; Vorsitzender der DGKJ-Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindes- und Jugendalter: Prof. Dr. F. Zepp)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keinster Weise gerecht.</p> <p>Für Kinder geprüfte und zugelassene Arzneimittel müssen bei der Nutzenbewertung zwingend mit Arzneimitteln/Wirkstoffen verglichen werden, die in pädiatrischen Dosierungen vorliegen.</p> <p>Sollte dem hier bewerteten Arzneimittel der Zusatznutzen abgesprochen werden, fürchten wir eine negative Signalwirkung für alle Arzneimittelhersteller: Die Investition in die Entwicklung spezieller pädiatrischer Dosierungen würde sich nicht lohnen und folglich gänzlich zum Erliegen kommen. – Dies kann auch der Gemeinsame Bundesausschuss nicht intendieren.</p> <p>Die DGKJ schließt sich außer dieser allgemeinen Anmerkung der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED) an und unterstützt diese nachdrücklich.</p>	<p>vom Juni 2018 (in der schriftlichen Stellungnahme) vorgelegt.</p> <p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) erteilt.</p> <p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (Präsidentin: Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann; Vorsitzender der DGKJ-Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindes- und Jugendalter: Prof. Dr. F. Zepp)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p>

Stellungnehmer:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (Präsidentin: Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann; Vorsitzender der DGKJ-Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindes- und Jugendalter: Prof. Dr. F. Zepp)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.12 Stellungnahme: Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)

Datum	05.09.2018
Stellungnahme zu	Hydrocortison / Alkindi
Stellungnahme von	Initiative Arzneimittel für Kinder e.V. (IKAM)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWIG vergleicht in seiner Nutzenbewertung vom 15.8.2018 zu Alkindi (Hydrocortison bei Nebenniereninsuffizienz bei Kindern) das vom pharmazeutischen Unternehmer hergestellte und zugelassene Produkt gegen ein auf ärztliche Verordnung in einer Apotheke nach §7 ApBetrO hergestelltes Rezepturarzneimittel mit demselben Wirkstoff in einer ähnlichen, aber nicht identischen Darreichungsform (Alkindi: Granulat; Rezepturarzneimittel: Pulver). Die Arzneiform ist in beiden Fällen eine Hartsteckkapsel, die zum Öffnen und Ausfüllen des Inhalts vor der Anwendung bei Kindern bestimmt ist.</p> <p>Das Arzneimittelgesetz strebt an, eine generelle Versorgung der gesamten Bevölkerung mit Arzneimitteln sicher zu stellen. Auch eine PUMA Zulassung unterliegt diesem Konzept, auch wenn sie gezielt für einen bestimmten Teil der Bevölkerungsgruppe, die Kinder, entwickelt wurde. Ein Ansatz, dieses Konzept durch eine Individualversorgung auf Anforderung abzudecken, hier die Herstellung eines Rezepturarzneimittels in der Apotheke, kann und darf nicht als generalisierte Alternativtherapie in Betracht gezogen werden und erst recht nicht als Vergleich für ein Versorgungskonzept in einer Kosten-Nutzen Bewertung stehen. Dies widerspricht nicht nur dem Ansatz der EU-Verordnung für Kinderarzneimittel, die Anzahl wirksamer und zugleich unbedenklicher Arzneimittel für Kinder zu steigern. Es würde auch die generelle Idee der Arzneimittelzulassung unterwandern, Arzneimittel auf dem Markt durch zuständige Behörden präventiv beurteilen und kontrollieren zu können, was Qualität, Wirksamkeit</p>	

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Unbedenklichkeit betrifft.</p> <p>Die für die Herstellung in der Apotheke verwendete Rezeptur nach DAC/NRF unterliegt keiner behördlichen Kontrolle, sondern ist als Vorschriftensammlung (Kompendium) zu verstehen. Durch die Verwendung kompendialer Vorschriften können grobe Fehler in den vom Arzt verschriebenen Rezepturen und in der Herstellung minimiert werden. Die Dokumente sollten den aktuellen Stand des Wissens darstellen, aber die Einhaltung der Vorschriften ist anders als bei einem Arzneibuch nicht als rechtsverbindlich anzusehen.</p> <p>Beim European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM) arbeitet gerade die PaedF-Arbeitsgruppe an Arzneibuchrezepturen für Kinderarzneimittel [Scheepers et al. 2017]. Bisher gibt es noch keine publizierten Monographien des geplanten „European Paediatric Formulary“. In den Grundsätzen wurde klar definiert, dass die aktuellen PUMA-Zulassungen kontinuierlich beobachtet werden und entsprechende Rezepturarzneimittel-Monographien bei Verfügbarkeit eines PUMA-Produktes in den Mitgliedländern zurückgezogen werden.</p> <p><u>Generell darf eine Herstellung nach Rezeptur nicht die Regel werden, so wie es das IQWiG sie zur „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ erhebt, sondern muss eine Ausnahme bleiben, wenn das System des Arzneimittelgesetzes Bestand haben will.</u></p>	

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Folgende Punkte sprechen darüber hinaus gegen die vom IQWiG angeführten Vergleiche.</p> <p><u>Qualitätssicherung Apotheke zu pharmazeutischem Unternehmer im Vergleich:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Die Kontrolle der Wirksubstanz erfolgt bei Wareneingang in der Apotheke nur qualitativ. Die quantitative Zusammensetzung der Ausgangsstoffe kann nur dem Analysenzertifikat entnommen und als korrekt akzeptiert werden.- Für alle nicht explizit ausgewiesenen Nebenprodukte (Verunreinigungen aus der Synthese, Lösungsmittel- und Katalysatorrückstände etc.), die insbesondere für die toxikologische Bewertung für den pädiatrischen Gebrauch relevant sein können, muss sich der Apotheker auf die Deklaration des Zulieferers verlassen. Eine Bewertung nach pädiatrischen Kriterien und Grenzwerten ist nicht üblich.- In der Regel prüft der Zulieferer die Ware nur auf Konformität mit der Spezifikation des Europäischen oder Deutschen Arzneibuchs für den Wirkstoff. Im Unterschied zu einem zugelassenen Produkt muss keine Eignung der Wirkstoffqualität mit den Spezifikationen des Arzneibuchs durch das EDQM festgestellt werden (CEP, Certification of Suitability). Somit werden beispielsweise bei einem	<p>Alkindi® ist zugelassen als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre). Laut Fachinformation von Hydrocortison (Alkindi®) betragen die empfohlenen Ersatzdosen von Hydrocortison bei Patienten mit reiner Nebenniereninsuffizienz 8 – 10 mg/m²/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 10 – 15 mg/m²/Tag. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 3 oder 4 Einzelgaben. Da die Gabe von Hydrocortison verteilt auf 3 Einzelgaben laut Leitlinie²⁵ präferiert wird, wurde für die Berechnung des Verbrauches und der Kosten eine dreimal tägliche Gabe angenommen, wobei morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden sollte (z. B. 50 % der täglichen Dosis).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Hydrocortison (nicht Alkindi®) bestimmt. Laut Fachinformation (10 mg Tabletten JENAPHARM®) betragen die empfohlenen Ersatzdosen bei Kindern mit reiner Nebenniereninsuffizienz 10 – 15 mg/m²/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 15 – 20 mg/m²/Tag. Die Tageshöchstdosis ist 30 mg. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 2 – 3 Einzelgaben, eine Verteilung auf 3 Einzelgaben wird laut Leitlinie²⁵ präferiert. Aufgrund dessen wurde für die Berechnung des Verbrauches und der Kosten eine dreimal tägliche Gabe angenommen, wobei morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden sollte (z. B. 50 % der täglichen Dosis). Da die Tabletten laut Fachinformation einmal teilbar sind, ist die minimale Einzeldosis 5 mg.</p>

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anderen Syntheseweg die Nebenprodukte oft nicht analytisch mit der Arzneibuchmethode erfasst. Eine kontinuierliche Kontrolle von der Herstellung des Wirkstoffs gemäß GMP (inkl. Auditierung, risikobasierte Herleitung aller Spezifikationen etc.) bis zur Endkontrolle wird nicht vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Verarbeitung des Wirkstoffes in den Arzneizubereitungen ist nicht vergleichbar. In der Apotheke wird ein Pulvergemisch in die Kapseln verfüllt, der pU stellt ein geschmacksmaskiertes Granulat her. Somit ist zwar die Arzneiform (Hartkapseln) identisch, aber die Darreichungsform (Pulver statt Überzogenes Granulat) nicht.- Die Arzneiform stellen Kapseln zur Entnahme des Granulats bzw. Pulvers dar. Der aufbereitete Wirkstoff wird also den Kapseln durch den Anwender vor Einnahme wieder entnommen. Eine Untersuchung des in der Kapsel verbleibenden Restes erfolgt bei der Verwendung des Rezepturarzneimittels nicht. Pulver ist wegen der größeren spezifischen Oberfläche stets adhäsiver als Granulat. Es kann davon ausgegangen werden, dass Teile des Pulvers in der Kapsel verbleiben und nicht eingenommen werden. Die durchschnittliche Menge ist weder bekannt noch wird sie bei der Herstellung als Zuschlag berücksichtigt. Das	<p>Für geringe Dosierungen insbesondere für Säuglinge und Kinder wurden die Kosten für Rezepturarzneimittel (individuell hergestellte Kapseln) angegeben. Für die Berechnung der Kosten der Kapseln wurde der Rezepturhinweis des DAC/NRF²⁹ zugrunde gelegt.</p>

²⁹ Rezepturhinweis des DAC/NRF: „Hydrocortison zur pädiatrischen Anwendung“, Stand: 23.08.2018. Beispielhaft wurde für Hydrocortison entsprechend des Rezepturhinweises ein Produktionszuschlag von 10 % und eine Einwaagekorrektur $f_E = 1,031$ angenommen.

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NRF empfiehlt zwar allgemein einen Rezepturzuschlag bei der gravimetrischen Herstellung, aber die Notwendigkeit und die Höhe ist nicht belegt.</p> <ul style="list-style-type: none">- Der pU hat für die pädiatrische Verwendung extra ein Granulat entwickelt, das eine geschmackliche Kaschierung aufweist. Höchstwahrscheinlich reduziert zudem das Granulat die Menge des Rückstands in der Kapsel bei der Entnahme und erhöht die Compliance bei der Einnahme. Die Gleichwertigkeit des frei vorliegenden Pulvers gegenüber dem geschmacksmaskierten Granulat in der Kapsel wurde vom IQWiG nicht gezeigt und kann daher nicht Basis vergleichender Kostenberechnungen sein.- Die korrekte und gleichmäßige Herstellung wird vom pU durch Validierung in der pharmazeutischen Entwicklung und durch kontinuierliche Untersuchungen jeder Charge des Endproduktes sichergestellt. Er untersucht für die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (Ph.Eur. 2.9.40) den Gehalt in den Kapseln (mindestens 10, maximal 30). Die Gehaltsprüfung in der Kapsel ist zwingend vorgeschrieben, wenn die Arzneistoffdosis kleiner ist als 25 mg und weniger als 25 % der Füllmasse beträgt. Dies ist zweifelsfrei bei allen Alkindi-Produkten erforderlich, so dass die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse in der Ph.Eur. 2.9.40 nicht als Ersatz durchgeführt werden kann.- Wenn die Prüfung nach Ph.Eur. 2.9.40 nicht durchgeführt	

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden kann, können alternativ unter bestimmten Voraussetzungen die Monographien Ph.Eur. 2.9.5 (Gleichförmigkeit der Masse) oder 2.9.6 (Gleichförmigkeit des Gehalts) zur Anwendung kommen. In der Apotheke wird in der Praxis lediglich die Gleichförmigkeit der Masse untersucht (Ph.Eur. 2.9.5). Dieses Vorgehen wird auch vom DAC/NRF empfohlen. Mit dieser Prüfung wird aber lediglich die Streuung der Masse einzelner Kapseln gegenüber dem Mittelwert der Stichprobe bewertet, also ob die hergestellte Pulvermischung gleichmäßig auf die leeren Kapselhüllen verteilt wird. Es wird somit nicht festgestellt, ob die vom Arzt verschriebene Dosis durchschnittlich und mit akzeptabler Streuung in den Einzelkapseln eingehalten wird. Gleichmäßige Unterdosierung des Wirkstoffs in pädiatrischen Kapseln als Rezepturarzneimittel tritt z.B. durch Adhäsion an Oberflächen der verwendeten Gerätschaften auf und ist für andere Arzneistoffe, z.B. Hydrochlorothiazid [Barnscheid et al. 2006], umfangreich gezeigt worden. Von diesen Untersuchungen hat das DAC/NRF den Rezepturzuschlag abgeleitet, der in Höhe und Notwendigkeit für Hydrocortison-Kapseln bisher nicht wissenschaftlich umfänglich belegt ist. Je niedriger die Arzneistoffdosis in den Kapseln ist, umso wahrscheinlicher ist der Arzneistoffverlust und umso höher in seiner prozentualen Ausprägung.</p> <ul style="list-style-type: none">- In der öffentlichen Apotheke sind die analytischen Voraussetzungen für die Prüfung auf Gleichförmigkeit des	

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gehaltes (nach Ph.Eur. 2.9.6) nicht gegeben. Chromatographische Trennung mittels Hochdruckflüssigkeits- oder Gas-Chromatographie kann nicht durchgeführt werden. Dabei ist die Prüfung nach Ph.Eur. 2.9.6 zwingend vorgeschrieben, wenn weniger als 2 mg Wirkstoff oder 2 % Wirkstoffanteil an der Füllmasse vorliegen. Dies ist bei einigen der beurteilten Kapselzubereitungen mit Hydrocortison (0.5 mg, 1 mg, 2 mg) der Fall. Aus den obengenannten Gründen ist die Untersuchung der Massengleichförmigkeit nicht gleichwertig.</p> <ul style="list-style-type: none">- Wollte der Apotheker den Mindestanforderungen des Europäischen Arzneibuchs (z.B. Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen, Lösungsmittelrückstände, mikrobiologische Prüfung) genügen, müsste er viel mehr Kapseln herstellen, um zerstörende Prüfungen durchführen zu können. Diese Kosten sind in der vergleichenden Preiskalkulation unberücksichtigt geblieben.- Der Apotheker müsste für die Sicherstellung derselben pharmazeutischen Qualität wie beim Produkt des pU wegen der fehlenden instrumentellen Ausstattung seiner Apotheke zertifizierte Laboratorien für einen Teil der zwingend vorgeschriebenen Analysen zur Sicherstellung der Qualität zu beauftragen. Auch diese, z.T. erhebliche Kosten sind in der vergleichenden Preiskalkulation unberücksichtigt geblieben.	

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Der pU lagert einen Teil der hergestellten Charge unter kontrollierten Bedingungen als Rückstellmuster ein und überprüft in regelmäßigen Abständen die Konformität mit der Laufzeitspezifikation und Verwendbarkeitsfrist. Diese qualitätssichernden Untersuchungen unterbleiben bei Rezepturarzneimitteln, weil von einer ausnahmsweisen Verordnung durch den Arzt wegen nicht vorhandener Alternativen an Fertigarzneimitteln und dem sofortigem Gebrauch ausgegangen wird. Für Lagerungsstudien ist die öffentliche Apotheke in der Regel nicht ausgestattet. <p><u>Abdeckung der Dosisstärke 5 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Entgegen den Angaben des IQWiG kann die Dosisstärke 5 mg Hydrocortison nicht einfach durch Teilen und/oder Mörsern eines vorhandenen Fertigarzneimittels mit 10 mg abgedeckt werden. Die SPCs des Fertigarzneimittels sehen diese Verarbeitung nicht vor. Dieses Konzept stellt einen Off-Label Use dar und widerspricht den grundlegenden Konzepten der EU-Verordnung zu Kinderarzneimitteln. <p>Es ist nicht bewiesen, dass mit Zerbrechen oder Mörsern der zugelassenen Tablette richtige und präzise, kindgerechte Einzeldosierungen erzielt werden. Diese Verarbeitung der Tablette erzeugt in jedem Fall nicht-geschmacksmaskierte Darreichungsformen, die mit Alkindi nicht übereinstimmen und wegen der Bitterkeit des Hydrocortisons zu Problemen bei der Verabreichung oder</p>	

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gar zur Therapieverweigerung führen können.</p> <p>Alkindi besitzt dagegen eine geschmackskaschierte, kindgerechte Darreichungsform. Zerkleinern oder Mörsern von Tabletten kann und darf nicht als gleichwertige Alternativtherapie angefügt werden.</p>	<p>Vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, ist die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) patientenindividuell abzuwägen.</p>
<p><u>Kostenberechnung Vergleichstherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Die Kostenberechnung des IQWiG ist nach AMPPreisV weitgehend korrekt, aber nicht fehlerfrei. <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum der Wirkstoffzuschlag von 10 % nur bei der Herstellung von mindestens 60 Kapseln bei 1 mg Wirkstoffstärke gemacht werden soll. Sollte der Hydrocortisonzuschlag wirklich allgemein erforderlich sein, wäre er bei kleinerer Stückzahl oder der niedrigeren Dosis (0,5 mg) umso wichtiger, weil dann das Verhältnis aus hergestelltem Pulvervolumen und Oberfläche der verwendeten Materialien bei der Herstellung ungünstiger wird.</p>	<p>Kostenberechnung:</p> <p>Siehe vorherige Ausführungen zur Stellungnahme von Diurnal Limited ab Seite 57.</p>

Stellungnehmer: IKAM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel (99,5+0,5) wird vom Apotheker aus den beiden Komponenten selbst hergestellt. Er kann daher nach AMPreisV sehr wohl diese beiden Ausgangsstoffe in die Preiskalkulation einfließen lassen.</p> <p>Dazu kann er auch noch die Kosten für die Leerkapseln (Primärverpackung) und deren Behältnis (Sekundärverpackung) in die Kalkulation aufnehmen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: IKAM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Barnscheid L, Kakkanattuparambil J, Yildirim H, Breitzkreutz J. Hydrochlorothiazid – Kapsel-Herstellung auf dem Prüfstand. Pharm. Ztg. 151: 4812-4816 (2006)

EDQM, Background and Mission, www.edqm.eu/en/background-mission-1, zuletzt aufgerufen am 04.09.2018

Scheepers HPA, Neerup Handlos V, Walser S, Schutjens MDB, Neef C. Impact of the Council of Europe Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Eur J Hosp Pharm 24: 218-223 (2017)

5.13 Stellungnahme: Dr. Uta Neumann, Charité Universitaetsmedizin Berlin

Datum	30.08.2018
Stellungnahme zu	Wirkstoff: Hydrocortison / Handelsname: Alkindi® hydrocortisone - 2018-05-15-D-359 (Alkindi®)
Stellungnahme von	Dr. Uta Neumann Charité Universitaetsmedizin Berlin Institut für experimentelle pädiatrische Endokrinologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur medizinisch-fachlichen Beratung wurde Herr PD Dr. Matthias Breidert aus dem Stadtspital Waid beauftragt. PD Dr. Breidert ist Internist mit Schwerpunkt Gastroenterologie/Hepatology. Diese Auswahl ist aus folgendem Grund abzulehnen:</p> <p>Als Grundsatz zur Qualitätssicherung der IQWiG-Bewertung schreibt das IQWiG auf seiner Internetseite (www.iqwig.de/de/methoden/qualitaetssicherung.3019.html) u.a.: „... das Einbeziehen von externen Sachverständigen sowie Patientinnen und Patienten: Um sicherzustellen, dass unsere Bewertungen sowohl das aktuelle Fachwissen als auch den Versorgungsalltag und die Patientenperspektive abbilden, beziehen wir regelmäßig externe Sachverständige und die Patientenperspektive in unsere Bewertungen mit ein.“</p> <p>PD Dr. Breidert verfügt als Internist, Hepatologe und Endokrinologe nicht über die klinische Erfahrung im Bereich der Kinderheilkunde bzw. in der Betreuung von der Zielgruppe Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder bis 6 Jahren und hat keine ausgewiesene Expertise in der Behandlung von endokrinologischen Erkrankungen, bzw. der Substitutionstherapie mit Hydrocortison bei Neugeborenen und Kleinkindern. Seine Erfahrungen zum Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis in der Betreuung von Säuglingen und Kleinkindern mit einer Nebenniereninsuffizienz kann nicht nachvollzogen werden.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Einbeziehung von Patientenperspektiven, in diesem Fall z.B. von Elternperspektiven geht aus der Stellungnahme des IQWiG nicht hervor. Es wird auf Seite 8 nur allgemein erwähnt: „Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt.“ Es ist nicht angegeben, um welche Patientenorganisation es sich handelt und inwieweit diese Patienten der Zielgruppe, d.h. mit einer Hormonersatztherapie mit Hydrocortison vertritt.</p> <p>Allgemein ist zusammenzufassen, dass die Erstellung der Nutzenbewertung nicht nach den Grundsätzen des IQWiG erfolgt ist.</p>	
<p>Ein grundlegender Abschnitt der Nutzenbewertung ist die Fragestellung, die von den Beteiligten Gremien nichtzutreffend erstellt wurde. Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie Hydrocortison ist falsch. Die in Deutschland zur Therapie zur Verfügung stehende Medikation ist eine 10 mg Tablette mit einem Bruchspalt. Es gibt damit als kleinste verfügbare Dosierung ½ Tablette á 5 mg. Die Behandlung von Neugeborenen und Kleinkindern mit einer Nebenniereninsuffizienz erfordert eine Behandlung mit 10-15 mg/m² Körperoberfläche, d.h. mit einer Tagesdosis von 2,5 bis ca. 7,5 mg. Diese Tagesdosis kann nicht als Einmalgabe verabreicht werden, sondern muss aufgrund der Halbwertszeit von Hydrocortison alle 8 Stunden gegeben werden in einer Tagesverteilung von ca. 50-25-25%. Mit der den Kinderärzten zur Verfügung stehenden kleinsten Dosiereinheit</p>	<p>Auf Grundlage der zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendliche, den Empfehlungen der Leitlinie der <i>Endocrine Society</i>³⁰ und unter Berücksichtigung des Behandlungsstandards in Deutschland, wurde für alle Altersstufen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Hormonersatztherapie mit Hydrocortison bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst dabei Hydrocortison als Tablette oder als individuelle Rezeptur (Rezepturarzneimittel).</p> <p>Als zugelassenes Fertigarzneimittel für die Behandlung von Nebenniereninsuffizienz standen bis zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich Hydrocortison-Tabletten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung empfohlener Dosierungsschemata auf Basis der</p>

³⁰ Bornstein et al., 2016, Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 2, 1 February 2016, Pages 364–389, <https://doi.org/10.1210/je.2015-1710>.

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von 5 mg (1/2 Tablette) steht damit keine Vergleichstherapie zur Verfügung, mit der Dosen von minimal 0,5 mg gegeben werden können. Auch ist Hydrocortison (nicht Alkindi) nicht in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) des G-BA gelistet. Es besteht somit keine zugelassene Vergleichsmedikation an Hydrocortison in Dosen kleiner als 5 mg.</p> <p>Das zu bewertende Hydrocortison (Alkindi) ist in den Dosen von 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg verfügbar und bietet damit einen großen Nutzensvorteil gegenüber der in diesen Dosisbereichen nicht zugelassenen Vergleichsmedikation Hydrocortison (nicht-Alkindi)</p>	<p>Körperoberfläche ist insbesondere für Säuglinge und Kinder die Gabe von zumeist sehr niedrigen Hydrocortison-Dosen (teilweise unter 1 mg pro Einzelgabe) notwendig, sodass die Gabe von Hydrocortison-Tabletten (minimale Einzelgabe 5 mg) nicht möglich ist. Für das betroffene Patientenkollektiv wurden deshalb bisher individuelle Rezepturarzneimittel mit Hydrocortison verordnet und in Apotheken (als Kapseln) hergestellt. Individuell hergestellte Rezepturarzneimittel können herstellungsbedingten Schwankungen und folglich Dosisabweichungen unterliegen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet einer Hormonersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz patientenindividuelle Beeinträchtigungen der Therapiekontrolle insbesondere bei Neugeborenen und Kindern vermieden werden müssen, ist vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und dem Einsatz des Wirkstoffes als Hormonersatztherapie, die Auswahl der Therapieoptionen (Rezepturarzneimittel, Fertigarzneimittel inkl. Alkindi®) entsprechend patientenindividuell abzuwägen.</p>
<p>Die vom IQWiG wiederkehrende Forderung einer RCT als Vergleichsstudie zwischen Hydrocortison (Alkindi) und Hydrocortison (nicht Alkindi) ist nicht möglich, da die Patienten im Neugeborenen- und Säuglingsalter, sowie im Kleinkindalter Dosen zwischen 0,5 mg und ca. 7,5 mg erhalten (abgestuft in 0,5 mg Schritten). Diese Einzeldosen sind aus der zugelassenen Vergleichsmedikation Hydrocortison (nicht Alkindi) nicht herzustellen, ohne von der Zulassung abzuweichen.</p>	<p>Für Hydrocortison (Alkindi®) wurde durch die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) eine Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) erteilt.</p> <p>Eine PUMA stellt eine besondere Form der Arzneimittelzulassung ausschließlich für die pädiatrische Verwendung (Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel) dar. Diese Genehmigung kann nicht nur für neue</p>

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Durchführung der Zulassungsstudie wurde ein pediatric investigation plan dem Pädiatrieausschuss der EMA vorgelegt und geprüft. Genau aus dem Grund der fehlenden zugelassenen Vergleichsmedikation war keine Vergleichsstudie notwendig.</p> <p>Grundsätzlich ist bei dieser vulnerablen Population (Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkinder) die Durchführung von Studien unter ethischen Gesichtspunkten genau abzuwägen.</p>	<p>pädiatrische Indikationen, sondern auch für die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen erteilt werden. Eine Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern muss dem durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO) gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) folgen. Dieser soll sicherstellen, dass Kinder keinen vermeidbaren klinischen Studien ausgesetzt werden. Eine direkt vergleichende klinische Studie war nicht Bestandteil des PIP von Hydrocortison (Alkindi®).</p> <p>Die beiden einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 erlauben jedoch keine Abwägung des Nutzens und des Schadens von Hydrocortison (Alkindi®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und können daher nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V herangezogen werden.</p> <p>Laut AM-NutzenV § 5 Absatz 5a prüft der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.</p> <p>Für einen Evidenztransfer auf das vorliegende Anwendungsgebiet wäre es notwendig, dass Studien in z. B. erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz vorliegen, die vergleichende Daten zwischen</p>

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hydrocortison (Alkindi®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Hydrocortison) liefern. Hydrocortison (Alkindi®) wurde jedoch ausschließlich an Neugeborenen und Kindern mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Da keine direkt vergleichenden klinischen Studien, wie z. B. die Untersuchung von Alkindi® gegenüber Hydrocortison an erwachsenen Patienten mit Nebenniereninsuffizienz, vorliegen, ist somit ein Evidenztransfer für die Ableitung des Zusatznutzens für Hydrocortison (Alkindi®) im vorliegenden Fall nicht möglich.</p>
<p>Zudem ist die Gabe von Tabletten bei Kindern unter 2 Jahren mit einem größeren Gesundheitsrisiko verbunden, insbesondere durch die Gefahr von Verschlucken oder einer Aspiration (Michele et al. 2002). Hydrocortison (Alkindi) bietet mit seiner Granulatform einen Nutzensvorteil in dieser Altersgruppe, da die Granula in der Größe gewählt wurden, die schon für die Gabe bei Neugeborenen geeignet ist und damit das Risiko einer Aspiration deutlich vermindert werden kann. In der Studie kam es zu keinem Ereignis einer Aspiration.</p>	
<p>Hydrocortison (nicht Alkindi) hat einen bitteren Eigengeschmack. Die Medikamententherapie bei chronisch kranken Kindern ist eine Herausforderung für die ganze Familie. Der Geschmack eines Medikaments ist ein Haupteinflussfaktor der Compliance bei kleinen Kindern (Lipchock et al. 2014). Die Medikamente müssen täglich, im Falle eines Adrenogenitalen Syndroms alle 8 Stunden, auch nachts, verabreicht werden. Es bedeutet eine deutliche</p>	<p>Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte festgestellt. Jedoch liegen wie bereits ausgeführt keine vergleichenden Daten für Hydrocortison (Alkindi®) vor.</p>

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entlastung für die Familie und die Kinder, wenn die Einnahme der Medikation streßfrei erfolgen kann. Bisher wurden die in Apotheken hergestellten Kapseln durch Milchzucker oder ähnliche Zusatzstoffe in ihrem Geschmack verändert, um den bitteren Eigengeschmack von Hydrocortison zu überdecken und die Einnahme bei Kindern zu erleichtern (Mennella et al. 2008). Diese Verfahren werden aber von den medizinischen und zahnärztlichen Gesellschaften abgelehnt aufgrund negativer Auswirkungen von Zuckerzusatz auf die allgemeine Gesundheit und den Zahnstatus.</p> <p>Hydrocortison (Alkindi) hat eine geschmacksneutrale Hülle und maskiert wenige Minuten bis nach dem Schlucken den Geschmack, bietet damit der bitteren Substanz Hydrocortison (nicht Alkindi) einen Nutzensvorteil für die Gabe bei Kindern und erfüllt zudem die Anforderungen an ungesüßte Medikamente für Kinder.</p>	
<p>Applizierbarkeit:</p> <p>Die oben mehrfach beschriebenen erforderlichen Einzeldosen bei Neugeborenen, Säuglingen und kleinen Kindern liegen zwischen 0,5 bis ca. 7,5 mg mit den häufigsten Dosen von 0,5 mg, 1 mg und 2 mg. Hydrocortison (Alkindi) bietet einen deutlichen Zusatznutzen zu Hydrocortison (nicht Alkindi), da diese Dosen den Patienten überhaupt zur Verfügung stehen. Bisher mussten die Medikamente als off-label use aus den Tabletten selbst geteilt werden (Watson et al. 2018), was zu Ungenauigkeiten führen kann. Oder es wurden Kapseln aus Apotheken hergestellt, wobei</p>	<p>Siehe vorherige Ausführungen zu der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
25 % dieser Chargen in einer Untersuchung die Vorgaben der europäischen Pharmakopeia verfehlten (Neumann et al. 2017).	

Kosten Nutzen – Apothekenherstellung Kosten?

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10, Fragestellung	<p>Anmerkung: Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie Hydrocortison ist falsch. Damit hat das IQWiG eine nicht korrekte Fragestellung zur Grundlage der Bewertung gelegt und kann die Einschätzung eines Zusatznutzens nicht vornehmen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es gibt keine zugelassene Vergleichstherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, die zur Bewertung hinzugezogen werden kann.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Hydrocortison (nicht Alkindi®) bestimmt. Laut Fachinformation (10 mg Tabletten JENAPHARM®) betragen die empfohlenen Ersatzdosen bei Kindern mit reiner Nebenniereninsuffizienz 10 – 15 mg/m²/Tag und bei Patienten mit androgenenitalem Syndrom 15 – 20 mg/m²/Tag. Die Tageshöchstdosis ist 30 mg. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 2 – 3 Einzelgaben, eine Verteilung auf 3 Einzelgaben wird laut Leitlinie²⁵ präferiert. Aufgrund dessen wurde für die Berechnung des Verbrauches und der Kosten eine dreimal tägliche Gabe angenommen, wobei morgens eine höhere Menge an Hydrocortison gegeben werden sollte (z. B. 50 % der täglichen Dosis). Da die Tabletten laut Fachinformation einmal teilbar sind, ist die minimale Einzeldosis 5 mg.</p>
15, letzter Absatz	<p>Anmerkung: Davon unabhängig ist es möglich im Rahmen eines direkten randomisierten Vergleichs zu prüfen, ob ein patientenrelevanter Unterschied zwischen 2 zugelassenen Hydrocortison-Formulierungen (pädiatrische Formulierung vs. Formulierung für alle Altersstufen) besteht.</p>	<p>Für geringe Dosierungen insbesondere für Säuglinge und Kinder wurden die Kosten für Rezepturarzneimittel (individuell hergestellte Kapseln anhand des Rezepturhinweises des DAC/NRF³¹) angegeben.</p>

³¹ Rezepturhinweis des DAC/NRF: „Hydrocortison zur pädiatrischen Anwendung“, Stand: 23.08.2018. Beispielhaft wurde für Hydrocortison entsprechend des Rezepturhinweises ein Produktionszuschlag von 10 % und eine Einwaagekorrektur fE =1,031 angenommen.

Stellungnehmer: Dr. Uta Neumann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Ein direkter randomisierter Vergleich ist in der Altersgruppe von 0-6 Jahren nicht möglich, da es keine zugelassene Medikation in den Dosen 0,5 mg, 1 mg, 2 mg gibt. Die off-label Anwendung von Hydrocortison (nicht Alkindi) in einer RCT ist nicht möglich.	

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Literaturverzeichnis:

Michele TM, Knorr B, Vadas EB, Reiss TF. Safety of chewable tablets for children. *J Asthma*. 2002 Aug;39(5):391-403.

Watson C, Webb EA, Kerr S, Davies JH, Stirling H, Batchelor H. How close is the dose? Manipulation of 10 mg hydrocortisone tablets to provide appropriate doses to children. *Int J Pharm*. 2018 Jul 10;545(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.054. Epub 2018 Apr 26.

Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, Blankenstein O. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol*. 2017 Aug;177(2):239-242. doi: 10.1530/EJE-17-0248. Epub 2017 May 16.

Lipchock SV, Reed DR, Mennella JA. Relationship between bitter-taste receptor genotype and solid medication formulation usage among young children: a retrospective analysis. *Clin. Ther.*34(3),728–733(2012).

Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin. Ther.*30(11),2120–2132 (2008)

5.14 Stellungnahme: medac GmbH

Datum	22.08.2018
Stellungnahme zu	Hydrocortison/Alkindi®/ 2018-05-15-D-359
Stellungnahme von	medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Erläuterung wieso Hydrocortison AMNOG-pflichtig ist?	
<p>Wir bitten den G-BA die Kriterien offenzulegen, die zu der Nutzenbewertung des bekannten Wirkstoffes Hydrocortison in einer bekannten Indikation herangezogen wurden.</p> <p>Der Pharmaunternehmer beschreibt in seinem Dossier Modul 1, Seite 9, dass die PUMA-Zulassung als Aufgreifkriterium des G-BA verwendet wurde. [1]</p> <p>Dieses Aufgreifkriterium wird in der Verfahrensordnung des G-BA § 1, Absatz 2a nicht dezidiert aufgeführt. Zusätzlich ist der Wirkstoff Hydrocortison bisher auch bei Kindern zugelassen [2].</p> <p>Bitte erläutern Sie den Entscheidungsbaum nach welchen Kriterien ein bekannter Wirkstoff in einer bekannten Indikation, die auch Kinder beinhaltet, als dossierpflichtig im Sinne des §35a SGB V wird.</p>	<p>Der Wirkstoff Hydrocortison gilt, da für ihn gemäß Artikel 38 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nummer 1901/2006 - Verordnung über Kinderarzneimittel - eine Genehmigung für die pädiatrische Verwendung nach den Artikeln 5 bis 15 der Verordnung (EG) Nummer 726/2004 erteilt worden ist, als neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 VerfO.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis:

[1] Dossier Modul 1 Hydrocortison (Alkindi) Diurnal Limited, Stand †: 25.04.2018

[2] Fachinformation Hydrocortison Jenapharm

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Hydrocortison

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. September 2018
von 13.58 Uhr bis 14.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Diurnal Limited**:

Herr Dr. Blankenstein
Herr Caesar
Herr Dr. Porter
Herr Whitaker

Angemeldete **Dolmetscherin**:

Frau Chisholm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH**:

Herr Cavlar
Frau Fink

Angemeldete Teilnehmerin von der **Charité, Institut für experimentelle pädiatrische Endokrinologie (Charité)**:

Frau Dr. Neumann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED)**:

Herr PD Dr. Kamrath

Angemeldete Teilnehmer der **Initiative Arzneimittel für Kinder e. V. (IKAM)**:

Herr Dr. Franken
Frau ten Haaf

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens hier für Alkindi, ein PUMA-Arzneimittel.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. August 2018, zu der zum einen Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Diurnal Limited als Hersteller, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, dann die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, weiter der wissenschaftliche Beirat der AGS Eltern- und Patienteninitiative e. V., dann der Medizinische Beirat des Netzwerks Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V., dann Herr Privatdozent Dr. Bald vom Klinikum Stuttgart, dann Herr Professor Dörr von der Universitätskinderklinik in Erlangen, dann Herr Dr. Blankenstein von der Charité, dann Frau Dr. Neumann, ebenfalls von der Charité, dann Shire Deutschland, dann die Initiative Arzneimittel für Kinder e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, weil wir hier Wortprotokoll führen und die Teilnehmerliste entsprechend offiziell protokollieren müssen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Diurnal Limited, müssten hier sein Herr Dr. Blankenstein, Herr Caesar, Herr Dr. Porter und Herr Whitaker und dann Frau Chisholm als Dolmetscherin – jawohl. Dann müssten da sein Frau Dr. Neumann von der Charité, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie – ja –, dann Herr Privatdozent Dr. Kamrath, Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie – ja. Dann haben wir Herrn Dr. Franken, Initiative Arzneimittel für Kinder, und Frau ten Haaf, auch Initiative Arzneimittel für Kinder – jawohl –, dann Herr Cavlar von Shire und Frau Fink von Shire – sie sind auch da – und die Herren Doctores Rasch und Werner vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller wie heute Morgen schon.

Ein geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie bitte immer das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen, wenn Sie sich nachher äußern. Wir werden dann auch Gelegenheit lassen, dass entsprechend übersetzt wird. Wir müssen das hier in Deutsch machen, weil das Wortprotokoll in Deutsch gefertigt wird. Vor diesem Hintergrund ist das leider unumgänglich.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Einführung gebe, nenne ich zwei, drei Dinge, die wir auf alle Fälle ansprechen müssten. Ich würde nachher gerne von den klinischen Experten wissen, ob aus ihrer Sicht eine adäquate Behandlung von Säuglingen und Kindern mit Hydrocortison möglich ist, ausdrücklich nicht Alkindi. Welche Symptome treten bei Über- bzw. Unterdosierung von Hydrocortison insbesondere auch im Hinblick auf Rezepturen auf? Dann ist hier eine der spannenden Fragen: Ist aus Sicht der klinischen Experten die Tabletteneinnahme von Hydrocortison für Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 18 Jahren möglich? Für unter 6-Jährige ist das ja eine andere Fragestellung. Dann würde uns auch interessieren, ob es schon Erfahrungen mit dem neuen Arzneimittel Alkindi gibt. Können Sie vielleicht schon eine Einschätzung dahingehend abgeben, welchen Stellenwert dieses neue Präparat in der klinischen Praxis hat und ob es diesbezüglich Unterschiede bei den beiden Patientengruppen, also bei Kindern unter und über 6 Jahren,

gibt? – Das würden wir aber nach der Einleitung des pharmazeutischen Unternehmers zu erörtern haben.

Zunächst habe ich an den pharmazeutischen Unternehmer die herzliche Bitte, wenn Sie es wünschen, die wesentlichen Punkte aus Ihrer Sicht zum einen zum Wirkstoff, zum anderen zu möglichen Kritikpunkten an der Dossierbewertung des IQWiG darzustellen. Wer möchte das machen? – Ja, bitte schön, Herr Caesar.

Herr Caesar (Diurnal Ltd.): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zur Nutzenbewertung von Alkindi Stellung zu nehmen.

Ich möchte zunächst Diurnal und das heute anwesende Team kurz vorstellen. Rechts außen sitzt Dr. Martin Whitaker, der als Chief Executive Officer die Geschäfte von Diurnal Limited führt. Neben ihm sitzt Dr. John Porter, der als Medical Director für die medizinischen und wissenschaftlichen Belange bei Diurnal zuständig ist. Rechts von mir sitzt Dr. Oliver Blankenstein, der als pädiatrischer Endokrinologe an der Charité über langjährige Erfahrung in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz verfügt und im Rahmen einer Public Private Partnership zwischen der Charité und Diurnal bereits frühzeitig an der Entwicklung von Alkindi beteiligt war.

Mein Name ist Dr. Manfred Caesar. Ich werde im Verlauf der Anhörung als Ihr primärer Ansprechpartner agieren und gegebenenfalls Ihre Fragen zur vertiefenden Beantwortung an meine Kollegen weitergeben.

Ich möchte kurz auf einen technischen Aspekt hinweisen, wie zuvor diskutiert: Wir würden das vorher kurz intern diskutieren.

Diurnal Limited ist ein pharmazeutisches Unternehmen, welches auf die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von chronischen endokrinologischen Erkrankungen wie Nebennierenrindeninsuffizienz spezialisiert ist, besonders für pädiatrische Patienten mit einem unbestreitbaren Bedarf für eine kindgerechte Ersatztherapie mit Hydrocortison, um die Auswirkungen von Über- und Unterdosierung zu vermeiden. Mit Alkindi wird eine spezifisch entwickelte pädiatrische Behandlung verfügbar, die erstmalig eine akkurate und dosisangepasste Ersatztherapie erlaubt.

Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine sehr seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Prävalenz von ein bis zwei Fällen je 10.000 Personen. Die pädiatrischen Patienten leiden unter einem Mangel an körpereigenen Steroiden und benötigen eine lebenslange, genau dosierte Ersatztherapie. Hierzu wird Hydrocortison eingesetzt, das bei Neugeborenen und Kleinkindern sehr niedrig dosiert ist und dessen Dosis kontinuierlich der zunehmenden Körperoberfläche der Patienten angepasst werden muss. Eine Über- oder Unterdosierung kann schwerwiegende und auch lebensbedrohliche Konsequenzen, zum Beispiel Wachstumsstopp, Immunschwäche, Übergewicht oder vorzeitige Pubertät und Addison-Krise, zur Folge haben.

In Deutschland ist Hydrocortison als Tablette mit der Wirkstärke 10 mg verfügbar. Neugeborene und Kleinkinder benötigen jedoch inkrementelle Dosen von 0,5 bis 5 mg. Um diese sehr geringe und variable Dosis verabreichen zu können, werden unter Verwendung von Hydrocortison-Pulver patientenindividuell Rezepturen in der Apotheke zubereitet. Der Zubereitungsprozess unterliegt jedoch großen Schwankungen. Wie in einer kürzlich publizierten Studie von Neumann et al. gezeigt wurde, erfüllte circa ein Viertel der

untersuchten Kapseln nicht die erforderlichen Genauigkeitsstandards für Rezeptoren, und circa 5 Prozent der Kapseln enthielten keinerlei Hydrocortison. Dadurch sind Patienten einem erheblichen Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen und dauerhaften Gesundheitseinschränkungen ausgesetzt.

Die europäischen Zulassungsbehörden haben auf diese Notlage reagiert, und im Siebten Rahmenprogramm der Kommission wurde die Entwicklung einer kindgerechten Hydrocortisonformulierung zur Priorität erklärt. Alkindi erhielt eine PUMA-Zulassung von der Europäischen Kommission. Die EMA würdigte die erteilte Zulassung in einer Presseerklärung als „first pediatric medicine to treat rare hormonal disorder“.

In Übereinstimmung mit Anforderungen von Zulassungsbehörden wie der EMA erlaubt Alkindi eine sichere und wirkungsvolle Ersatztherapie von pädiatrischen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ab Geburt und ersetzt derzeit problematische und unzureichende Behandlungsstandards. Zu Alkindi liegen Daten aus zwei einarmigen und monozentrischen Studien mit insgesamt 24 Patienten vor. Aus der Studie Infacort 004 liegen Zweijahresdaten vor, welche die Sicherheit und die Wirksamkeit von Alkindi als Ersatztherapie bestätigen. Im Verlauf der Studie traten keine Todesfälle oder adrenale Krisen auf; auch zeigten die Patienten einen normalen Wachstums- und Entwicklungsverlauf.

Die vorliegenden Daten bestätigen weiterhin, dass mit Alkindi Cortisolspiegel erreicht werden, die den normalen Tagesablauf korrekt abbilden, was letztlich das therapeutische Ziel einer Ersatztherapie ist. Die verfügbaren Daten bilden die bestverfügbare Evidenz ab und bestätigen den Zusatznutzen von Alkindi als Fertigarzneimittel gegenüber Hydrocortison-Rezepturen.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Wir sprechen hier über schwerkranke pädiatrische Patienten mit einem hohen therapeutischen Bedarf, um die Auswirkungen von Hydrocortisolüber- und -unterdosierung zu vermeiden. Alkindi ist ein bedeutender therapeutischer Fortschritt und erlaubt erstmalig eine akkurate und dosisangepasste Ersatztherapie zur Behandlung von Neugeborenen, Kindern und Kleinkindern. In diesem Sinne ersetzt Alkindi derzeit verfügbare, individuell zubereitete Rezepturen, welche negative Auswirkungen auf die Gesundheit und die Entwicklung der betroffenen Kinder haben können und im Sinne der Sozialgesetzgebung als Ausnahme anzusehen sind. Verfügbare Zweijahresdaten bestätigen die Wirksamkeit von Alkindi. Mit Alkindi wurde der körpereigene Cortisoltagessrhythmus erfolgreich nachgebildet, ohne dass dabei schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten. Aus diesem Grund ist unseres Erachtens der Anspruch auf einen Zusatznutzen für Alkindi gerechtfertigt.

Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einleitung. – Bevor ich jetzt die Möglichkeit zu einer allgemeinen Fragerunde eröffne, möchte ich mit den eingangs schon gestellten Fragen an die beiden Praktiker beginnen.

Als ich mich auf den Termin vorbereitet habe, hat sich für mich wirklich eine gewisse Betroffenheit eingestellt, als ich über die Varianz der Wirkstoffgehalte bei den Hydrocortisonrezepturen gelesen habe, insbesondere, dass überhaupt kein Wirkstoff drin ist. Deshalb die Frage: Ist aus Ihrer Sicht in den heutigen Standards – also Alkindi einmal hinweggedacht – eine adäquate Behandlung von Säuglingen und insbesondere Kleinkindern mit Hydrocortison möglich? Wie ist die Symptomatik bei Unter- und Überdosierungen? Dann

habe ich die Frage: Welche Erfahrungen haben Sie jetzt? Gibt es da möglicherweise eine Differenz bei Kindern unter 6 Jahren und Kindern über 6 Jahren, was die Tabletteneinnahme betrifft, ja oder nein? – Ich weiß nicht, wer das machen möchte. – Herr Kamrath, bitte schön.

Herr PD Dr. Kamrath (DGKED): Vielen lieben Dank. – Zur ersten Frage: Mit der aktuellen Hydrocortisonformulierung – nicht Alkindi –, erhältlich als Tabletten mit 10 mg, die teilbar sind zu je 5 mg, ist eine adäquate und das heißt sichere Arzneimitteltherapie im Kleinkindesalter, im Säuglingsalter und auch noch ins Schulalter hinein nicht möglich. Wir haben bei uns die Tagesdosierungen im Kleinkindesalter ausgewertet; sie liegen etwa mit einem halben Jahr bei 4,5 mg als Tagesdosis, aufgeteilt in drei Tagesdosen, und bei 4-jährigen Kindern im Durchschnitt bei etwa 7,5 mg als Tagesdosis. Eine solche Tagesdosis, aufgeteilt in drei Dosierungen, ist mit den Schritten von 5 mg nicht möglich, sodass es bisher notwendig war, hier individuelle Kapselrezepturen anfertigen zu lassen, in der Regel in den lokalen Apotheken in der Nähe der Patienten.

Wie wir in unserer schriftlichen Stellungnahme angeführt haben und wie wir auch gerade gehört haben, zeigten Untersuchungen, dass die tatsächlichen Inhalte dieser in den Apotheken hergestellten Kapseln von der verordneten Menge teilweise drastisch abweichen und etwa jede vierte Kapsel einen unzulässigen Wirkstoffgehalt hat, sodass wir im Augenblick, wenn wir jetzt einmal Alkindi ausklammern, eine nicht sichere Therapie machen, weil wir nicht wissen, welche Dosierung das Kind tatsächlich nimmt.

Erschreckenderweise zeigte sich hier teilweise überhaupt kein Wirkstoff in den Tabletten, sodass die Kinder hier ein hohes Risiko haben, auch unter der Therapie zu versterben; denn die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz ist unbehandelt eine tödliche Erkrankung. Cortisol oder das Hydrocortison ist ein lebensnotwendiges Hormon. Es gibt in der Literatur immer wieder einmal Berichte von Todesfällen von Patienten, von Kindern mit primärer Nebenniereninsuffizienz, zum Beispiel durch schwere Unterzuckerungen. Auf der anderen Seite gibt es Berichte von massiven Überdosierungen. Ich habe aus unserer Ambulanz ein Poster aus dem Jahr 2009 mitgebracht; es ist also schon etwas älter. Ich würde es gleich einmal herumgeben, aber möchte kurz die wichtigsten Punkte für das Protokoll vorlesen.

Wir haben hier drei Patienten zusammengefasst. Fall 1 aus dem Jahr 2005: Ein siebenjähriges Mädchen, was sich plötzlich mit Bluthochdruck, deutlicher Gewichtszunahme, Stammadipositas und Cushing-Zeichen vorstellte. Die Kapseln, die verordnet wurden, wurden in der Universitätsapotheke analysiert und zeigten 36 mg Hydrocortison anstatt 4 mg.

Im nächsten Fall handelt es sich aus dem Jahr 2006 um einen zwei Monate alten Säugling, der mit Bluthochdruck, massiver Gewichtszunahme, Stiernacken, Mondgesicht und Mundsoor vorgestellt wurde. Die Kapselanalyse zeigte den 85-fachen Gehalt an Hydrocortison, weil hier der Wirkstoff mit dem Füllstoff verwechselt wurde.

Der dritte Fall ist aus dem Jahr 2009 betrifft einen sechs Monate alten Säugling mit Bluthochdruck von 140 zu 86, Gewichtszunahme und fehlendem Längenwachstum. Hier zeigte die Kapselanalyse den Nachweis von 6 mg anstatt 1 mg in der angefertigten Kapsel.

Das waren drei verschiedene Apotheken. Das sind nur Fälle aus unserer eigenen Ambulanz.

Professor Wabitsch ist der Leiter der Kinderendokrinologie in Ulm. Er hat mir netterweise auch einen Fall zukommen lassen. Hier konnte das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker den zehnfach zu hohen Kapselgehalt nachweisen.

Ich würde diese Fälle einfach einmal herumgeben, wenn das erlaubt ist,

(Vorsitzender Prof. Hecken nickt)

weil ich glaube – darauf kommen wir nachher noch zurück –, dass, wie vom IQWiG gefordert, ein direkter Vergleich von dem aktuellen Therapieregime, also Hydrocortison 10 mg nicht Alkindi/mit Alkindi nicht möglich ist. Deswegen muss ich mich bei der Bewertung der Frage eines Zusatznutzens letztendlich auf ebendiese Fallberichte von massiven Fehldosierungen beziehen.

Ein direkter Vergleich ist aus ethischen Gründen nicht möglich; denn wenn wir wissen, dass die verordneten Kapseln zu etwa 25 Prozent eine ungenügende Wirkstoffmenge haben und wir dies nicht im Einzelfall wissen, dann können wir hier keine Vergleichsstudie mit Kindern machen, die nicht einwilligen können. Das ist ethisch nicht möglich. Eine sichere Therapie mit Alkindi, wie wir sie jetzt zur Verfügung haben, mit einer unsicheren Therapie zu vergleichen, wo das Kind dann einem Risiko einer Fehldosierung unterworfen ist, ist also aus ethischer Sicht nicht möglich. Zudem wäre es auch nicht möglich, solche Kinder für Studien zu akquirieren; denn welche Eltern würden einer unsicheren Therapie zustimmen?

Das heißt, wenn man das kurz zusammenfasst: Die aktuelle Therapie ohne Alkindi ähnelt – das muss man, glaube ich, so nennen – einem russischen Roulette. Wir wissen nicht, was in der Kapsel ist. In 25 Prozent der Fälle liegt der Wirkstoffgehalt weit außerhalb dessen, was wir verschrieben haben.

Als Kinderarzt muss man auch sagen, dass es eigentlich ein Skandal ist, dass in einem so reichen Land wie Deutschland, wo Milliarden ins Gesundheitssystem gesteckt werden, immer noch versucht wird, Kinder nach dem Prinzip des russischen Roulettes zu behandeln. Das ist der eigentliche Skandal. Deswegen sind wir als Kinderärzte auch sehr glücklich, dass es mit dem Alkindi eine Möglichkeit gibt, hier eine sichere Pharmakotherapie für die Kinder durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke. Was ein Skandal ist und ob es ein Skandal ist, das muss man sicherlich allgemeinen Bewertungen überlassen. Die Frage ist eben: Ist es auch interessant, Arzneimittel für Kinder zu entwickeln? Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir hier eben eine PUMA-Zulassung haben.

Nur am Rande würde mich interessieren – das ist nicht Gegenstand der heutigen Anhörung –, ob die Apotheken, die da die 85-fache Wirkstoffmenge in so eine Kapsel hineinpacken, heute noch am Netz sind und noch WICK MediNait und ähnliche Wirkstoffe über die Theke reichen dürfen, vielleicht auch Globuli oder Gott weiß was – die Behandlung mit Globuli ist ja mein besonderes Hobby –, oder ob das eben apothekenrechtliche Konsequenzen hat. Aber das ist nicht Gegenstand der heutigen Anhörung. Die Fallberichte, die Sie genannt haben, sind schon in einem sehr dramatischen Rahmen. Das muss man einfach sehen. – Herr Nell, Sie hatten sich für die erste Frage gemeldet.

Herr Dr. Nell: Selbst wenn es jetzt nicht Gegenstand der Anhörung ist, würde mich schon interessieren, was die Überwachungsbehörden dazu gesagt haben, sprich die kommunalen Amtsapotheker zum Beispiel bzw. auch die Apothekerkammern.

Herr PD Dr. Kamrath (DGKED): Das ist eine berechtigte Frage, aber ich kann sie nicht beantworten. Die Fälle, die ich gezeigt habe, sind aus den Jahren 2005 bis 2009 aus Gießen, und ich bin seit 2010 in Gießen. Ich kann dazu also leider nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Mich würde dann interessieren: Sind diese Fälle den Überwachungsbehörden gemeldet worden?

Herr PD Dr. Kamrath (DGKED): Ich würde davon ausgehen; aber das kann ich auch nicht beantworten, weil das vor meiner Zeit in der aktuellen Abteilung ist. Ich kann es aber gerne in Erfahrung bringen und Ihnen vielleicht als E-Mail zukommen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn Sie etwas finden, ist das okay. Wir werden das sehen. Vor allem würde mich interessieren – das sind ja Fälle, die ein paar Jahre zurückliegen –, ob dies heute auch noch den Versorgungsalltag prägt. Sie haben da am Schluss auch die Aufzeichnung, die Ihnen vom Kollegen aus Gießen oder Freiburg übermittelt worden ist, der auf eine Zusammenfassung verwiesen hatte, die von den Apothekern oder vom Wissenschaftlichen Institut der Apotheker angefertigt wurde. Da gehe ich schon einmal davon aus, dass da ein gewisses Problembewusstsein erzeugt ist. – Jetzt habe ich Herrn Nell noch einmal und dann Frau Neumann.

Herr Dr. Nell: In einer Stellungnahme wurde es, glaube ich, auch erwähnt, und ich hatte es auch im Internet gefunden: Es gibt einen Rezepturhinweis zu Hydrocortisonkapseln von DAC/NRF. Würde der an der Stelle das eine oder andere heilen?

Herr PD Dr. Kamrath (DGKED): Da müssten Sie letztendlich den Apotheker fragen. Wir verschreiben die Kapseln ja nur und haben überhaupt das Problem, dass die Kapseln, die in den lokalen Apotheken hergestellt werden, keiner Qualitätskontrolle unterliegen. Die werden nicht noch einmal irgendwo extern nachgeprüft oder überwacht. Von daher: Was die einzelne Apotheke rezeptiert und nach welchen Vorgaben sie das herstellt, das entzieht sich völlig unserem Wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Neumann und dann Herr Blankenstein.

Frau Dr. Neumann (Charité): Ich möchte zum einen ergänzen: Wir haben die Kapselstudie durchgeführt, für die wir uns deutschlandweit haben Kapseln schicken lassen. Diese wurden von dem Institut für Pharmakologie der FU nach den Vorgaben der Europäischen Pharmacopoeia untersucht. Sie gibt vor, dass eine Kapselcharge wirklich nur innerhalb dieser Charge einen gewissen Prozentsatz vom Mittelwert in Nettomasse und auch in Gehalt abweichen muss. Das heißt, wenn diese Kapseln jetzt aus Gießen wirklich 85-fach überdosiert sind, aber alle Kapseln gleich überdosiert sind, fällt diese Charge überhaupt gar nicht auf, weil sie dann die Kriterien erfüllt: Sie ist immer gleich gefüllt und weicht nicht vom Mittelwert ab. Es gibt eben keine Vorgabe, wie viel Hydrocortison auch wirklich enthalten sein muss.

Unsere Studienergebnisse wurden auch mit den pharmakologischen Verbänden diskutiert, weil das auch vom Pharmakologischen Institut erstellt wurde. Da gab es natürlich viele Diskussionen; es hat aber keine Konsequenzen nach sich gezogen, außer dass vieles infrage gestellt wurde. Das ist das eine, was ich ergänzen wollte.

Dann noch einmal zu der Therapie bei Kindern unter 6 Jahren in Ergänzung zu Dr. Kamrath: Er sagte ja, dass eine Unterdosierung lebensbedrohlich sein kann. Aber auch dann, wenn

die Kinder nicht gleich versterben, führt eine teilweise Unterdosierung zu lebenslangen Veränderungen. Die Kinder gerade mit einem adrenogenitalen Syndrom haben das Risiko, zu früh in die Pubertät zu kommen, schon früh eine Skeletalterreife zu zeigen und später eine verminderte Endgröße zu haben. Das heißt, wenn wir sie auch nur ein Viertel- oder halbes Jahr unterdosiert behandeln, können sie lebenslange Konsequenzen davontragen, weil sie zu klein bleiben. Wir können das mit keiner optimalen Therapie mehr zurechtrücken, selbst wenn sie später im jugendlichen Alter einsetzt; dann ist das lebenslang so gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie noch eine Ergänzung dazu, Herr Franken oder Frau ten Haaf? – Bitte schön, Herr Franken.

Herr Dr. Franken (IKAM): Wir sind in unserer Stellungnahme auch auf die Qualität der Herstellung eingegangen. Mir ist diese Erweiterung des NRF-Leitfadens mit der Anweisung, wie denn in diesem Kapselbrett am besten mit der Streichtechnik zu verfahren ist, bekannt. Ich nehme an, das meinen Sie damit. Letztendlich ist es tatsächlich so, dass eigentlich – darauf gehen wir auch in unserer Stellungnahme ein – die Herstellung in der Apotheke, die Leistung des Apothekers hier nicht geschmälert werden soll. Die Rezeptur Arzneimittel sind für eine individuelle Versorgung notwendig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber sie sollten sich doch in der Nähe der rezeptierten Menge bewegen.

Herr Dr. Franken (IKAM): Sie sollten sich darin bewegen. Die Kontrolle ist hier halt die Frage. Der NRF-Leitfaden und die Rezeptierung sind ein Kompendium, das keiner Kontrolle unterliegt und die zusammengeschrieben sind. Das heißt, die Durchführung unterliegt keiner Kontrolle – das ist dem Apotheker überlassen –, und die Qualitätskontrolle bleibt weit hinter dem zurück, was letztendlich ein zugelassenes Arzneimittel einer kontinuierlichen Produktion gewährleisten kann, ganz abgesehen davon, dass die Dosierung in diesen niedrigen Milligrammbereichen so nicht oder nur schwer herzustellen sind.

Außerdem möchte ich noch sagen: Es ist ja nicht nur die Kapsel, die hier genommen wird. Wir müssen in Erinnerung behalten: Es ist eine Zerbrechkapsel, die nachher noch einmal zerbrochen wird, und der Inhalt wird dann erst appliziert; sie wird also nicht einfach so gegeben. Es ist auch nicht nachgewiesen, wie viel zum Beispiel beim Auslösen oder beim Ausschütten aufgrund der Adhäsion drin bleibt: Das ist ein Pulver, was hergestellt wird, im Gegensatz zu dem Granulat, was aufgrund der Größe natürlich sehr viel besser herauszuschütten ist. All das kann nicht kontrolliert werden. Rückstellmuster werden nicht gemacht. Der Apotheker müsste eine zerstörerische Prüfung durchführen, um das zu gewährleisten. Er müsste eine sehr viel höhere Menge an Kapseln herstellen, damit er diese Qualitätskontrollen realisieren kann, die er mit Maßnahmen tatsächlich durchführen könnte – neben externen Laboren, die er vielleicht dafür beschäftigen müsste –, um diese Qualität vergleichbar belegen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Dr. Blankenstein, bitte.

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Ich sitze hier zwar für Diurnal, rede jetzt aber eigentlich als Kinderarzt, weil es mich doch ein bisschen betrifft. Um Ihnen das klarzumachen: Jede Herstellung ist ein einzelner Prozess, für jeden Patienten und für jede Dosierung. Das heißt, wenn ich in einer Apotheke Kapseln in drei Stärken in Auftrag gebe,

sind das drei Herstellungsprozesse mit zum Teil drei unterschiedlichen Fehlern. Es sind in der Regel 60 oder 120 Kapseln, die hergestellt werden. Bis mir als Arzt dann acht Wochen später auffällt, dass mit dem Patienten etwas nicht stimmt, sind sie in der Regel schon so weit aufgebraucht, dass ich gar nicht mehr genügend Kapseln hätte, um sie zur Nachmessung zu geben. Wir haben uns damals für die Studie zur Angewohnheit gemacht, immer 120 Kapseln zu verschreiben, dem Patienten 20 Kapseln wegzunehmen, weil das die Qualitätsmenge ist, und sie zur Messung zu geben. Aber es kann ja nicht Aufgabe einer Krankenhausambulanz sein, jetzt eine Qualitätssicherung für den Apotheker zu machen. Man bekommt dann tatsächlich auch an irgendeinem Punkt Ärger, weil natürlich die Apotheker böse Anrufe bekommen, wenn man den Eltern sagt, mit Ihrer Kapsel hat etwas nicht gestimmt.

Aber was für Sie, glaube ich, wichtig ist, sind diese niedrigen Fehler. Wir haben in der Studie von Frau Neumann gezeigt, dass 99 Prozent der untersuchten Kapseln weniger Gehalt hatten, als verordnet war, und bei 5 Prozent war gar kein Hydrocortison enthalten, sondern irgendein anderer Wirkstoff. Das liegt an dem Herstellungsverfahren. Das Hydrocortison ist feiner und bleibt vermutlich in der Reibschale; ich weiß es nicht. Die Last dieser Fehldosierung tragen die Patienten. Diese Last tragen die Patienten, die am Ende – wir können es für alle AGS-Kinder sagen – nicht ihre familiäre Zielgröße erreichen, was zumindest teilweise eine Folge dieser chronischen leichten Unterdosierung ist.

Diese Last tragen auch wir Ärzte und die Eltern; denn wir fragen als Erstes die Eltern: Sind Sie ganz sicher, dass Sie alle Kapseln gegeben haben? Dann sagen sie: Ja, natürlich haben wir alle Kapseln gegeben. Dann sage ich: Aber die Werte stimmen nicht. Dann kommen die noch einmal wieder, es stimmt wieder nicht, und dann komme ich auf die Idee und sage: Ich gebe die Kapseln einmal in meine Apotheke und lasse sie nachrechnen. Aber dann sind schon Monate einer fehlerhaften Dosierung vergangen.

Also, die Gesamtheit der Patienten trägt diese Last. Es ist richtig, wir behandeln diese Kinder. Aber wir behandeln sie nicht so gut, wie es möglich wäre, wenn wir ein exaktes und feindosiertes Tool hätten. Das ist so, als wenn Sie versuchen, Feinmechanik mit dem Hammer und dem großen Schraubenzieher zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das mache ich immer. Wenn ich am Wochenende handwerke, ist es genauso. – Herzlichen Dank. Ich schaue einmal in die Runde: Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Wie hoch sind die herstellungsbedingten Schwankungen bei den 0,5-mg-Kapseln? Wissen Sie das?

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Welche Kapseln meinen Sie, Apothekenkapseln oder Alkindi?

Herr Dr. Jantschak: Von Ihrem Produkt Alkindi.

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Das unterliegt dem industriellen Standard; das ist plus/minus 5 Prozent. Das heißt, das kann um 0,025 mg schwanken. Die Fehler, die wir gerade bei den niedrigen Dosierungen in den Nicht-Alkindi-Hydrocortison-Kapseln gefunden haben, werden natürlich prozentual bei den niedrigen Dosierungen sehr schnell sehr hoch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das haben wir ja auch gesehen bei dem Apothekervorgang. – Mich würde die Frage interessieren: $>6/<6$. Also, ich mache es nicht am Alter fest; aber Sie bzw. der pU hatte es eben vorgetragen. Angesichts von 10,5 mg bei einem Schulkind, aufgeteilt auf drei Tagesdosen, stelle ich mir einfach die Frage: Ich habe jetzt eine Tablette, ich habe jetzt also nicht die Rezeptur, und da sage ich, wenn ich 7,5 mg –
– Die Tablette ist halb teilbar. – Das funktioniert nicht, sagen Sie? – Okay.

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Cortisol ist ein im Tagesverlauf hoch variables Hormon. Wir haben morgens hohe Werte, nach dem Essen steigen sie noch einmal an, und abends und nachts sind es sehr niedrige Werte. Im Prinzip müssen wir bei den Patienten deren individuellen Cortisolspiegel simulieren, indem wir dann durch Laboruntersuchungen feststellen, ob die Dosis richtig ist oder nicht. Das heißt, im Prinzip gibt es auch kein altersadjuvantes festes Schema, sondern wir müssen für jeden Patienten durch exakte Laboruntersuchungen die individuelle Dosis finden. Sie ist halt nicht durch fünf teilbar. Da kommt es zum einen vor, dass ich morgens um 0,5 mg steigere, zum anderen, dass ich mittags 0,5 mg wegnehme und verlagere. Das geht tatsächlich in der Größenordnung der Anpassung zwischen 0,5 und 1 mg. Das heißt, wir verschieben da wirklich sehr genau, weil jedes bisschen Über-/Unterdosierung zu irgendeiner Tageszeit Auswirkungen hat. Es reichen nicht die 10,5 mg. Ich hatte einmal süße Berliner Eltern, beide berufstätig, die sagten, sie schaffen es mittags nicht mehr, und alle drei Tabletten am Morgen gegeben haben. Das hat natürlich nicht funktioniert. So kann man eben nicht denken. Es muss exakt zum richtigen Zeitpunkt – da ist auch die Einnahmezeit plus/minus 45 Minuten – genau die Dosis eingenommen werden, die sich aus der individuellen Dosisanpassung ergibt. Wenn da an einem bestimmten Zeitpunkt etwas nicht passt, dann muss ich nur genau diese Dosis ändern und nicht alle anderen mit. Das heißt, das ist eine hoch individualisierte Therapie. Damit sind wir wieder beim Thema: Ich brauche dann ein feines Rädchen, an dem ich drehen kann, und nicht große Ziegelsteine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch eine Frage an Herrn Kamrath bzw. an Herrn Caesar. Sie hatten gesagt, eine vergleichende Studie sei ethisch nicht vertretbar. Jetzt eine Frage: Vor Zulassung von Alkindi fand ja auch Behandlung statt. Das heißt, es wäre doch zu diesem Zeitpunkt eine Studie durchaus denkbar gewesen, vielleicht auch mit einem Crossover. Die andere Frage ist: Es gibt sicherlich Registerdaten. Da hätte man doch auch einen historischen Vergleich führen können?

Herr PD Dr. Kamrath (DGKED): Zur ersten Frage. Ich hatte vorhin das Poster gezeigt; das ist von 2009. Im Jahr 2005 hatte Herr Knorr schon in der Monatsschrift „Kinderheilkunde“ auf die ungenügende Dosisgenauigkeit von in Apotheken hergestellten Hydrocortison-Kapseln hingewiesen. Das heißt: Nein, aus ethischen Gründen hätte man auch vor Marktzulassung von Alkindi eine solche Studie nicht vertreten können, weil man als Studienmedikament eben kein Medikament verabreichen kann, das eine ungenaue Medikamentendosierung und eine Gefährdung des Patienten beinhaltet. Dass wir, aus der Not geboren, die Patienten vorher gefährden mussten, weil wir keine Alternative hatten, ist traurige Gewissheit; aber wir hoffen natürlich, dass das nicht die Zukunft der Therapie ist.

Ich möchte noch kurz auf das Thema $<6/>6$ Jahre und den wesentlichen Unterschied von Alkindi zur Vergleichstherapie Hydrocortison eingehen; denn wir haben bisher nur über die

Genauigkeit der Dosierung gesprochen. Ein Arzneimittel besteht ja aus mehr als der Dosierung. In diesem Fall ist auch der Geschmack wichtig; denn das Hydrocortison ist ein extrem bitteres, schlecht schmeckendes Medikament. Wer immer von den hier im Raum Anwesenden schon einmal versucht hat, seinen Kindern oder Kleinkindern schlecht schmeckende Medikamente einzuflößen, und das dreimal täglich und dauerhaft, immer, der weiß, welche eine Belastung das sein kann.

Zudem ist das Hydrocortison ein fettlösliches Hormon; das heißt, es ist hydrophob und löst sich schlecht in Wasser. Was leider viele Eltern machen, ist, dass sie die Kapseln, wenn sie sie öffnen, auf einen Löffel geben oder in einer Spritze mit Wasser aufziehen, um es den Kindern in den Mund zu geben, damit diese sie dann runterschlucken. So bleibt ein nicht unerheblicher Anteil vom Wirkstoff am Plastik hängen, weil er sich eben nicht in Wasser löst. Dass dies zusätzlich zur ungenügenden Therapiesicherheit beiträgt, wollte ich an der Stelle zu Protokoll geben.

Mir ist nicht ganz klar, warum dieser Altersunterschied $> 6 / < 6$ ist, also ob es jetzt an der Dosierung liegt. Dem kann man nicht zustimmen. Auch Kinder über 6 Jahre, im Schulalter, haben Einzeldosierungen, die sich nicht durch fünf teilen lassen; das haben wir vorhin schon gehört. Ebenso gibt es, was das Schlucken von Tabletten angeht, viele Kinder, die mit Eintreten des Schulalters noch nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, sondern lieber einen Fiebersaft oder einen Antibiotikumsaft nehmen; deswegen gibt es ja auch diese Formulierung für dieses Alter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, die Frage ist jetzt nicht „lieber“, sondern „geht es, oder geht es nicht“. Das ist der Punkt. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell (GKV): Ich darf auf meine Frage zurückkommen. Sie haben hier auch monozentrische Studien vorgelegt. Wäre es nicht – wie gesagt, vor der Zulassung von Alkindi – denkbar gewesen, in einer Apotheke mit einer entsprechenden Vorschrift und unter Wahrung gewisser Sorgfalt einen Vergleich gegen eine Rezeptursubstanz führen zu können? Das wäre der eine Punkt.

Der andere Punkt betrifft den historischen Vergleich: Wäre der nicht denkbar oder möglich gewesen, und wenn nicht, warum?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Das wäre „Thema verfehlt“; denn wenn ich in einer Apotheke, von der ich denke, sie arbeite besonders gut, ein Studienmedikament herstellen lasse, dann vergleiche ich sozusagen Alkindi mit Alkindi. Da haben wir auch gar nicht den Anspruch, dass das was anderes ist.

Wenn ich mich aber nicht an die Realität hielte, nämlich, dass wir in Deutschland 20.000 Apotheken haben, die diese Dinge mit 20.000 verschiedenen Fehlergraden herstellen, und eine Studie machte, die das außer Acht lässt, dann wäre die nicht ICP-gerecht. Ich kann damit keine Clinical Trial machen. Das geht nicht, weil ich dazu ein ICP, ein Studienmedikament, brauche. Dieses Studienmedikament erfüllt gewisse Grundbedingungen. Sie erfülle ich nicht, wenn ich sage, das können Sie in Ihrer Apotheke um die Ecke herstellen lassen. Dann ist die Grundbedingung der klinischen Studie schon nicht erfüllt. Das ist sozusagen der erste Punkt. Wenn ich es mit meiner

Krankenhausapotheke machen würde, könnte ich natürlich sagen, die arbeitet toll; dann kommt irgendwann heraus, die haben beim einen 5, beim anderen 8 Prozent Differenz. Damit habe ich aber die Realität der Behandlung in Deutschland und die Probleme der Behandlung in Deutschland absolut ausgeblendet. Deswegen tut es mir leid; das ist in meinen Augen „Thema verfehlt“.

Die andere Sache sind historische Daten. Es dauert sehr lange, bis diese Veränderungen bei den Kindern manifest werden. Wir hätten über viele Jahre, bis zur Beschleunigung des Wachstumsalters, des Knochenalters, sehr lange Studienperioden haben müssen, um zu sehen, was passiert. Wir haben auch nicht verschiedene Dosierungsregimes verglichen. Das heißt, wenn ich eine Studie mit einem Apothekenpräparat und Alkindi mache, würde nicht den Fehler des dosierenden Arztes in beiden Studienarmen haben. Damit hätte das Kind im Prinzip auch keinen Vorteil davon.

Insofern muss man klar sagen, dass es im Prinzip das Richtige war. Der Unterschied besteht in der Exaktheit der Medikamente. Sie kann ich viel besser messen, wenn ich das Medikament ins Labor gebe und gucke, was drin ist, als wenn ich darauf warte, was kommt am Kind heraus, und damit einen Teil der Kinder einer Gefahr exponiere. Das ist im Prinzip das, was wir gemacht haben. Wir haben gezeigt, dass die Cortisolspiegel bei Alkindi dem vom normalen Hydrocortison in Anstieg, Geschwindigkeit, Dauer und Abbau entsprechen. Das heißt, dass die Qualität dieselbe ist. Der Unterschied für uns liegt in der Exaktheit. Sie kann ich mit deutlich geringerer Gefahr für die Kinder tatsächlich in vitro im Labor an den Kapseln, an den Rezepturen und an Alkindi messen, als wenn ich sage, ich muss für vier Jahre eine vergleichende Studie machen, bis ich den Unterschied vom Knochenalter sehe.

Das ist ähnlich mit dem historischen Register. Es gibt keine guten Registerdaten. Es gibt leider in Deutschland bei den Kinderärzten eine schlechte Pharmakovigilanz. Wir haben sehr wenige solcher Fälle. Aber wir sehen das ja auch in unserer täglichen Praxis. Wir fragen wirklich immer erst die Patienten, ob sie sicher sind, dass die Mittagstablette gegeben worden ist, bevor danach gefragt wird, ob die Apotheke etwas falsch gemacht hat. Ich muss mir auch selber sagen, ich bin da auch nicht perfekt und gehe als Erstes nach dem Pharmakovigilanzbogen, sondern ich gucke erst einmal, ob es andere Dinge am Patienten gibt, wo man möglicherweise einen Fehler sieht. Ich denke, deswegen würde uns das an der Stelle absolut nicht weiterhelfen. Vielmehr glaube ich, wir müssen klar sagen: Wir brauchen nicht den groben Schraubenzieher, sondern den feinen Schraubenzieher. Das kann ich mir auch dadurch angucken, wie der Schraubenzieher aussieht, und nicht, wie fest die Schraube angezogen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Caesar, dann Frau Bickel.

Herr Caesar (Diurnal): Ich würde gerne noch auf den historischen Vergleich eingehen. Wir haben auf der Basis der systematischen Literaturrecherche eine große Anzahl von Publikationen zum Hydrocortison gesichtet, insbesondere für den Versuch mit der Patientenpopulation, die wir hier haben, um sie sozusagen in einem indirekten historischen Vergleich gegenüber den eigenen Daten zu diskutieren. Dieser Ansatz ist eigentlich gescheitert; denn die Literatur, die es zu Hydrocortison gibt, ist sehr unzureichend. Die Studien dort haben entweder mehr als nur eine Therapie gegeben, also nicht nur Hydrocortison. Die Patienten haben mit unserer Zulassungspopulation nicht übereingestimmt. Die Studiendauern waren uneinheitlich. Das heißt, im Grunde haben wir es

bei der Literatur zu Hydrocortison mit einer ganz, ganz großen Vielzahl an Einzelfallstudien, mit einarmigen Studien, mit sehr kurzer Zeitdauer etc. zu tun, bei denen oftmals die Dosierungen zu unseren hiesigen nicht passten und bei denen man außerdem die Dosierung nicht mit dem Alter und damit auch der Körperoberfläche der Patienten verändert hat.

Somit haben wir im Grunde auch im Dossier auf diesen Ansatz verzichtet, weil wir nun einmal nicht komplett Äpfel mit Bananen vergleichen können, und haben gesagt, okay, das machen wir nicht. Das geht nicht, das führt zu keinem Ergebnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, dann Frau Wenzel-Seifert und danach Frau Boldt.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie haben gesagt, dass diese Tablette 10 mg auch teilbar ist in 5 mg. Ab wie viel Jahren kommt denn eine Teilung der Tablette infrage bzw. dann die 10 mg oder die Hälfte? Ab wie viel Jahren, würden Sie sagen, ist es möglich, die Tablette zu geben, ohne Kapselherstellung?

Herr PD Dr. Kamrath (DGKED): Das würde ich etwas differenziert betrachten. In der Regel haben wir durchaus in der Physiologie morgens die höchsten Cortisolspiegel, sodass die Tageseinzeldosis am Morgen am höchsten ist, sodass sicherlich einige ältere Kinder – etwa ab 8, 9, 10; das ist individuell ein bisschen unterschiedlich – vielleicht morgens eine Dosis von 5 mg haben können und das, wenn sie eine halbe Tablette schlucken können, auch wunderbar ist. Sie sind dann aber für die Mittags- und für die Abenddosis immer noch auf eine individualisierte Therapie angewiesen. Das heißt, da kann man sich durchaus so ein Hybridmodell vorstellen, dass der eine oder andere morgens eine halbe Tablette Hydrocortison 10 mg nimmt, also die 5-mg-Dosis, und die Mittags- und die Abenddosis liegt dann bei jeweils 2 oder 2,5 oder 3 mg, sodass die Tagesdosis bei einem Schulkind etwa bei 10 mg liegt. Da gäbe es durchaus die Möglichkeiten, das individuell zu gestalten, wie ja insgesamt die Therapie individuell ist.

Auch wenn es über Ihre Frage hinausgeht, weise ich noch einmal darauf hin, dass es hier nicht um die Exaktheit der Dosis geht. Vielmehr geht es hier wirklich um Patientensicherheit, um die Sicherheit von Kindern. Ich will noch einmal alle daran erinnern: Was macht denn eine Mutter, die bei ihrem Kind, dem sie täglich Medikamente gibt, schwere Nebenwirkungen wie eine starke Gewichtszunahme oder einen Wachstumsstillstand sieht? Sie hat zwei Möglichkeiten. Die eine Möglichkeit ist: Sie bespricht das mit ihrem Kinderarzt. Die zweite Möglichkeit ist, dass sie sagt, die Tabletten gebe ich nicht mehr, und zu diesem Arzt gehe ich auch nicht mehr, der hat keine Ahnung, und der macht mein Kind krank. Dann ist dieses Kind akut gefährdet für eine akute Nebennierenkrise. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich will jetzt noch einmal auf die Dosierung und die Altersgrenze hinaus. Sie sagten, ein Hybridmodell ist möglich im Kindesalter ab acht Jahren. Sie hatten jetzt den Zusatznutzen, glaube ich, unter acht Jahren beansprucht und darüber nicht. Das heißt, die Kinder über acht Jahre brauchen dann zumindest für abends wahrscheinlich auch die Kapseln. Ab welchem Alter brauchen sie denn sicher keine Kapseln mehr, doch wahrscheinlich dann eher in Richtung Adoleszenz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Neumann.

Frau Dr. Neumann (Charité): Da kann man überhaupt keine klare Altersgrenze angeben. Wir in Berlin machen wirklich eine ganz individualisierte Therapie anhand von Speichelprofilen, wie Dr. Blankenstein es gesagt hat. Wir schauen uns für jede Tageszeit genau an, welche Dosis für diese drei Gaben notwendig ist. Wenn ein Kind vielleicht ab acht Jahren einmal eine Dosis mit 5 mg hat, kann es ein halbes Jahr später mit dem Wachstum wieder sein, dass es 5,5 mg zu dieser Tageszeit benötigt, dass wir dann also innerhalb der Dosis schon wieder umsteigen oder von den 5 mg weggehen müssen.

Wenn man die 10-mg-Tabletten nimmt, hat man die Möglichkeit, 5 oder 10 mg zu geben, und könnte bei Adoleszenten im Jugendlichenalter nur alle 5 mg steigern. Doch so läuft es nicht ab. Wir steigern da in 0,5-mg-Schritten auf 7, 7,5, 8, 9 mg. Da sind wir dann auch bis ins Jugendlichenalter auf kleine Dosen angewiesen. Die Patienten bekommen also, bis sie bei uns die Sprechstunde verlassen, auch angefertigte Kapseln und sind noch nicht auf die 10-mg-Hydrocortison-Tabletten eingestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Eine kurze Bemerkung oder Erklärung, warum wir den Zusatznutzen bis acht Jahre beantragt haben. Es ist so: Der älteste Patient in der Infacort 002-Studie, der in unserer Langzeitstudie ist, ist etwas über sieben Jahre. Da wir keine Daten zu älteren Patienten haben, dachten wir, wir können da jetzt gar nicht viel zeigen. Ich glaube, alles andere haben die Kollegen schon gesagt, dass es durchaus auch woanders einen Nutzen geben könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch einmal Herrn Kamrath und dann Frau Boldt. – Herr Kamrath.

Herr PD Dr. Kamrath (DGKED): Ein Ziel, was wir als Kinderärzte haben, ist neben der Tatsache, dass die Kinder gesund sein sollen, dass wir aus Kindern mit chronischen Erkrankungen möglichst gesunde Erwachsene mit chronischen Erkrankungen machen wollen. Wir wissen von erwachsenen Patienten mit AGS, dass die zusätzlich chronisch krank sind. Sie haben eine erhöhte Rate an Übergewicht, an Bluthochdruck, an metabolischen Syndromen, an Typ-2-Diabetes und liegen mit der Größe unterhalb ihrer Zielgröße. All dies sind letztendlich Folgen einer unzureichenden Behandlung im Kindesalter. Deswegen ist es auch so wichtig, dass man die Dosis so fein adjustiert und nicht in diesen großen 5-mg-Schritten, sondern in feinen Schritten, um eine möglichst geringe Therapiedosis zu finden, die ausreicht. Dann muss es auch einmal möglich sein, dass die Dosis eben nicht auf die nächsten 5 mg gerundet ist, sondern eben bei 3 oder 4 mg liegt, um ebendiesen über viele Jahre in der Kindheit auflaufenden Summeneffekt einer Übertherapie zu minimieren, damit diese Kinder dann als Erwachsene eben keine bleibenden Schäden und chronischen Erkrankungen bekommen, die wir aus der Literatur kennen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kamrath. – Frau Boldt, bitte.

Frau Dr. Boldt: Ich habe noch zwei Fragen an den pU. Zum einen hatten Sie die Sicherheit der Rezepturen in Apotheken quasi insgesamt infrage gestellt. Deswegen die Frage: Wie viel Rezepturen wurden denn bei Neumann et al. untersucht? Natürlich gibt es Qualitätssicherung in der Apotheke. Es gibt Einwaagen, die doppelt kontrolliert und protokolliert werden.

Das Zweite wäre: Alkindi ist eine Kapsel mit Granulat, das entnommen werden muss. Gibt es da Informationen, welche Reste da in der Kapsel bleiben? Die Kapsel darf offenbar auch nicht geschluckt werden. Was passiert, wenn sie geschluckt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Die erste Thematik ist: Damals hatten wir über die AGS-Elterninitiative die Eltern gebeten, uns sozusagen wild zufällig 20 Kapseln ihrer momentan an das Kind verabreichten Medikation zur Verfügung zu stellen. Wir haben 65 Chargen á 20 Kapseln eingesammelt. Es gab darunter einzelne Chargen, die mit Olivenöl angerührt waren; sie kamen schon schmierig an. Wir konnten da gar kein Cortisol herausholen, weil das irgendwie in dem Öl war. Ich weiß nicht, was da drin war. Dann gab es diese 5 Prozent, bei denen wir mit allen Messverfahren überhaupt kein Hydrocortison darin finden konnten. Insgesamt waren es dann, glaube ich, 62 Chargen, die mit jeweils 20 Kapseln in die Messung gegangen sind. Es gab noch mehr Chargen, die nicht 20 Kapseln eingeschendet hatten und deshalb aus der Publikation herausgefallen sind. Insgesamt waren das über tausend Einzelkapseln, die untersucht worden sind.

Ich denke, man kann vieles sagen, aber ich glaube nicht, dass da ein Selection Bias drin war. Wir haben weder Apotheken gezielt aufgefordert, noch haben wir nach schlechten Kapseln gefragt oder sonst irgendetwas, sondern das war tatsächlich ein zufälliges Blitzlicht, das es da gab.

Dann zur zweiten Frage nach der Anwendung von Alkindi: Die Kapseln von Alkindi sind transparent. Die Granula sind relativ groß, so 2 mm, sodass ich sehr gut sehe, ob da etwas drinbleibt oder nicht. Nach unserer Erfahrung ist das Ausleeren der Kapseln kein Problem; anders als bei den manchmal in den Apotheken verwendeten Gelatine-Kapseln, die in der Regel nicht transparent, sondern trüb sind, bei denen man also von außen nicht sieht, ob noch etwas drin ist, kann man da sehr gut sehen, ob das komplett ist. Das einzige Problem, das wir einmal bei der Gabe hatten, war: Wenn das Kind niest, fliegen die Granula vom Löffel weg, weil sie so leicht sind. Aber dann kriegt es halt eine andere Kapsel.

Zur Frage danach, was geschieht, wenn die Kapseln doch geschluckt werden: Die Kapselhüllen sind schnell resorbierbar, es sind also apothekenübliche Kapseln, die sich im Magen zersetzen. Es ist jetzt keine Studie damit gemacht worden, aber wir gehen davon aus, dass die Kapsel innerhalb von zehn Minuten das Granulat im Magen freisetzt, sodass die Freisetzung des Wirkstoffs damit korrekt und in voller Dosis erfolgt. Es ist nicht so, dass sie dann als geschlossene Kapsel durch den ganzen Darm wandert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Frau Boldt?

Frau Dr. Boldt: Ja. – Wieso gibt es dann den Hinweis, dass die Kapsel nicht geschluckt werden darf? Das klingt so gefährlich.

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Den gibt es daher, weil wir uns in der Studie auf ein Verfahren einigen mussten. Wir hätten sonst zwei Studiengruppen machen müssen mit viel mehr Patienten, die schwer zu bekommen sind. Die einen schlucken die Kapseln ganz, die anderen offen. Da wir die Neugeborenen und die kleinen Säuglinge drin hatten, wo Kapselschlucken überhaupt keine Alternative ist, haben wir gesagt, alle können das Granulat

entweder direkt in den Mund schütten oder vom Löffel nehmen; wir sind uns aber sehr wohl bewusst, dass diese Kapsel resorbierbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Neumann, bitte.

Frau Dr. Neumann (Charité): Ich habe noch eine Anmerkung zur Sicherheit: Die Kapsel ist durchsichtig, aber auf der Kapsel ist die genaue Dosierung angegeben, also 0,5, 1 mg, 2 mg oder 5 mg, was besonders für andere Personen, die die Kapseln verabreichen, wie zum Beispiel die Kindergärtnerin, ganz wichtig ist. Die derzeitigen Kapseln sind oft, aber nicht immer farbig markiert; aber man kann der Kapsel nicht mehr ansehen, wie viel Milligramm enthalten sind. Wenn die Kinder jetzt doch die Kindertageseinrichtung besuchen und die Eltern eben nicht alle acht Stunden die Medikamente verabreichen können, reicht auch der Medikamentenplan. Dann macht die Kindergärtnerin oder der Pflegedienst das manchmal, er kann sich aber auch noch einmal vergewissern, dass er den Kindern die richtige Dosis verabreicht, weil es eine Rückversicherung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine Fragen mehr? – Jetzt haben wir viel über die Missstände im derzeitigen Versorgungssystem gesprochen, wenig über den Wirkstoff. Aber das ist ja klar: Der Vorteil, wenn er denn gegeben ist, liegt hier in der feineren Dosiermöglichkeit und im Beseitigen der vorhandenen Fehler. Das sollte jetzt keine Missbilligung gegenüber dem Wirkstoff sein. Sie sagen ja selbst: Der Zusatznutzen liegt eben, wenn er gegeben ist, in der genaueren Dosiermöglichkeit und vor allen Dingen in der Verlässlichkeit des Inhalts.

Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit zur Zusammenfassung geben, Herr Caesar, wenn Sie möchten, bitte.

Herr Caesar (Diurnal Ltd.): Im Wesentlichen hat die Diskussion das gezeigt, was ich bereits im Eröffnungsstatement dargelegt habe. Für Kinder besteht natürlich unbestreitbar die Notwendigkeit einer dosisadäquaten und akkuraten Dosierung, die auch eine kindgerechte Dosierung ist. Wir stellen momentan bei dem jetzigen Standard of Care fest, dass es große Abweichungen gibt, dass Kinder aufgrund von Dosisungenauigkeiten Gesundheitsrisiken oder Langzeitentwicklungsproblemen ausgesetzt sind.

Mit dem, was Alkindi bietet, praktisch mit der entsprechenden Dosisgenauigkeit, haben Kinder eine höhere therapeutische Sicherheit zur Erreichung des Therapieziels. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Praktisch ist es mit Alkindi möglich, den körpereigenen Cortisol-Tagesrhythmus korrekt und gut abzubilden. Das ist der Anspruch, etwas, was nicht richtig funktioniert, durch etwas Kindgerechtes zu ersetzen, was Eltern und Kindern gleichermaßen hilft. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. Es sollte ja gerade das Wesen einer PUMA-Zulassung sein, dass es eben dann kindgerechte Darreichungsformen gibt.

Herzlichen Dank, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert wurde, selbstverständlich in unserer Bewertung berücksichtigen. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-295 Hydrocortison

Stand: Februar 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Hydrocortison

[bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	keine
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Hydrocortison H02AB09 Alkindi®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)
Hydrocortison H02AB09 generisch z.B. Jenapharm	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z. B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalektomie), sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z. B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophysektomie) [...] Tagesdosis für Kinder: 10 bis 15 mg Hydrocortison pro m ² Körperoberfläche pro Tag. Abschnitt 4.4 der FI: Die Anwendung von Hydrocortison 10 mg JENAPHARM bei Kindern im Wachstumsalter erfordert eine strenge ärztliche Überwachung. <i>Stand FI: Mai 2017</i>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	4
Indikation:	4
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews	6
Systematische Reviews	6
Leitlinien.....	7
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	8
Literatur.....	9

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *adrenaler Insuffizienz und Mobus Addison* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.01.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 177 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 1 Quelle, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurde.

Indikation:

- Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)

Abkürzungen:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA-Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAI	Primary adrenal insufficiency
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

- Es wurden keine Berichte oder Beschlüsse zum AWG identifiziert.

Cochrane Reviews

- Es wurden keine Cochrane Reviews zum AWG identifiziert.

Systematische Reviews

- Es wurden keine systematischen Reviews zum AWG identifiziert.

Leitlinien

<p>Bornstein SR et al., 2016 [1].</p> <p>Endocrine Society</p> <p>Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: <i>This clinical practice guideline addresses the diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency.</i></p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>2 extern in Auftrag gegebene systematische Reviews (je einen zum ACTH-Stimulationstest und zu verschiedenen Glukokortikoidtherapien)</p> <p>LL von Clinical Guidelines Subcommittee entwickelt, kein Funding, Conflicts of Interest offengelegt</p> <p>Zu jeder Empfehlung zugrundeliegende Evidenz erläutert</p> <p>LoE</p> <p><i>strong recommendations use the phrase “we recommend” and the number 1, and weak recommendations use the phrase “we suggest” and the number 2</i></p> <p>GoR</p> <p>Entsprechend Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><i>3.18 In children with PAI, we suggest treatment with hydrocortisone in three or four divided doses (total starting daily dose of 8 mg/m² body surface area) over other types of glucocorticoid replacement therapies, with doses adjusted according to individual need. (2/⊗⊗○○)</i></p> <p><i>3.19 In children with PAI, we suggest avoiding synthetic, long-acting glucocorticoids (eg, prednisolone, dexamethasone). (2/⊗⊗○○)</i></p> <p><i>3.20 We suggest monitoring glucocorticoid replacement by clinical assessment, including growth velocity, body weight, blood pressure, and energy levels. (Ungraded best practice statement)</i></p> <p><i>3.21 In children with PAI and confirmed aldosterone deficiency, we recommend treatment with fludrocortisone (starting dosage, 100 µg/d). For infants, we recommend sodium chloride supplements in the newborn period and up to the age of 12 months. (1/⊗⊗○○)</i></p> <p>Keine RCTs zur Glukokortikoidsubstitutionstherapie bei Kindern mit PAI verfügbar.</p>

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.01.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Adrenal Insufficiency"]
2	[mh "Addison Disease"]
3	[mh "Adrenal Hyperplasia, Congenital"]
4	((adrenal or adrenocortical or adreno*cortical) next (insufficienc* or hypofunction*)):ti,ab,kw
5	Addison* next (disease* or syndrome*):ti,ab,kw
6	(congenital next adrenal next Hyperplasia*):ti,ab,kw
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
8	#7 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.01.2018

#	Suchfrage
1	Adrenal Insufficiency[mh]
2	Addison Disease[mh]
3	Adrenal Hyperplasia, Congenital [mh]
4	(((adrenal[tiab]) OR adrenocortical[tiab]) OR ("adreno cortical"[tiab])) AND ((insufficienc*[tiab]) OR hypofunction*[tiab] OR dysfunction*[tiab])
5	Addison*[tiab] AND (disease*[tiab] OR syndrome*[tiab])
6	Morbus Addison[tiab]
7	Congenital[tiab] AND Adrenal[tiab] AND Hyperplasia*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.01.2018

#	Suchfrage
1	Adrenal Insufficiency[mh]
2	Addison Disease[mh]
3	Adrenal Hyperplasia, Congenital [mh]
4	(((adrenal[tiab]) OR adrenocortical[tiab]) OR ("adreno cortical"[tiab])) AND ((insufficienc*[tiab]) OR hypofunction*[tiab] OR dysfunction*[tiab])
5	Addison*[tiab] AND (disease*[tiab] OR syndrome*[tiab])
6	Morbus Addison[tiab]

7	Congenital[tiab] AND Adrenal[tiab] AND Hyperplasia*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
10	((#9) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

Literatur

1. **Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al.** Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(2):364-389.