

IQWiG-Berichte – Nr. 656

Hydrocortison (Nebenniereninsuffizienz bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-29
Version: 1.0
Stand: 10.08.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Hydrocortison (Nebenniereninsuffizienz bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.05.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-29

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Stadtspital Waid, Zürich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ana Liberman
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Vjollcë Olluri
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Hydrocortison, Nebennierenunterfunktion, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords: Hydrocortisone, Adrenal Insufficiency, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	8
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	8
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	9
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.2 Studienpool	11
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	11
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	11
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	12
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	12
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	12

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	12
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	12
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	12
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	13
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	13
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	13
3	Kosten der Therapie	14
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	14
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	14
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	17
3.2.1	Behandlungsdauer	18
3.2.2	Verbrauch	18
3.2.3	Kosten.....	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	21
3.2.6	Versorgungsanteile	21
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	21
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	23
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	23
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	23
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
5	Literatur	28
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Hydrocortison (Alkindi).....	3
Tabelle 3: Hydrocortison (Alkindi) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Hydrocortison (Alkindi).....	5
Tabelle 5: Hydrocortison (Alkindi) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 6: Hydrocortison (Alkindi) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	23
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	23
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGS	adrenogenitales Syndrom
CTD	Common Technical Document
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUMA	Paediatric-use Marketing Authorisation
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Hydrocortison gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2018 übermittelt.

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

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.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Hydrocortison gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Hydrocortison (Alkindi)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)	Hydrocortison
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das im vorliegenden Bericht zu bewertende Arzneimittel Hydrocortison mit dem Handelsnamen Alkindi – wird im Folgenden als Hydrocortison (Alkindi) bezeichnet – ist ausschließlich für die pädiatrische Anwendung (Paediatric-use Marketing Authorisation [PUMA]) zugelassen. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls den Wirkstoff Hydrocortison festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird deshalb im Folgenden als Hydrocortison (nicht Alkindi) bezeichnet.

Der pU folgt bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) liegen keine RCTs vor. Der pU legt die 2 einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. In die Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen und 1-malig mit Hydrocortison (Alkindi) behandelt. Die Studie Infacort 004 ist eine Folgestudie von Infacort 003. In der Studie Infacort 004 wird die Behandlung mit Hydrocortison (Alkindi) bei 18 der 24 Kinder fortgesetzt. Die Studie ist noch laufend.

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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Hydrocortison (Alkindi) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)	Hydrocortison	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre) mit Nebenniereninsuffizienz.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Hydrocortison (Alkindi)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)	Hydrocortison
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das im vorliegenden Bericht zu bewertende Arzneimittel Hydrocortison mit dem Handelsnamen Alkindi – wird im Folgenden als Hydrocortison (Alkindi) bezeichnet – ist ausschließlich für die pädiatrische Anwendung (Paediatric-use Marketing Authorisation [PUMA]) zugelassen. 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.

Der pU folgt bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Hydrocortison (Stand zum 10.02.2018)
- bibliografische Recherche zu Hydrocortison (letzte Suche am 10.02.2018)
- Suche in Studienregistern zu Hydrocortison (letzte Suche am 10.02.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.02.2018)

- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.02.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Hydrocortison (letzte Suche am 17.05.2018)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der pU beschreibt, dass die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich ist, da keine vergleichenden Studien identifiziert wurden und somit kein Brückenkompator vorliegt. Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) nicht geeignet, wie im Folgenden begründet wird.

Zu Hydrocortison (Alkindi) legt der pU im Abschnitt „Weitere Untersuchungen“ die 2 nicht vergleichenden Studien Infacort 003 [3-5] und Infacort 004 [6,7] vor. Die vorgelegten Studien Infacort 003 und Infacort 004 sind monozentrische, 1-armige Studien. In die Studie Infacort 003 wurden 24 Kinder < 6 Jahre mit Nebenniereninsuffizienz eingeschlossen und 1-malig mit Hydrocortison (Alkindi) behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie ist die maximale Cortisolkonzentration 4 Stunden nach Gabe des Prüfpräparats. Weitere Endpunkte sind die Cortisolkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten, Pharmakokinetik, Schmackhaftigkeit der Formulierung sowie Nebenwirkungen. Die Studie Infacort 004 ist eine Folgestudie von Infacort 003. In der Studie Infacort 004 wird die Behandlung mit Hydrocortison (Alkindi) bei 18 der 24 Kinder fortgesetzt. Die Dauer der Behandlung ist nicht festgelegt, sondern die Patientinnen und Patienten werden bis zum Abbruch der Therapie behandelt. Als primärer Endpunkt werden die Nebenwirkungen erfasst. Sekundäre Endpunkte sind die Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Cortisol- und Androgenspiegel. Studienbeginn war im März 2016. Die Studie ist noch laufend. Der pU legt einen Datenschnitt vom März 2017 vor.

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.

Für die Endpunkte Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene, Pharmakokinetik, Schmackhaftigkeit des Prüfpräparats, Wachstumsgeschwindigkeit und Nebenwirkungen legt der pU die Daten der Studien Infacort 003 und Infacort 004 vor. Zusätzlich stellt der pU für die Endpunkte Cortisolkonzentration, Pharmakokinetik und Nebenwirkungen narrativ die Inhalte der Common Technical Documents (CTDs) aus dem Zulassungsverfahren dar, die den Kenntnisstand zur Hydrocortison-Ersatztherapie bei Kindern und Erwachsenen beschreiben (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Dabei macht der pU keine Angaben, inwiefern dieser Darstellung eine systematische Recherche zugrunde liegt.

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. Der pU selbst leitet auf Basis der vorgelegten Daten keinen Zusatznutzen ab. Jedoch beansprucht der pU einen Zusatznutzen für Hydrocortison (Alkindi) auch ohne einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er begründet dies mit der erstmaligen Verfügbarkeit einer pädiatrischen Formulierung von Hydrocortison, da die Patientinnen und Patienten durch die bisher verfügbaren Formulierungen bzw. individuellen Rezepturen häufig eine zu hohe oder zu niedrige Dosis erhalten, was in der Folge zu unerwünschten Ereignissen oder unzureichenden Therapieergebnissen wie Wachstumsstillstand oder einem Anstieg des Mortalitätsrisikos führe. Um aber zu zeigen, dass sich aufgrund der pädiatrischen Formulierung ein Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, wären vergleichende Daten notwendig, die der pU, wie oben beschrieben, nicht vorlegt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Hydrocortison gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Hydrocortison (Alkindi) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)	Hydrocortison	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Diese Bewertung weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Hydrocortison (Alkindi) im vorliegenden Anwendungsgebiet Hydrocortison.

Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) im Vergleich zu Hydrocortison (nicht Alkindi) auf Basis patientenrelevanter Endpunkte.

Einschlusskriterien

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf folgende Punkte gefolgt.

Der pU führt aus, dass er die Ergebnisse aller klinischen Studien mit Hydrocortison (Alkindi) in Modul 4 A seines Dossiers darstelle. Darüber hinaus legt er die Inhalte der Abschnitte 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 der CTD des Zulassungsdossiers vor. Ergebnisse aus Studien mit Hydrocortison (nicht Alkindi) seien gegebenenfalls sowohl auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch auf der Seite der Intervention heranzuziehen. Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen auf das Beratungsgespräch des G-BA [8].

Des Weiteren erläutert der pU, dass in der vorliegenden Situation Intervention und Vergleichstherapie identische Wirkstoffe seien. Er schlussfolgert, dass auf Basis eines Vergleichs identischer Wirkstoffe, sowie identischer Formulierungen und Dosierungen grundsätzlich keine Möglichkeit bestehe einen Zusatznutzen von Hydrocortison (Alkindi) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Dieser Schlussfolgerung des pU wird nicht gefolgt. Der pU selber beschreibt in seinem Dossier die Vorteile der pädiatrischen Hydrocortison-Formulierung (Alkindi) gegenüber der für alle Altersstufen zugelassenen Hydrocortison-Formulierung (nicht Alkindi). 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.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) keine relevanten Daten vorliegen, bleiben diese Abweichungen ohne Konsequenz.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU für den direkten Vergleich gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der pU hat keine originäre Suche in MEDLINE durchgeführt, sondern lediglich eine Suche in der Datenbank Embase, die ebenfalls MEDLINE-Referenzen beinhaltet. Zusätzlich durch-

sucht der pU PubMed unter Hinzunahme eines „Filters“, der ausschließlich das Segment publisher[sb] zusammen mit „pubstatusaheadofprint“ beinhaltet. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen, wie beispielsweise aus dem Segment inprocess[sb], konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

Zudem hat der pU bei der Suche in Embase die Studienfilter von SIGN verwendet. Diese Filter sind im Gegensatz zu der Anforderung in der Dossiervorlage nicht validiert. Darüber hinaus schließt der pU bestimmte Publikationstypen wie „Letter“ aus. Iansavichene et al. weisen darauf hin, dass einige RCTs als „Letter“ publiziert werden und „Letter“ daher nicht durch eine einfache NOT-Verknüpfung auszuschließen sind [9].

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Limitierung nach Studien zu Kindern bzw. Jugendlichen vorgenommen, die die Suchoberflächen vorgibt. Grundsätzlich ist die Einschätzung, dass diese Form der Limitierung zurückhaltend zu verwenden ist. Im ICTRP beschreibt der Anbieter selbst die Einschränkungen des Filters zu „Clinical Trials in Children“ und weist auf die Möglichkeit hin, dass relevante Studien nicht erfasst werden könnten [10].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund der beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU hat für Hydrocortison gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für nicht randomisierte vergleichende Studien durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da er für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) keine nicht randomisierte vergleichende Studien vorlegt.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Hydrocortison gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs, für nicht randomisierte vergleichende Studien und für weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Als weitere Untersuchungen identifiziert der pU für Hydrocortison (Alkindi) die 2 einarmigen Studien Infacort 003 und Infacort 004. Die für die Vergleichstherapie Hydrocortison (nicht Alkindi) identifizierte Evidenz, stellt der pU in seinem Dossier nicht dar (siehe Abschnitt 2.3). Daher wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Insgesamt liegen keine relevanten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die im Dossier des pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Ihre Ergebnisse werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm eingeschlossenen 1-armigen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für Kinder < 8 Jahre einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ohne Angaben zur Wahrscheinlichkeit zu machen. Er begründet dies mit dem hohen medizinischen Bedarf für geeignete pädiatrische Formulierungen von Hydrocortison für Kleinkinder und Jugendliche. Für Kinder ≥ 8 bis < 18 Jahre leitet der pU kein Zusatznutzen ab, da er annimmt, diese seien mit den bisher verfügbaren Hydrocortison-Formulierungen bereits sicher behandelbar. Die von ihm vorgelegten Daten zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die im Dossier vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) nicht relevant.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Nebenniereninsuffizienz, stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der pädiatrischen Zulassung von Hydrocortison (Alkindi) als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) [11].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Neugeborene, Kinder und Jugendliche mit Nebenniereninsuffizienz eine ungenaue, häufig hochgradig variable Dosierung mit Hydrocortison aufgrund der bisher verfügbaren Präparate. Er verweist daher auf den Bedarf an ein Hydrocortisonpräparat, das speziell für Kinder mit Nebenniereninsuffizienz entwickelt worden ist, nicht individuell zubereitet werden muss und somit eine altersgerechte Dosierung ermöglicht.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Nebenniereninsuffizienz ist eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Nebennieren unzureichende Mengen an Steroidhormonen produzieren [12]. Sie kann sich je nach Ursache der Erkrankung als primäre, sekundäre oder tertiäre Nebenniereninsuffizienz manifestieren [13]. Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ausschließlich anhand des klassischen adrenogenitalen Syndroms (AGS).

Der pU beschreibt, dass das AGS die häufigste Form der Nebenniereninsuffizienz bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten darstellt und verweist auf eine Publikation von Rushworth et al aus dem Jahr 2016 [14]. Darüber hinaus zieht er ein Delphi-Panel aus dem Jahr 2018 [15] heran in dem 14 EU-Ärzte bestätigten, dass etwa 95 % der Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz im Alter von < 6 Jahren ein AGS haben. Er nimmt deshalb an, dass das AGS als Grundgesamtheit für die gesamte Zielpopulation mit Nebenniereninsuffizienz herangezogen werden kann. Die restlichen 5 % bezeichnet der pU als sonstige Formen der Nebenniereninsuffizienz.

Anschließend beschreibt der pU verschiedene Publikationen aus einer orientierenden Recherche zur Epidemiologie der Erkrankung. Odenwald et al. (2015) stellen die Ergebnisse eines Neugeborenencreenings in Deutschland auf klassisches AGS durch 21-Hydroxylasemangel in Bayern für die Jahre 1999 bis 2011 dar. Die Autoren definieren das klassische AGS als das Vorhandensein eines schweren Salzverlusts und einer weniger schweren Virilisierung. In dieser Publikation ist ein Anteil des 21-Hydroxylasemangels mit

1 / 12 457 Lebendgeburten angegeben [16]. Der pU gibt an, dass der Anteil von 1 / 12 457 der Anteilsspanne für Europa aus der Publikation von Nimkarn et al. (2002) entspricht, in der der Anteil des klassischen AGS, verursacht durch einen 21-Hydroxylasemangel, in Europa bei 1 / 16 000 bis 1 / 10 000 Lebendgeburten liegt [17]. Weiterhin weist der pU auf eine Publikation von Coulm et al. (2012) hin, in der ein AGS-Anteil von 1 / 15 699 Lebendgeburten in Frankreich aufgezeigt ist. Zudem verweist der pU auf eine Poster-Präsentation von Luxenberger et al. (2013), in der ein AGS-Anteil von 1 / 10 132 pro Lebendgeburten in Österreich dargelegt ist.

Für die Bestimmung der Zielpopulation nimmt der pU einen Anteil von 1 / 15 000 bis 1 / 10 000 Lebendgeburten für eine Nebenniereninsuffizienz an.

Anschließend ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wie folgt:

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation betrachtet der pU die Anzahl der Neugeborenen sowie der 1- bis 17-Jährigen in 2016 in Deutschland. Er ermittelt eine Gesamtpopulation dieser Altersspannen von 13 472 000 Personen und verweist auf die Angaben eines Online-Statistikportals für das Jahr 2016 [18]. Nachfolgend multipliziert er diese Anzahl mit dem Anteil des durch einen Mangel an 21-Hydroxylase verursachtes AGS bei Lebendgeburt (1 / 15 000 bis 1 / 10 000) und erhält eine Spanne von 898 bis 1347 Patientinnen und Patienten. Basierend auf den Angaben des GKV-Spitzenverbandes zur Gesamtzahl der GKV-Versicherten in 2016 bestimmt der pU einen GKV-Anteil von 87,2 % [19,20]. Er berechnet damit eine Anzahl von 783 bis 1175 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Abschließend unterteilt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in das klassische AGS in Höhe von 744 bis 1116 (95 %) und sonstige Formen der Nebenniereninsuffizienz in Höhe von 39 bis 59 (5 %) auf.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Selektion der Zielpopulation ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar.

Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt:

- Der pU berücksichtigt für die Herleitung der Zielpopulation nur die Patientengruppe mit klassischem AGS. Die Einschätzung, dass 95 % der pädiatrischen Patientengruppe mit Nebenniereninsuffizienz ein AGS aufweisen bezieht sich ausschließlich auf Kinder unter 6 Jahren [15]. Eine Übertragung auf die gesamte Zielpopulation ist somit unsicher. In der Publikation von Rushworth et. al (2016) ist angegeben, dass das AGS zwar die häufigste Ursache für Nebenniereninsuffizienz bei Kindern ist, jedoch liegen keine weiteren Angaben zu einem Anteilswert darin vor [14]. Der pU verweist zudem darauf, dass die

Rate der sekundären und tertiären Nebenniereninsuffizienz zwar für Kleinkinder als vernachlässigbar angesehen werden kann, für die übrige Zielpopulation jedoch mit zunehmendem Alter ansteigt. Insgesamt kommen daher mehr Kinder für eine Behandlung mit Hydrocortison (Alkindi) infrage, als vom pU anhand der Patientengruppe mit klassischem AGS ausgewiesen.

- Für seinen angenommenen Anteil der Patientinnen und Patienten mit klassischem AGS (1 / 15 000 bis 1 / 10 000) gibt es keine konkrete Evidenz.
- In seinem letzten Schritt überträgt der pU den von ihm angesetzten Anteil des klassischen AGS an allen Patientinnen und Patienten mit Nebenniereninsuffizienz (95 %) auf die von ihm ermittelte Anzahl der GKV-Zielpopulation (783 bis 1175). Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation allein auf der Patientengruppe mit klassischem AGS basiert.

Aufgrund der genannten wesentlichen 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.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erwartet keine wesentlichen Veränderungen in zukünftigen Prävalenz- oder Inzidenzraten in den nächsten 5 Jahren.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ausschließlich für Neugeborene und Kinder bis unter 8 Jahre.

Für die Ermittlung der Größe der pädiatrischen Patientengruppe im Alter von 0 bis unter 8 Jahren nimmt der pU eine gleichmäßige Verteilung auf die einzelnen Altersstufen an. Er berechnet somit für die Altersspanne der 0- bis 7-Jährigen in 2016 in Deutschland eine Gesamtpopulation von 6 117 000 Personen.

Basierend auf einem GKV-Anteil von 87,2 % berechnet der pU eine Anzahl von 356 bis 534 pädiatrischen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Abschließend bestimmt der pU die Anzahl der pädiatrischen Patientengruppe mit klassischem AGS in Höhe von 338 bis 507 (95 %) und sonstiger Nebenniereninsuffizienz in Höhe von 18 bis 27 (5 %).

Das Vorgehen des pU zur Selektion der pädiatrischen Patientengruppe mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Es gelten die gleichen Kritikpunkte, die unter Abschnitt 3.1.3 beschrieben werden.

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

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

Die zu bewertende Therapie Hydrocortison (Alkindi) liegt in Form eines Granulats zur Entnahme aus Kapseln mit einer Wirkstoffstärke von 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg vor. Die Verabreichung des Granulats erfolgt oral.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre) ist Hydrocortison (nicht Alkindi).

Der pU erläutert, dass Hydrocortison (nicht Alkindi) zurzeit als

- 1) Fertigarzneimittel (Tablette mit einer Wirkstoffstärke von 10 mg) oder
- 2) Rezeptur in Form von Kapseln mit einer patientenindividuellen Wirkstoffstärke

zur Anwendung kommt.

Dabei erfolge in der klinischen Praxis eine Umstellung der patientenindividuell hergestellten Kapseln auf das Fertigarzneimittel sobald „die erforderliche Tagesdosis sicher verordnet werden kann (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.3)“. Da unklar sei, ab wann die Umstellung erfolge, stellt der pU sowohl die Kosten für das Fertigarzneimittel als auch die Rezeptur in Form von Kapseln für die gesamte Zielpopulation ab der Geburt bis 18 Jahre dar.

zu 1) Bei Zugrundelegung des Fertigarzneimittels Tabletten mit 10 mg Hydrocortison als zweckmäßige Vergleichstherapie ist laut Fachinformation ausschließlich eine Teilung in gleiche Hälften vorgesehen [21,22]. Daher ist nur bei einer Einzeldosis von 5 mg beziehungsweise 10 mg (oder Vielfaches) eine Gabe von Tabletten als Fertigarzneimittel angezeigt. Diese Voraussetzung ist in den nachfolgenden Berechnungen nicht gegeben, daher wird das Fertigarzneimittel Tabletten mit 10 mg Hydrocortison nicht berücksichtigt.

zu 2) Der pU stellt die Herstellung und damit die Kosten der Rezeptur in Form von Kapseln mit einer patientenindividuellen Wirkstoffstärke über 2 Wege dar:

- unter Verwendung von Hydrocortison als Rezeptursubstanz
- unter Verwendung von zerkleinerten Tabletten des Fertigarzneimittels mit 10 mg Hydrocortison

Die Herstellung von Hydrocortison-Kapseln als patientenindividuelle Rezeptur kann anhand der standardisierten Rezepturhinweise des Deutschen Arzneimittel-Codex / des Neuen Rezeptur-Formulariums (DAC/NRF) als Hydrocortison in Form einer Rezeptursubstanz bewertet werden [23]. Eine Bewertung der patientenindividuell hergestellten Kapseln mithilfe zerkleinerter Tabletten des Fertigarzneimittels mit 10 mg Hydrocortison erfolgt nicht.

Die vom pU angegebenen Kosten der Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz beruhen auf denselben Wirkstoffstärken und derselben Anzahl an Kapseln pro Herstellungsprozess wie für Hydrocortison (Alkindi) (50 Kapseln zu je 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg oder 5,0 mg). Dieser Ansatz ermöglicht eine Vergleichbarkeit der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison Rezeptursubstanz und des zu bewertenden Arzneimittels, weicht jedoch von der Anzahl an Kapseln der Herstellungsanweisung des DAC/NRF (60 Stück pro Herstellungsprozess) ab. Zudem ist eine Übertragbarkeit der Herstellungsanweisungen des DAC/NRF für eine Wirkstoffstärke von 1 mg auf alle Wirkstoffstärken unklar [23,24].

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Hydrocortison von einer kontinuierlichen Therapie aus. Dafür zieht er die Zulassung der zu bewertenden Therapie als auch die Fachinformation des Fertigarzneimittels Tabletten mit 10 mg Hydrocortison heran [11,21,22]. Die Angaben sind nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Zulassung von Hydrocortison (Alkindi) weist auf eine individuell angepasste Dosierung hin. Als Ersatztherapie empfiehlt sie Dosen von 8 bis 10 mg/m²/Tag bei Patientinnen und Patienten mit reiner Nebenniereninsuffizienz und 10 bis 15 mg/m²/Tag bei Patientinnen und Patienten, die zusätzlich am adrenogenitalen Syndrom (AGS) leiden. Es erfolgt normalerweise eine Aufteilung in 3 bis 4 Einzelgaben [11].

Für seine Berechnungen legt der pU die Gehan-George-Formel [25] und die medianen geschlechts- und altersspezifischen Körpermaße für Kinder im Alter von 0 Monate (unteres Grenzalter) und 18 Jahre (oberes Grenzalter) gemäß den Angaben aus dem Referenzband „Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [26] zugrunde. Somit ermittelt er als Untergrenze eine Körperoberfläche von 0,232 m² (Mädchen im Alter von 0 Monaten) und als Obergrenze eine Körperoberfläche von 1,921 m² (Jungen im Alter von 18 Jahren).

Der pU berechnet für das zu bewertende Arzneimittel für die Patientengruppe mit reiner Nebenniereninsuffizienz einen Verbrauch von 1,86 mg/Tag bis 19,21 mg/Tag und für die Patientengruppe, die zusätzlich am AGS leidet, einen Verbrauch von 2,32 mg/Tag bis 28,82 mg/Tag.

Beim Heranziehen der Dubois-Formel und eines Durchschnitts der medianen Körpermaße für Jungen und Mädchen werden niedrigere mittlere Tagesdosen ermittelt.

Der pU berechnet einen Jahresverbrauch, indem er die ermittelte Tagesdosis (z. B. 1,86 mg) mit 365 Tagen multipliziert (z. B. Jahresverbrauch 678,90 mg). Einen Verbrauch an Kapseln stellt der pU nicht dar.

Im weiteren Verlauf seiner Berechnungen multipliziert der pU den ermittelten Jahresverbrauch in mg mit den minimalen beziehungsweise maximalen Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro mg (1,77 €/mg beziehungsweise 2,10 €/mg). Die minimalen beziehungsweise maximalen Kosten pro mg gewinnt er mithilfe der berechneten Kosten pro Packung und für jede Wirkstoffstärke.

Somit berücksichtigt der pU nicht, dass laut Zulassung der zu bewertenden Therapie [11] sowohl die Tagesdosis auf 3 oder 4 Einzelgaben aufgeteilt wird als auch bei der Einzelgabe das gesamte Granulat aus der Kapsel entnommen werden muss. Dies macht in manchen Fällen eine Rundung der gegebenen Dosis und bei der Einzelgabe gegebenenfalls eine Kombination an Wirkstoffstärken der zu bewertenden Therapie erforderlich.

Den Verbrauch pro Tag der Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison Rezeptursubstanz berechnet der pU analog zu dem Verbrauch der zu bewertenden Therapie. Er legt für die Rezeptur jedoch eine andere Dosierung als für Hydrocortison (Alkindi) zugrunde, indem er die Fachinformation des Fertigarzneimittels Tabletten mit 10 mg Hydrocortison heranzieht [21,22]. Dieses Vorgehen erschwert eine Vergleichbarkeit der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison Rezeptursubstanz und des zu bewertenden Arzneimittels, da die empfohlenen Dosierungen der Zulassung bzw. Fachinformation voneinander abweichen. Im Gegensatz zu der zu bewertenden Therapie ist in der Fachinformation des Fertigarzneimittels Tabletten mit 10 mg Hydrocortison eine empfohlene Tagesdosis von einheitlich 10 bis 15 mg/m²/Tag angegeben [21,22]. Somit berücksichtigt der pU für die Patientengruppe mit reiner Nebenniereninsuffizienz und die Patientengruppe, die zusätzlich am adrenogenitalen Syndrom leiden, den gleichen Verbrauch. In der Zulassung von Hydrocortison (Alkindi) befindet sich zudem ein Hinweis bei einer Umstellung der Therapie mit Hydrocortison: „Bei der Umstellung von Patienten von einer herkömmlichen oralen Hydrocortison-Ersatztherapie auf Alkindi [Hydrocortison] kann eine identische tägliche Gesamtdosis gegeben werden. Alkindi [Hydrocortison] ist therapeutisch gleichwertig mit herkömmlichen Hydrocortison-tabletten [11].“ Zum Zwecke der Vergleichbarkeit kann daher eine gleiche tägliche Gesamtdosis angenommen werden.

Den Jahresverbrauch der Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz ermittelt der pU wiederum analog zu der zu bewertenden Therapie. Dementsprechend berücksichtigt er nicht die Aufteilung der Tagesdosis in Einzelgaben. Wie bei dem zu

bewertenden Arzneimittel, ist auch hier von einer Rundung der Dosis und bei der Einzelgabe gegebenenfalls von einer Kombination an Wirkstoffstärken auszugehen.

3.2.3 Kosten

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.

Für die Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz berechnet der pU analog zum zu bewertenden Arzneimittel die Kosten für 50 Kapseln und die Wirkstoffstärken 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg. Die Berechnung erfolgt auf Basis der gültigen Hilfstaxe für Apotheken [27], unter anderem unter Berücksichtigung der Kosten für die Rezeptursubstanzen, eines Wirkstoffzuschlags von 10 % [28] und eines Apothekenzuschlags von 8,35 € je Rezeptur [29].

Einige Berechnungsschritte sind nicht vollständig nachvollziehbar:

- 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, 1 mg Wirkstoffstärke, Mannitol-Siliciumdioxid als Füllmittel sowie die Verwendung der gravimetrischen Methode nach NRF I.9.3.1 [28].
- Der Festzuschlag gemäß der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [29] von 90 % auf den Apothekeneinkaufspreis von Hydrocortison-Rezeptursubstanz, dem Weithalsglas sowie den Gelatinekapseln ist nicht berücksichtigt.
- Die Kosten für den Füllstoff der Kapseln (Mannitol) sind nicht nachvollziehbar. Zudem empfiehlt das DAC/NRF ein Mannitol-Siliciumdioxid-Füllmittel.
- Der Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €, der auch bei Rezepturen zum Tragen kommt, ist nicht berücksichtigt.
- 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.

Insgesamt sind pro Herstellungsprozess die Kosten für die Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz für alle 4 Wirkstoffstärken überschätzt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels beinhalten die Arzneimittelkosten. Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz beinhalten auch die Kosten für die Herstellung der Kapseln in einer Apotheke.

Für das zu bewertende Arzneimittel berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin oder Patient in Höhe von 1201,65 € bis 14 724,47 € für die Behandlung bei reiner Nebenniereninsuffizienz und 1498,84 € bis 22 090,53 € für die Behandlung bei AGS. Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sind für die Untergrenze jeweils in der Größenordnung plausibel und jeweils für die Obergrenze überschätzt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind in Tabelle 8 dargestellt.

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.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass das zu bewertende Arzneimittel Hydrocortison (Alkindi) in der Altersgruppe von Geburt bis unter 8 Jahre einen maßgeblichen Versorgungsanteil einnehmen wird, da es eine dosisadäquate Behandlung erlaubt. Für die älteren Kinder und Jugendliche geht der pU dagegen davon aus, dass das zu bewertende Arzneimittel nur wenig oder gar nicht verordnet wird.

Angaben zur Eingrenzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation z. B. bei Patientinnen und Patienten mit einer Dysphagie macht der pU nicht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Insgesamt ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da der pU in seiner Herleitung ausschließlich die Patientengruppe mit klassischem AGS berücksichtigt.

Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels beinhalten die Arzneimittelkosten. Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz beinhalten auch die Kosten für die Herstellung der Kapseln in einer Apotheke.

Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sind für die Untergrenze jeweils in der Größenordnung plausibel und jeweils für die Obergrenze überschätzt.

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.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Hydrocortison (Alkindi) ist angezeigt als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Hydrocortison (Alkindi) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)	Hydrocortison	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Hydrocortison (Alkindi)	Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)	783–1175	Die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Insgesamt ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da der pU in seiner Herleitung ausschließlich die Patientengruppe mit klassischem adrenogenitalem Syndrom berücksichtigt.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € ^a	Kommentar
Hydrocortison (Alkindi)	Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)	1201,65–14 724,47 ^b bzw. 1498,84–22 090,53 ^c	Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze jeweils in der Größenordnung plausibel und jeweils für die Obergrenze überschätzt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Hydrocortison (nicht Alkindi)	Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)	42,34–841,54 ^{b, c}	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 [21,22]. Daher ist nur bei einer Einzeldosis von 5 mg beziehungsweise 10 mg (oder Vielfaches) eine Gabe von Tabletten als Fertigarzneimittel angezeigt. Diese Voraussetzung ist in den Berechnungen des pU jedoch nicht gegeben.
		194,76–23 984 ^{b, c}	Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten der Rezeptur in Form von Kapseln mit Hydrocortison-Rezeptursubstanz sind für die Untergrenze jeweils unterschätzt und jeweils für die Obergrenze überschätzt.
		304,85–31 873,48 ^{b, c}	Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten der Rezeptur in Form von Kapseln mit zerkleinerten 10 mg Tabletten des Fertigarzneimittels Hydrocortison werden nicht bewertet, da die Herstellung von Hydrocortison-Kapseln als patientenindividuelle Rezeptur in den standardisierten Rezepturhinweisen des DAC/NRF ausschließlich mit Hydrocortison als Rezeptursubstanz aufgeführt ist [23].
a: Angaben des pU b: Arzneimittelkosten für die Patientengruppe mit reiner Nebenniereninsuffizienz c: Arzneimittelkosten für die Patientengruppe, die zusätzlich am adrenogenitalen Syndrom leiden. DAC: Deutscher Arzneimittel-Codex; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NRF: Neues Rezeptur-Formularium; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels sind identisch für Patienten mit AI und congenitaler adrenaler Hyperplasie.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung muss abhängig vom Ansprechen des Patienten individuell angepasst werden. Es soll die niedrigstmögliche Dosis angewendet werden.

Das klinische Ansprechen auf die Behandlung ist zu überwachen und die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen beobachtet werden, die möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit Dysphagie oder frühgeborene Säuglinge, bei denen die orale Nahrungsaufnahme noch nicht etabliert ist.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Adrenale Krise

Wenn das Kind erbricht oder akut erkrankt, sollte unverzüglich eine parenterale Hydrocortisongabe eingeleitet werden. Die Betreuungspersonen des Kindes sollten darin geschult sein, in Notfällen eine solche Anwendung vorzunehmen.

Bei plötzlichem Absetzen der Behandlung mit Alkindi® besteht die Gefahr, dass es zu einer adrenalen Krise und zum Tod kommt. Durch zu schnelles Absetzen von Corticosteroiden kann eine arzneimittelinduzierte sekundäre Nebenniereninsuffizienz auftreten; das Risiko hierfür kann durch eine allmähliche Dosisreduktion verringert werden. Eine solche relative Insuffizienz kann nach Absetzen der Therapie noch mehrere Monate fortbestehen. Wenn in dieser Zeit Stresssituationen auftreten, sollte die Corticosteroid therapie wieder aufgenommen werden. Infektionen und Impfungen

Ein Ersatz von Corticosteroiden bei Nebenniereninsuffizienz führt nicht zu Immunsuppression und stellt daher keine Kontraindikation für die Gabe von Lebendimpfstoffen dar.

Bei der Hydrocortison-Ersatztherapie ist keine Erhöhung des Infektionsrisikos zu erwarten, alle auftretenden Infektionen sind jedoch stringent zu behandeln und es muss frühzeitig mit der Gabe von Steroid-Stressdosen begonnen werden. Bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz besteht bei Infektionen die Gefahr einer lebensbedrohlichen adrenalen Krise. Daher ist eine erhöhte klinische Wachsamkeit für Infektionen erforderlich und bei Infektionsverdacht ist frühzeitig ein Spezialist zu konsultieren.

Unerwünschte Wirkungen der Corticosteroid-Ersatztherapie

Die meisten unerwünschten Wirkungen von Corticosteroiden sind von der Dosis und der Expositionsdauer abhängig. Bei der Anwendung von Corticosteroiden als Ersatztherapie sind unerwünschte Wirkungen daher weniger wahrscheinlich.

Corticosteroide können bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen zu möglicherweise irreversiblen Wachstumsverzögerungen führen. Zur Behandlung sollte die geringstmögliche Dosis eingesetzt werden, die zur Erzielung der gewünschten klinischen Wirkung erforderlich ist. Falls eine Dosisreduktion möglich ist, sollte diese allmählich erfolgen.

Eine hoch dosierte Steroid-Ersatztherapie kann bei Kindern zu einer Beeinträchtigung der Knochenmineraldichte führen. Es sollte, abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten, die niedrigste wirksame Steroiddosis gegeben werden.

Die Patienten und/oder ihre Betreuungspersonen sind darauf hinzuweisen, dass bei erwachsenen Patienten unter Ersatzdosen von Hydrocortison potenziell schwere psychiatrische Nebenwirkungen wie Euphorie, Manie, Psychose mit Halluzinationen und Delirium beobachtet wurden. Die Symptome treten meist innerhalb einiger Tage oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf. Bei hoher Dosierung/systemischer Exposition ist das Risiko möglicherweise höher, die Dosierung lässt jedoch keine Vorhersage bezüglich des Einsetzens, der Art, des Schweregrads oder der Dauer der Reaktionen zu. Die meisten Reaktionen klingen nach einer Dosisreduktion oder nach Absetzen der Behandlung ab, es kann jedoch eine spezifische Behandlung erforderlich sein.

In seltenen Fällen wurden unter Corticosteroidbehandlung anaphylaktoide Reaktionen beobachtet, insbesondere bei Patienten, bei denen bereits anamnestisch Arzneimittelallergien aufgetreten waren.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen berichtet werden. Wenn Patienten mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig werden, sollten sie zur Ursachenabklärung an einen Augenarzt überwiesen werden. Zu den möglichen Ursachen gehören Katarakte,

Glaukome oder seltene Erkrankungen wie die zentrale seröse Chorioretinopathie, die nach der systemischen und topischen Therapie mit Corticosteroiden berichtet wurden.

Ausscheidung von Granulat

Da der innere Teil der Körnchen nach Freisetzung des Wirkstoffs nicht vom Darm resorbiert wird, sind im Stuhl manchmal Granulatreste sichtbar. Dies bedeutet nicht, dass das Arzneimittel seine Wirkung nicht entfaltet hat, und der Patient sollte deshalb keine zusätzliche Dosis einnehmen.

Weitere ausführliche Informationen sind dem Modul 3, Abschnitt 3.4, sowie der vollständigen, aktuellen Produktinformation für Alkindi® (Hydrocortison) zu entnehmen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. Eur J Endocrinol 2017; 177(2): 239-242.
4. Neumann U, Whitaker MJ, Wiegand S, Krude H, Porter J, Davies M 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): 21-29.
5. Diurnal Limited. Treatment of adrenal insufficiency in children: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.05.2017 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720952>.
6. Whitaker MJ, Spielmann S, Digweed D, Huatan H, Eckland D, Johnson TN et al. 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 Endocrinol Metab 2015; 100(4): 1681-1688.
7. Limited D. Extension study for patients entered into study Infacort 003: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.11.2017 [Zugriff: 17.05.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733367>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2017-B-295; Hydrocortison [unveröffentlicht]. 2018.
9. Iansavichene AE, Sampson M, McGowan J, Ajiferuke IS. Should systematic reviewers search for randomized, controlled trials published as letters? Ann Intern Med 2008; 148(9): 714-715.
10. World Health Organization. Clinical trials in children [online]. [Zugriff: 07.06.2018]. URL: <http://www.who.int/ictrp/child/search/en/>.
11. Diurnal. Diurnal: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
12. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med 2009; 360(22): 2328-2339.

13. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet 2014; 383(9935): 2152-2167.
14. Rushworth RL, Falhammar H, Munns CF, Maguire AM, Torpy DJ. Hospital admission patterns in children with CAH: admission rates and adrenal crises decline with age. Int J Endocrinol 2016; 2016: 5748264.
15. BresMed. Validation of links between treatment effects and outcomes and of healthcare resource assumptions in patients with adrenal insufficiency (AI) less than 6 years old. 2018.
16. Odenwald B, Dorr HG, Bonfig W, Schmidt H, Fingerhut R, Wildner M et al. Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency: 13 years of neonatal screening and follow-up in Bavaria. Klin Padiatr 2015; 227(5): 278-283.
17. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New MI. 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K et al (Ed). GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1993.
18. Statista. Bevölkerung: Zahl der Einwohner in Deutschland nach Altersgruppen am 31. Dezember 2016 (in Millionen) [online]. [Zugriff: 25.06.18]. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1365/umfrage/bevoelkerung-deutschlands-nach-altersgruppen/>.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. [Zugriff: 25.06.18]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
20. GKV-Spitzenverband. Zahlen und Grafiken [online]. [Zugriff: 25.06.18]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp.
21. Mibe. Hydrocortison 10 mg JENAPHARM. 2008.
22. Acis. Hydrocortison acis 10 mg Tabletten. 2017.
23. Hydrocortison zur pädiatrischen Anwendung [online]. In: DAC/NRF-Rezepturhinweise 14.03.2018 [Zugriff: 14.06.2018]. URL: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=10>.
24. Hydrocortison-Kapseln 1 mg [online]. In: Rezepturenfinder. 21.04.2017 [Zugriff: 14.06.2018]. URL: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php>.
25. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. Cancer Chemother Rep 1970; 54(4): 225-235.

26. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: RKI; 2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf;jsessionid=319ED4FA4D459515230A29BEA03CF70D.2_cid381?_blob=publicationFile.
27. Deutscher Apothekenverband. Hilfstaxe für Apotheken: 35. Ergänzungslieferung 2017. 2017.
28. Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker. Kapselherstellung in der Apotheke: Wirkstoffzuschlag [online]. URL: https://www.zentrallabor.com/pdf/ZL_Kapsel_Tb_Wirktab.pdf.
29. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 25.05.2018]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kongehl, Helmut Netzwerk Hypophysen- und Nebennieren- erkrankungen e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?