



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Hydrocortison**

Vom 1. November 2018

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Hydrocortison (Alkindi®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	6
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	6
2.4 Therapiekosten .....	7
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>14</b>

## 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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.

---

<sup>1</sup> 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*<sup>2</sup> 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 (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 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.

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

---

<sup>2</sup> 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](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/m<sup>2</sup>/Tag und bei Patienten mit androgenitalem Syndrom 10 – 15 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 3 oder 4 Einzelgaben. Da die Gabe von Hydrocortison verteilt auf 3 Einzelgaben laut Leitlinie 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/m<sup>2</sup>/Tag und bei Patienten mit androgenitalem Syndrom 15 – 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Die Tageshöchstosis ist 30 mg. Die tägliche Dosis erfolgt dabei aufgeteilt in 2 – 3 Einzelgaben, eine Verteilung auf 3 Einzelgaben wird laut Leitlinie<sup>2</sup> 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 Rezepturarztmittel (individuell hergestellte Kapseln) angegeben. Für die Berechnung der Kosten der Kapseln wurde der Rezepturhinweis des DAC/NRF<sup>3</sup> zugrunde gelegt. Die Berechnungen der Kosten sind unter „Kosten“ aufgeführt. Zur Vereinfachung wurden entsprechend der Kapseln von Alkindi® für die Rezepturarztmittel (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 2013<sup>4</sup>) und von Kindern und Jugendlichen die amtliche Repräsentativstatistik (Mikrozensus 2017<sup>5</sup>) herangezogen. Hieraus berechnet sich für Neugeborene eine Körperoberfläche von 0,21 m<sup>2</sup>, für Kinder im Alter von 6 Jahren von 0,9 m<sup>2</sup> und Jugendliche im Alter von 17 Jahren von 1,81 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> 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](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 <sup>6</sup>	Verbrauch nach Wirkstärke <sup>7</sup> /Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Hydrocortison (Alkindi®)	8 – 15 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>8</sup>	<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) mittags: 1 KAP (à 2 mg)	365	Summe: 1.095 KAP (à 2 mg) + 365 KAP (à 1 mg) + 365 KAP

<sup>6</sup> 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.

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

<sup>8</sup> 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/m<sup>2</sup>/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 10 – 15 mg/m<sup>2</sup>/Tag betragen.



Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstag <sup>6</sup>	Verbrauch nach Wirkstärke <sup>7</sup> /Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		13,50 mg (7/3,5/3,0)	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 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)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Hydrocortison	10 – 20 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>9</sup>	<u>Säugling</u> (0 Monate) 2,1 mg (1,1/0,5/0,5)	morgens: 1 KAP (à 1 mg)	365	Summe <sup>10</sup> : 365 KAP

<sup>9</sup> 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/m<sup>2</sup>/Tag und bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom 15 – 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag betragen.

<sup>10</sup> Rezepturarzneimittel (Kapseln).

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstag <sup>6</sup>	Verbrauch nach Wirkstärke <sup>7</sup> /Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			(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 Rezepturmittel mit Hydrocortison (Kapseln):

Für die Berechnung der Kosten wurde der Rezepturhinweis des DAC/NRF<sup>3</sup> zugrunde gelegt. Für die Herstellung von Rezepturmittel 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.

### 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 €
<b>Summe</b>			<b>100</b>	<b>9,99 €</b>

### 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 €
				<b>Summe</b>	<b>7,96 €</b>
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
					<i>Zwischensumme</i> 40,31 €
MwSt.					7,66 €
					<b>Kosten pro Packung</b> <b>47,97 €</b>

### 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 €
				<b>Summe</b>	<b><u>8,23 €</u></b>
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
				<i>Zwischensumme</i>	40,58 €
MwSt.					7,71 €
				<b>Kosten pro Packung</b>	<b><u>48,29 €</u></b>

#### 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 €
				<b>Summe</b>	<b><u>8,77 €</u></b>
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
				<i>Zwischensumme</i>	41,12 €
MwSt.					7,81 €
				<b>Kosten pro Packung</b>	<b><u>48,93 €</u></b>

#### 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 €
				<b>Summe</b>	<b><u>10,37 €</u></b>
zuzüglich Zuschläge bzw. MwSt.					
Rezepturzuschlag					24,00 €
Festzuschlag					8,35 €
				<i>Zwischensumme</i>	42,72 €
MwSt.					8,12 €
				<b>Kosten pro Packung</b>	<b><u>50,84 €</u></b>

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
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 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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) <sup>11</sup>	100 TAB à 10 mg	52,55 €	1,77 €	3,29 €	47,49 €

Stand Lauer-Taxe: 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 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.

<sup>11</sup> Festbetrag der Stufe II.

#### 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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