

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Hydrocortison

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. September 2018
von 13:58 Uhr bis 14:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Diurnal Limited:**

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

Angemeldete **Dolmetscherin:**

Frau Chisholm

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

Herr Cavlar
Frau Fink

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

Frau Dr. Neumann

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

Herr PD Dr. Kamrath

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

Herr Dr. Franken
Frau ten Haaf

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

Zunächst habe ich an den pharmazeutischen Unternehmer die herzliche Bitte, wenn Sie es wünschen, die wesentlichen Punkte aus Ihrer Sicht zum einen zum Wirkstoff, zum anderen zu möglichen

Kritikpunkten an der Dossierbewertung des IQWiG darzustellen. Wer möchte das machen? – Ja, bitte schön, Herr Caesar.

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

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

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

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

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

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

In Deutschland ist Hydrocortison als Tablette mit der Wirkstärke 10 mg verfügbar. Neugeborene und Kleinkinder benötigen jedoch inkrementelle Dosen von 0,5 bis 5 mg. Um diese sehr geringe und variable Dosis verabreichen zu können, werden unter Verwendung von Hydrocortison-Pulver patientenindividuell Rezepturen in der Apotheke zubereitet. Der Zubereitungsprozess unterliegt jedoch großen Schwankungen. Wie in einer kürzlich publizierten Studie von Neumann et al. gezeigt wurde, erfüllte circa ein Viertel der untersuchten Kapseln nicht die erforderlichen Genauigkeitsstandards für Rezepturen, und circa 5 Prozent der Kapseln enthielten keinerlei Hydrocortison. Dadurch sind Patienten einem erheblichen Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen und dauerhaften Gesundheitseinschränkungen ausgesetzt.

Die europäischen Zulassungsbehörden haben auf diese Notlage reagiert, und im Siebten Rahmenprogramm der Kommission wurde die Entwicklung einer kindgerechten Hydrocortisonformulierung zur Priorität erklärt. Alkindi erhielt eine PUMA-Zulassung von der Europäischen Kommission. Die EMA

würdigte die erteilte Zulassung in einer Presseerklärung als „first pediatric medicine to treat rare hormonal disorder“.

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

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

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

Wir freuen uns auf die Diskussion.

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

Als ich mich auf den Termin vorbereitet habe, hat sich für mich wirklich eine gewisse Betroffenheit eingestellt, als ich über die Varianz der Wirkstoffgehalte bei den Hydrocortisonrezepturen gelesen habe, insbesondere, dass überhaupt kein Wirkstoff drin ist. Deshalb die Frage: Ist aus Ihrer Sicht in den heutigen Standards – also Alkindi einmal hinweggedacht – eine adäquate Behandlung von Säuglingen und insbesondere Kleinkindern mit Hydrocortison möglich? Wie ist die Symptomatik bei Unter- und Überdosierungen? Dann habe ich die Frage: Welche Erfahrungen haben Sie jetzt? Gibt es da möglicherweise eine Differenz bei Kindern unter 6 Jahren und Kindern über 6 Jahren, was die Tabletteneinnahme betrifft, ja oder nein? – Ich weiß nicht, wer das machen möchte. – Herr Kamrath, bitte schön.

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

dass es bisher notwendig war, hier individuelle Kapselrezepturen anfertigen zu lassen, in der Regel in den lokalen Apotheken in der Nähe der Patienten.

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

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

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

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

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

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

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

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

(Vorsitzender Prof. Hecken nickt)

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

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

möglich, solche Kinder für Studien zu akquirieren; denn welche Eltern würden einer unsicheren Therapie zustimmen?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dann noch einmal zu der Therapie bei Kindern unter 6 Jahren in Ergänzung zu Dr. Kamrath: Er sagte ja, dass eine Unterdosierung lebensbedrohlich sein kann. Aber auch dann, wenn die Kinder nicht gleich versterben, führt eine teilweise Unterdosierung zu lebenslangen Veränderungen. Die Kinder gerade mit einem adrenogenitalen Syndrom haben das Risiko, zu früh in die Pubertät zu kommen, schon früh eine Skeletalterreife zu zeigen und später eine verminderte Endgröße zu haben. Das heißt, wenn wir sie auch nur ein Viertel- oder halbes Jahr unterdosiert behandeln, können sie lebenslange Konsequenzen davontragen, weil sie zu klein bleiben. Wir können das mit keiner optimalen Therapie mehr zurechtrücken, selbst wenn sie später im jugendlichen Alter einsetzt; dann ist das lebenslang so gegeben.

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Blankenstein (Diurnal Ltd.): Ich sitze hier zwar für Diurnal, rede jetzt aber eigentlich als Kinderarzt, weil es mich doch ein bisschen betrifft. Um Ihnen das klarzumachen: Jede Herstellung ist ein einzelner Prozess, für jeden Patienten und für jede Dosierung. Das heißt, wenn ich in einer Apotheke Kapseln in drei Stärken in Auftrag gebe, sind das drei Herstellungsprozesse mit zum Teil drei unterschiedlichen Fehlern. Es sind in der Regel 60 oder 120 Kapseln, die hergestellt werden. Bis mir als Arzt dann acht Wochen später auffällt, dass mit dem Patienten etwas nicht stimmt, sind sie in der Regel schon so weit aufgebraucht, dass ich gar nicht mehr genügend Kapseln hätte, um sie zur Nachmessung zu geben. Wir haben uns damals für die Studie zur Angewohnheit gemacht, immer 120 Kapseln zu verschreiben, dem Patienten 20 Kapseln wegzunehmen, weil das die Qualitätsmenge ist, und sie zur Messung zu geben. Aber es kann ja nicht Aufgabe einer Krankenhausambulanz sein, jetzt eine Qualitätssicherung für den Apotheker zu machen. Man bekommt dann tatsächlich auch an irgendeinem Punkt Ärger, weil natürlich die Apotheker böse Anrufe bekommen, wenn man den Eltern sagt, mit Ihrer Kapsel hat etwas nicht gestimmt.

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

Diese Last tragen auch wir Ärzte und die Eltern; denn wir fragen als Erstes die Eltern: Sind Sie ganz sicher, dass Sie alle Kapseln gegeben haben? Dann sagen sie: Ja, natürlich haben wir alle Kapseln gegeben. Dann sage ich: Aber die Werte stimmen nicht. Dann kommen die noch einmal wieder, es stimmt wieder nicht, und dann komme ich auf die Idee und sage: Ich gebe die Kapseln einmal in mei-

ne Apotheke und lasse sie nachrechnen. Aber dann sind schon Monate einer fehlerhaften Dosierung vergangen.

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

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

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

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

Herr Dr. Jantschak: Von Ihrem Produkt Alkindi.

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

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

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

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

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

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

Ich möchte noch kurz auf das Thema < 6/> 6 Jahre und den wesentlichen Unterschied von Alkindi zur Vergleichstherapie Hydrocortison eingehen; denn wir haben bisher nur über die Genauigkeit der Dosierung gesprochen. Ein Arzneimittel besteht ja aus mehr als der Dosierung. In diesem Fall ist auch der Geschmack wichtig; denn das Hydrocortison ist ein extrem bitteres, schlecht schmeckendes Medikament. Wer immer von den hier im Raum Anwesenden schon einmal versucht hat, seinen Kindern oder Kleinkindern schlecht schmeckende Medikamente einzuflößen, und das dreimal täglich und dauerhaft, immer, der weiß, welch eine Belastung das sein kann.

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blankenstein.

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

Wenn ich mich aber nicht an die Realität hielte, nämlich, dass wir in Deutschland 20.000 Apotheken haben, die diese Dinge mit 20.000 verschiedenen Fehlergraden herstellen, und eine Studie machte, die das außer Acht lässt, dann wäre die nicht ICP-gerecht. Ich kann damit keine Clinical Trial machen. Das geht nicht, weil ich dazu ein ICP, ein Studienmedikament, brauche. Dieses Studienmedikament erfüllt gewisse Grundbedingungen. Sie erfülle ich nicht, wenn ich sage, das können Sie in Ihrer Apotheke um die Ecke herstellen lassen. Dann ist die Grundbedingung der klinischen Studie schon nicht erfüllt. Das ist sozusagen der erste Punkt. Wenn ich es mit meiner Krankenhausapotheke machen würde, könnte ich natürlich sagen, die arbeitet toll; dann kommt irgendwann heraus, die haben beim einen 5, beim anderen 8 Prozent Differenz. Damit habe ich aber die Realität der Behandlung in Deutschland und die Probleme der Behandlung in Deutschland absolut ausgeblendet. Deswegen tut es mir leid; das ist in meinen Augen „Thema verfehlt“.

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

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

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

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

Herr Caesar (Diurnal): Ich würde gerne noch auf den historischen Vergleich eingehen. Wir haben auf der Basis der systematischen Literaturrecherche eine große Anzahl von Publikationen zum Hydrocortison gesichtet, insbesondere für den Versuch mit der Patientenpopulation, die wir hier haben, um sie sozusagen in einem indirekten historischen Vergleich gegenüber den eigenen Daten zu diskutieren. Dieser Ansatz ist eigentlich gescheitert; denn die Literatur, die es zu Hydrocortison gibt, ist sehr unzureichend. Die Studien dort haben entweder mehr als nur eine Therapie gegeben, also nicht nur Hydrocortison. Die Patienten haben mit unserer Zulassungspopulation nicht übereingestimmt. Die Studiendauern waren uneinheitlich. Das heißt, im Grunde haben wir es bei der Literatur zu Hydrocortison mit einer ganz, ganz großen Vielzahl an Einzelfallstudien, mit einarmigen Studien, mit sehr kurzer Zeitdauer etc. zu tun, bei denen oftmals die Dosierungen zu unseren hiesigen nicht passten und bei denen man außerdem die Dosierung nicht mit dem Alter und damit auch der Körperoberfläche der Patienten verändert hat.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Neumann.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Blankenstein.

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

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

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

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

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

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

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

ve ist, haben wir gesagt, alle können das Granulat entweder direkt in den Mund schütten oder vom Löffel nehmen; wir sind uns aber sehr wohl bewusst, dass diese Kapsel resorbierbar ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 14:55 Uhr