

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Hydrocortison (Alkindi®)

Diurnal Ltd

Modul 3 A

Nebennierenrindeninsuffizienz

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Erhaltungstherapie bei heranwachsenden Kindern mit CAH	19
Tabelle 3-2: Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten in Deutschland für pädiatrische AI/CAH, Zulassungsstatus und Dosisempfehlungen	20
Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz von CAH nach Ländern.....	26
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation „Kinder im Alter zwischen 0 und <18 Jahren mit Adrenaler Niereninsuffizienz“	29
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-8: Behandlungstage und Einzeldosen pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-9: Faktoren zur Berechnung der Körperoberfläche mit der Gehan-George-Formel für unterschiedliche Altersgruppen.....	45
Tabelle 3-10: Körperlänge und Körpergewicht für Jungen und Mädchen von Geburt (unteres Grenzalter) bis 18 Jahre (oberes Grenzalter).....	45
Tabelle 3-11: Körperoberfläche für Mädchen und Jungen von Geburt bis 18 Jahre	46
Tabelle 3-12: Körperoberfläche für Neugeborene, Kinder und Jugendliche ab Geburt bis unter 18 Jahre (Zulassungspopulation Alkindi®) und von Geburt bis <8 Jahre (erwartetes oberes Grenzalter für eine Verordnung von Alkindi®)	46
Tabelle 3-13: Empfohlene Tagesdosis für Alkindi® und Hydrocortison unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosierung für Patienten mit AI und CAH und Körperoberfläche.....	47
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-16: Hydrocortison Rezeptur bei Verarbeitung von Hydrocortison Pulver: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
Tabelle 3-17: Hydrocortison Rezeptur bei Verarbeitung von Hydrocortison Tabletten: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	58

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	60
Unter Berücksichtigung von den in Tabelle 3-23 dargestellten Patientenzahlen, dem in Tabelle 3-14 dargestellten Jahresdurchschnittsverbrauch von Alkindi® und Hydrocortison und den in Tabelle 3-14 dargestellten Jahrestherapiekosten pro Patient werden die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt (in Mio Euro) berechnet (Tabelle 3-14). Die Berechnung erfolgt getrennt für Patienten mit kongenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH, 744 – 1116, 95% von allen Patienten) und sonstigen Patienten mit adrenaler Insuffizienz (AI, 39 – 59, 5% von allen Patienten).....	61
Tabelle 3-24: MedDRA Systemorganklassen: unerwünschte Erkrankungen mit nicht bekannter Häufigkeit	72
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der wichtigsten Risiken.....	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Pathophysiologie der (A) primären (B) sekundären oder (C) tertiären AI.....	11
Abbildung 3-2: Eine Charge von zusammengesetzten Hydrocortison-Kapseln, die für ein Kind mit CAH hergestellt wurden	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AI	Adrenale Insuffizienz
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CAH	Congenital adrenal hyperplasia (Kongenitale adrenale Hyperplasie oder angeborene Nebennierenhyperplasie)
C-CAH	Classic CAH (Klassische kongenitale adrenale Hyperplasie)
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
EC	European Commision (Europäische Kommission)
EMA	European Medicines Agency (Europäischen Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
LQ	Lebensqualität
NBS	Newborn Screening (Neugeborenen-Screening)
NC-CAH	Non-classic CAH (Nicht-klassische kongenitale adrenale Hyperplasie)
PAI	Primäre Adrenale Insuffizienz
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUMA	Paediatric-use marketing authorisation
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SV-CAH	Simple-virilising (einfach-virilisierendes) CAH
SW-CAH	Salt-wasting (Salz-verzehrendes) CAH
TAIN	Treatment of Adrenal Insufficiency in Neonates and Infants
TBI	Traumatic brain injury
TART	Testicular adrenal rest tumours
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Hydrocortison (Alkindi®) ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) [1].

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet den Wirkstoff Hydrocortison als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 26. Februar 2018 fand unter der Vorgangsnummer 2017-B-295 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT statt [2]. Im Rahmen dieser Beratungsanforderung hat der G-BA die ZVT für die “Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre)“, wie folgt bestimmt:

- Hydrocortison

Dieser Festlegung zur ZVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT sind vollkommen wirkstoffgleich und enthalten beide das gleiche aktive Molekül (Hydrocortison) und den gleichen Wirkmechanismus. Die Zulassung von Alkindi® als Paediatric-Use Marketing Authorization (PUMA) Arzneimittel basiert auf einer sogenannten Hybrid-Applikation unter Anwendung von Hydrocortison als Referenzprodukt. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat Alkindi® mit dem altbekannten Wirkstoff Hydrocortison aufgrund der Zulassung als PUMA Arzneimittel in die frühe Nutzenbewertung für neue Wirkstoffe aufgenommen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Außer der zitierten Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2017-B-295 und der Fachinformation für Hydrocortison (Alkindi®) wurden keine weiteren Quellen herangezogen [1, 2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Diurnal Ltd. 2017. Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Alkindi®.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-295 (03. April 2018) – Hydrocortison zur Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (26. Feb. 2018).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Definition und Diagnose von Nebenniereninsuffizienz (Adrenale Insuffizienz)

Adrenale Insuffizienz (AI) ist eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Nebennieren unzureichende Mengen an Steroidhormonen produzieren, was zu Glukokortikoid- (vor allem Cortisol) und manchmal auch Mineralokortikoid- (vor allem Aldosteron) Mangel führt [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Klassische klinische Anzeichen von AI sind Müdigkeit, Hypotonie, Hyperpigmentierung, Hyponatriämie, Hyperkaliämie und Hypoglykämie. Andere klinische Merkmale sind eine schlechte Gewichtszunahme und das Verlangen nach Salz. Jugendliche können Anzeichen einer verminderten Libido und des Verlustes von Scham- und Achselhaaren bemerken.

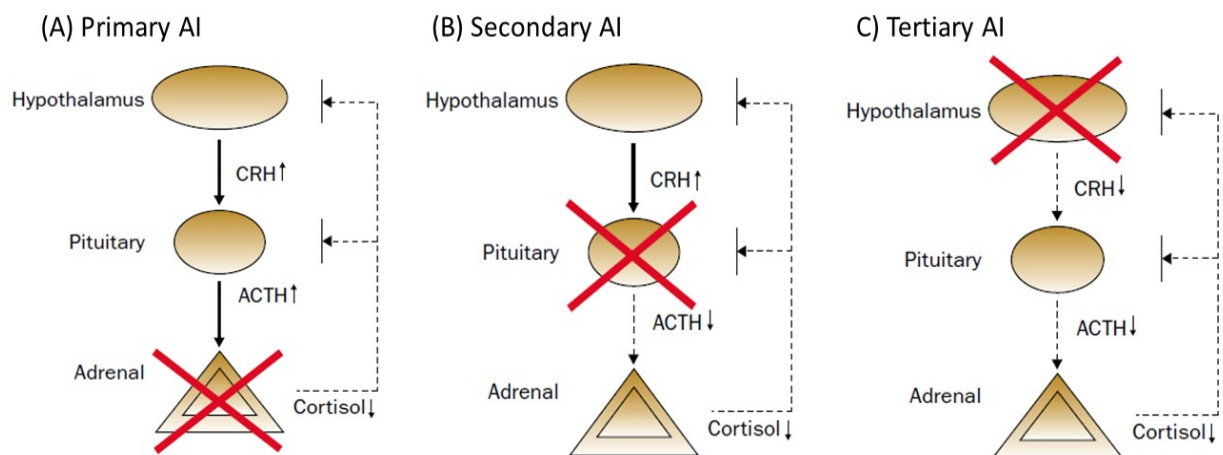
AI ist eine schwere und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die auf die zentrale Rolle dieser Hormone in der Energie-, Salz- und Flüssigkeitshomöostase zurückzuführen ist. Sie kann sich je nach Ursache der Erkrankung als primäre, sekundäre oder tertiäre AI manifestieren (Abbildung 3-1) [7; 8; 9, 10]:

- Primäre AI (PAI) entsteht durch Störungen oder Schäden an den Nebennieren [11]. Beispiele für Ursachen von PAI sind angeborene Nebennierenhyperplasie (congenital adrenal hyperplasia [CAH]), Autoimmunerkrankungen wie die Addison-Krankheit, Infektionen wie Tuberkulose, und Operationen.
- Die sekundäre AI wird durch Störungen der Hypophyse verursacht. In diesem Fall produziert die Hypophyse des Hormons Adrenocorticotropin (ACTH) nicht ausreichend [11]. Beispiele für Ursachen sind Hypophysentumore und Zysten,

Operationen zur Entfernung eines Hypophysentumors, Entzündungskrankheiten und die mit der Glukokortikoidtherapie zusammenhängende Suppression.

- Tertiäre AI resultiert aus der gestörten Synthese oder Wirkung von ACTH-freisetzendem Hormon, Arginin-Vasopressin oder beidem, aus dem Hypothalamus, was wiederum die Sekretion von ACTH hemmt [8]. Die häufigste Ursache der tertiären AI ist der Abbruch einer langfristigen Verabreichung exogener Steroide, was zu einer verlängerten Unterdrückung der hypothalamischen Sekretion des ACTH-freisetzenden Hormons führt. Hirntumore können auch eine Ursache für die tertiäre AI sein.

Abbildung 3-1: Pathophysiologie der (A) primären (B) sekundären oder (C) tertiären AI



Key: ACTH = Adrenocorticotropes Hormon; AI = adrenale Insuffizienz; CRH = Corticotropin-freisetzendes Hormon.

Source: [7]

In der pädiatrischen Population ist die häufigste Ursache für PAI CAH, gefolgt von Autoimmunität, steroidalen biosynthetischen Defekten und Adrenoleukodystrophie. Auf CAH entfallen mehr als 80% aller PAI-Fälle [12; 13]. Dieses Ergebnis wird auch von einem Delphi-Panel aus 14 EU-Ärzten im Jahr 2017 bestätigt. Das Panel berichtete einen Konsens darüber, dass etwa 95% der Patienten mit AI im Alter von unter 6 Jahren CAH haben [14]. Da die meisten pädiatrischen Patienten mit AI Patienten mit CAH sind, kann CAH als Proxy für die pädiatrische AI angesehen werden.

Da die Daten über sekundäre und tertiäre AI sehr begrenzt sind und CAH die häufigste Form der AI bei Kindern ist, wird sich dieses Dokument auf die pädiatrische AI konzentrieren, die speziell auf Patienten mit CAH bezogen ist.

3.2.1.1.1 Kongenitale Adrenale Hyperplasie in Kindern

CAHs sind eine Gruppe von autosomal-rezessiven Störungen, die aus genetischen Mängeln in Schlüsselenzymen resultieren, die an der Cortisol-Synthese beteiligt sind [4; 15; 16; 17; 18]. Wo die Cortisolproduktion beeinträchtigt ist, kommt es zu einer anschließenden Akkumulation von 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP), das in den intakten Androgen-Stoffwechsel geleitet wird und zu einem Androgenüberschuss führt [19; 20; 21].

Die häufigste Form von CAH ist der 21-Hydroxylase-Mangel (21-OHD), der auf Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen zurückzuführen ist. In der klassischen 21-OHD CAH (C-CAH) ist

der genetische Defekt schwer genug, um eine Cortisolinsuffizienz zu verursachen. Kinder mit C-CAH können wie folgt gruppiert werden [15; 16]:

- Salz-verzehrende CAH (Salt-wasting CAH [SW-CAH]): Die Nebennieren produzieren zu wenig Aldosteron, was zu einer unzureichenden Natriumresorption und einem Verlust von zu viel Salz führt. Der Anteil von SW-CAH an C-CAH beträgt ca. 75% [21].
- Einfach-virilisierendes CAH (Simple-virilising CAH [SV-CAH]): Die Aldosteronsynthese wird nicht beeinträchtigt. SV-CAH macht ca. 25% des C-CAH aus [21].

Kinder mit SW-CAH und SV-CAH haben eine Reihe von Symptomen, die mit Cortisolmangel und überschüssigem Androgen assoziiert sind:

- Mehrdeutige äußere Genitalien bei Mädchen bei der Geburt
- Vergrößerte Genitalien bei Jungen bei der Geburt
- Virilisation (frühe Pubertät) bereits möglich im Alter von 2-3 Jahren, einschließlich schnellem Wachstum, Auftreten von Scham- und Achselhaaren, tiefer Stimme, gut entwickelter Muskulatur, fortgeschrittenem Knochenalter, ungewöhnlich hoher Körpergröße als Kinder, aber kürzer als normal als Erwachsene, schwerer Akne, Menstruationsausfall, frühe Bartentwicklung, gutartigen Hodentumoren und Unfruchtbarkeit.

Symptome, die mit dem Salzverlust in SW-CAH verbunden sind, sind schlechte Ernährung, Gewichtsverlust, Wachstumsstörung, Erbrechen, Durchfall, Dehydratation, Hypotonie, Hyponatriämie, Arrhythmien, Hypoglykämie und hyperkalämische metabolische Azidose, die zur adrenalen Krise fortschreitet. Adrenale Krise ist eine Art von Schock bei Säuglingen, die Verwirrung, Reizbarkeit, Tachykardie und/oder Koma mit sich bringen kann und bereits in den ersten 1 bis 4 Wochen des Lebens auftreten kann. Wird SW-CAH nicht frühzeitig erkannt und behandelt, kommt es bei Patienten mit neonatalen Salzverlusten zu adrenalen Krisen, die tödlich verlaufen können. Selbst wenn Kinder für SW-CAH behandelt werden, besteht die Gefahr von adrenalen Krisen, wenn das Kind krank, verletzt oder unter körperlicher Belastung ist. In diesen Zeiten werden mehr Nebennierenhormone benötigt, was bedeutet, dass das Kind auch mehr Medikamente benötigt, um einer adrenalen Krise vorzubeugen.

SV-CAH ist die moderatere Form von C-CAH. Wenn SV-CAH jedoch nicht frühzeitig erkannt wird, erhalten Kinder möglicherweise keine Glukokortikoid-Ersatztherapie und erleben ein schnelles Wachstum, ein fortgeschrittenes Knochenalter und eine Virilisierung als Folge eines unkontrollierten Androgenüberschusses.

Neben C-CAH ist auch nicht-klassisches (NC) CAH möglich, was sich in einem partiellen enzymatischen Block widerspiegelt, der nicht schwer genug ist, um eine Cortisolinsuffizienz zu verursachen. Kinder mit NC-CAH werden nicht routinemäßig mit Ersatzsteroiden behandelt und werden daher in diesem Dokument nicht näher beschrieben.

Die biochemischen und klinischen Anomalien von C-CAH treten sowohl pränatal als auch postnatal auf. Die Erkrankung wird in der Regel bei Mädchen in der Neugeborenenphase aufgrund von Mehrdeutigkeiten im Genitalbereich festgestellt [5]. Jungen mit C-CAH werden in der Regel nicht mit mehrdeutigen Genitalien geboren [21]. Daher kann die Diagnose bei Jungen verzögert oder verpasst werden [1].

Neugeborenen-Screening-Programme (Newborn Screening, NBS) zielen darauf ab, Säuglinge mit C-CAH zu identifizieren, um eine Glukokortikoid- und Mineralokortikoid-Behandlung vor einer potenziell lebensbedrohlichen Salzverlustkrise einzuleiten [5]. Die Diagnose von C-CAH wird bei Neugeborenen mit erhöhtem Serum 17-OHP, erhöhten Androgenen, deutlich erhöhter Plasma-Renin-Aktivität (in SW-CAH) und Identifizierung von biallelen pathogenen Varianten in CYP21A2 gestellt.

In Abwesenheit von NBS (z.B. in Großbritannien) werden die meisten CAH-Fälle kurz nach der Geburt oder in der frühen Kindheit diagnostiziert [22]. Wenn ein Baby mit mehrdeutigen Genitalien geboren wird, können Bluttests verwendet werden, um das Geschlecht zu bestätigen, und Blut- und Urintests werden auch verwendet, um den Gehalt an Mineralien und Hormonen zu bestimmen, so dass sie ersetzt werden können. Während des kindlichen Wachstums können auch Röntgenuntersuchungen durchgeführt werden, um das Knochenalter zu bestimmen. Genetische Tests können verwendet werden, um die Art der CAH und den damit verbundenen Genmangel oder die Mutation zu identifizieren.

3.2.1.1.2 Andere Formen der AI in Kindern

Primäre AI – Nicht-CAH

In einer Auswertung von 813 Kindern aus Italien hatten 16,1% PAI auf der Grundlage von Ätiologien, die sich von CAH unterschieden. Innerhalb dieser Gruppe hatten 37% autoimmune PAI, 26% hatten steroidale biosynthetische Defekte, 19% hatten Adrenoleukodystrophie, 6% hatten seltene Syndrome (Triple A, Pearson), und zwei Patienten hatten Infektionen und Blutungen. Bei 13 Patienten wurde keine definierte Ätiologie gefunden [12]. Etwa zwei Drittel der Patienten waren männlich und das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn betrug 6,7 Jahre. Die mittlere Zeit zwischen Beginn und Diagnose betrug 6 Monate. Das häufigste Symptom zu Beginn der Erkrankung war Müdigkeit, gefolgt von Hyperpigmentierung, neurologischen Zeichen, Dehydrierung und Hypotonie. Häufige biochemische Befunde beinhalteten erhöhte ACTH-Werte in Verbindung mit Hypokortisolismus und Hyponatriämie. Die Gesamtmortalität lag bei <1% und schwere adrenale Krisen während einer mittleren Nachbeobachtung von 10 Jahren waren selten [12].

In einer anderen Studie mit 103 Kindern (0-18 Jahre) in Kanada wurde in 28% der Fälle Nicht-CAH PAI gefunden, von denen 45% autoimmun und 55% nicht autoimmun waren [13]. Die Patienten mit Autoimmunerkrankungen zeigten anamnestisch Candidiasis und/oder Hypoparathyreoidismus. Sie stellten sich mit Glukokortikoid- und (teilweise mit) Mineralokortikoidmangel und Symptomen des Salzverlustes vor. Zwei Patienten hatten im Alter von 5 Jahren einen Schock als Folge einer Salzverlustkrise erlebt. Das Alter bei der Diagnose einer Autoimmunerkrankung lag zwischen 5,4 und 16,3 Jahren.

Zu den nicht-autoimmunen Erkrankungen gehörten Adrenoleukodystrophie (14%), Wolman-Krankheit (10%), Triple-A-Syndrom (3%), Zellweger-Krankheit (3%), X-linked CAH (3%) oder unerklärliche Defizite (21%) [13]. Das Alter bei der Diagnose einer nicht-autoimmunen Erkrankung lag zwischen 6 Tagen und 10,3 Jahren. Bei den Patienten mit Adrenoleukodystrophie war die Nebenniereninsuffizienz das erste klinische Zeichen im Alter von etwa 10 Jahren. Die Patienten mit der Wolman-Krankheit präsentierten sich sehr früh, im Alter von <50 Tagen, mit Hepatosplenomegalie, Nebennierenhypertrophie und Verkalkung. Der 10-jährige Junge mit Triple-A-Syndrom litt an Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel. Der Patient mit der Zellweger-Krankheit entwickelte im Alter von 8 Jahren einen Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel. Die Patienten mit X-linked

CAH stellten sich zunächst bei 4,6 Jahren mit Nebenniereninsuffizienz mit Salzverlust vor. Mit 15 Jahren wurde die Diagnose hypogonadotropher Hypogonadismus gestellt.

Primäre AI aufgrund von Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Adrenalektomie oder Neoplasie ist bei pädiatrischen Patienten selten [6]. Darüber hinaus ist die PAI durch infektiöse Ursachen in entwickelten Ländern zurückgegangen [13].

Sekundäre und tertiäre AI

Sekundäre AI verursacht durch gestörte zirkulierende ACTH auf der Grundlage von hypothalamischen Defekten, Hypopituitarismus und Störungen des Pro-Opiomelanocortin-Stoffwechsels sind äußerst selten [1].

Exogene Corticosteroid-Therapie Entzug oder schlechte Einhaltung der geplanten Kortikosteroid-Dosierung bei langjähriger Behandlung sind die häufigste Ursache für sekundäre Nebenniereninsuffizienzen bei Kindern [1]. Im Allgemeinen ist die Ursache der akuten AI bei diesen Patienten der Mangel an physiologischen Erhöhungen der endogenen Corticosteroidspiegel während Stressperioden. Zur klinischen Manifestationen der AI sekundär zu exogenen Corticosteroiden gehören persistierende Hypoglykämie.

3.2.1.2 Krankheitslast

Die Relevanz der Früherkennung und Behandlung von AI besteht darin, die potenziell tödlichen Folgen einer schweren kardiovaskulären und hämodynamischen Insuffizienz zu vermeiden. Nichtbehandlung der AI führt unweigerlich zum Tod. Eine unzulängliche Behandlung kann die Anzeichen und Symptome einer AI verstärken. Kurzfristig führt dies zu adrenalen Krisen und langfristig zu abnormaler Körpergröße, sexueller Frühreife, Unfruchtbarkeit, verminderter Lebensqualität und erhöhter Sterblichkeit. So erleben 14% der Kinder mit CAH bis zu 5 adrenale Krisen, die im ersten Jahr nach der Diagnose einen Krankenhausaufenthalt erfordern [1]. Das fortgeschrittene Knochenalter (ein frühes Anzeichen dafür, dass das Kind einem Virilisierungsrisiko ausgesetzt ist) wurde bei 59% der Patienten mit CAH im ersten Jahr seit der Diagnose beobachtet [23]. In einer Matched-Cohort-Studie war das Sterberisiko bei Patienten mit CAH fast sechsmal höher als bei Kontrollpatienten. Patienten mit CAH hatten auch ein viel niedrigeres Durchschnittsalter beim Tod (54,8 versus 72,8 Jahre) [24].

Im Folgenden werden die Hauptsymptome und Komorbiditäten der AI näher beschrieben.

Adrenale Krisen und andere Symptome

Nebennierenkrisen sind schwerwiegende und potenziell lebensbedrohliche Ereignisse bei Kindern. Sie wurden in 2,8% bis 6% der Kinder mit CAH in verschiedenen Studien berichtet [25; 26; 24; 27; 28]. Die Wahrscheinlichkeit eines Todes während adrenaler Krisen wurde auf 1-5% bei Patienten im Alter von <18 Jahren geschätzt [14]. Akute Symptome im Zusammenhang mit adrenalen Krisen bei Kindern waren: anhaltendes Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hypotonie, vermindertes Bewusstsein, Hyperkaliämie und Hyponatriämie [29; 30; 31; 25]. Eine europäische Studie berichtete, dass die Häufigkeit von adrenalen Krisen bei Nicht-CAH AI 9,7 pro 100 Personenjahre betrug, wobei die Bandbreite von 8,1 pro 100 Personenjahre bei Patienten mit sekundärer AI bis 12,8 pro 100 Personenjahre bei Patienten mit primärer AI reichte [32].

Ein weiteres kritisches Symptom ist die Hypoglykämie, die zu hypoglykämischen Krisen führen kann. Andere Symptome, die mit CAH bei Kindern in Verbindung gebracht werden,

sind Urogenitalanomalien, Harnwegsinfektionen, Hyperkalzämie und Vitamin-D-Insuffizienz [33; 34; 35; 36; 37].

Patientengestalt (finale Größe)

Kinder mit CAH sind oft deutlich kleiner als Kontrollpatienten [38; 39; 35; 40; 41]. Die endgültige Patientengröße hängt oft von der Hydrocortisonbehandlung ab, wobei niedrigere Dosen zu einer Erhöhung und höhere Dosen zu einer Verringerung der endgültigen Größe führen. In einer Studie waren Patienten, die eine signifikant niedrigere mittlere Dosis Hydrocortison verwendeten, größer als diejenigen, die eine höhere Dosis verwendeten ($p < 0.05$) [42], während eine andere Studie berichtete, dass für jede Erhöhung der Hydrocortison-Dosis um $1 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ ein Rückgang der vorhergesagten Erwachsenengröße von Kindern mit C-CAH ($p < 0,004$) um $0,37 \text{ cm}$ zu verzeichnen war [43].

Probleme mit Fruchtbarkeit

Sowohl Jungen als auch Mädchen mit CAH erleben Virilisierung und frühreife Pubertät, was zu Fruchtbarkeitsproblemen führen kann. Mädchen mit CAH leiden unter Unfruchtbarkeit (10,4%) und frühreifer Pseudo-Pubertät (7-20%), und 36,2-69,2% haben Entwicklungsanomalien der äußeren Genitalien [44; 45; 46; 47; 48]. Mädchen mit CAH leiden auch an Oligo-/Amenorrhoe, Hirsutismus, polyzystischen Eierstöcken und Hyperandrogenismus [45; 48]. Zwischen 6% und 100% der Jungen mit CAH leiden an Tumoren der Hoden-Nebennierenruhe (testicular adrenal rest tumours [TARTs]), die zu Gonadenfunktionsstörungen und Unfruchtbarkeit führen können [49; 50; 51]. Es wird vermutet, dass sich TARTs bei Jungen im schulpflichtigen Alter entwickeln können und dass die Häufigkeit von TARTs mit zunehmendem Alter zunimmt [52; 53].

Metabolische Risikofaktoren

Im Vergleich zu gesunden Kindern haben Kinder mit CAH einen signifikant höheren Body-Mass-Index (BMI), ein signifikant höheres Verhältnis von Taille/Hüfte und Taille/Höhe und eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, fettleibig zu sein [54; 55; 56; 57]. Eine Studie von 194 Kindern mit CAH berichtete über Adipositasraten von 47% in SW-CAH und 50% in SV-CAH, die auf 43% bzw. 33% zurückgingen, wenn man sie an das Höhenalter anpasste [58]. Es wurde berichtet, dass 5,5-43% der Kinder mit CAH von Bluthochdruck betroffen sind [59; 38; 60; 61; 54]. Eine Studie von 27 Kindern mit CAH im Alter von 8-16 Jahren berichtete über eine Reihe von ungünstigen kardiometabolischen Veränderungen im Vergleich zu normalen Kindern, einschließlich Fettleibigkeit, erhöhter Fettmasse, Bluthochdruck und erhöhter Insulinresistenz, die alle das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung erhöhen [62]. Kinder mit SW-CAH waren stärker von Fettleibigkeit und Bluthochdruck betroffen als Kinder mit SV-CAH [63; 64].

Darüber hinaus hatten Kinder mit CAH signifikant höhere Blutzuckerwerte und eine erhöhte Carotis-Intima-Media-Dicke im Vergleich zu Kontrollkindern, was auf subklinische Atherosklerose hindeutet [65; 39].

Lebensqualität (LQ)

Kinder mit CAH haben eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) im Vergleich zu gesunden Kindern, gemessen sowohl durch Selbsteinschätzung als auch durch Elternberichte [66; 67]. In einer Studie äußerten Mädchen mit CAH und einem bei der Geburt falsch zugewiesenen männlichem Geschlecht Besorgnis und Trauer über das Leben als Mann und über Unfruchtbarkeit [44]. Eltern von Kindern mit CAH berichteten, dass ihre Kinder

eine signifikant höhere Inzidenz von ängstlichem/depressivem Verhalten aufwiesen, signifikant zurückgezogen/depressiv waren und signifikant aggressiveres Verhalten zeigten als die Kontrollpatienten [68]. In einer retrospektiven Matched-Cohort-Studie mit 270 Patienten mit CAH hatten die Patienten ein lebenslanges erhöhtes Depressionsrisiko im Vergleich zu 2.700 Kontrollen (18,3% versus 13,2%) [24].

Die LQ war bei älteren Kindern signifikant schlechter und auch bei Kindern mit schlechter Hormonkontrolle, bei Patienten mit häufigerer Krankenhauseinweisung und bei Mädchen mit höherem Virilisierungsgrad [69]. Die oft reduzierte endgültige Körpergröße des Erwachsenen hat sich auch auf die gesundheitsbezogene LQ ausgewirkt [70].

Mortalität

Mit der richtigen Hydrocortison-Behandlung und Compliance können Patienten mit AI theoretisch eine normale Lebenserwartung leben. Unerkannt kann es jedoch zum lebensbedrohlichen kardiovaskulären Kollaps kommen. Die adrenale Krise ist ein lebensbedrohlicher Notfall, der zur erhöhten Sterblichkeit von Patienten mit AI beiträgt. Die adrenale Krise tritt auch bei Kindern mit bekannter AI während einer interkurrenten Erkrankung aufgrund von fehlenden oder unangemessenen Hydrocortison-Dosisanpassungen auf.

Daten zur Sterblichkeitsrate bei pädiatrischen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz sind rar. In einer Übersicht über Kinder, bei denen zwischen 1969 und 1998 in Europa CAH diagnostiziert wurde, war die Sterblichkeit im ersten Jahr nach der Diagnose fünfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Eine britische Studie schätzte einen vierfachen Anstieg der Sterblichkeit bei Kindern mit CAH in den ersten vier Lebensjahren [71].

Die Rate der adrenalen Krisen oder der Todesfälle bei sekundärer AI ist unbekannt. Bei Kindern mit Hypothalamus-Hypophysenkrankheit wurde ein 3- bis 4-facher Anstieg der Sterblichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung festgestellt. Von allen Todesfällen waren 12%-25% auf Hypoglykämie und/oder Nebenniereninsuffizienz zurückzuführen. Kinder im Alter von <2 Jahren mit Hypophysen-Wachstumshormonmangel und Hypoglykämie waren eine der risikoreichsten Gruppen, in der die Sterblichkeit um das 10-fache zunahm [71].

Eine Studie berichtete über Daten von in Deutschland verstorbenen Patienten mit C-CAH, indem sie einen Fragebogen an Mitglieder der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Endokrinologie zwischen 2002 und 2004 verschickten. Insgesamt wurden 17 Todesfälle gemeldet, davon 13 Patienten mit SW-CAH und vier mit unkompliziertem C-CAH; das Todesalter schwankte zwischen 6 Wochen und 32 Jahren (3 erwachsene Patienten). Die meisten Patienten (n=9) starben als Kleinkinder [72].

In einer Delphi-Panel-Studie mit 14 Klinikern, die in ganz Europa (EU5, Schweden, Niederlande) im Bereich der pädiatrischen AI arbeiten, waren 100% der Meinung, dass eine adrenale Krise das Sterberisiko bei Patienten mit AI im Alter von ≤ 6 Jahren erhöht, und 64% der Befragten waren auch der Meinung, dass Patienten mit AI ein höheres Sterblichkeitsrisiko als die Allgemeinbevölkerung aus anderen Gründen als adrenalen Krisen (insbesondere kardiometabolische Risikofaktoren und kardiovaskuläres Risiko) haben [14]. Insgesamt 69% der Befragten gaben an, dass das Risiko des Todes während einer hypoglykämischen Episode bei Kindern im Alter von ≤ 6 Jahren bei 1-5% (Bereich: 0-10%) lag, und 46% der Befragten gaben das gleiche Risiko für Kinder im Alter von 7-17 Jahren an (Bereich: 0-10%).

Schlussfolgerung zur Krankheit

Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, ist die AI eine seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Patienten mit der häufigsten, erblich bedingten Form der AI, CAH, sind von Geburt an betroffen, wobei die meisten Diagnosen während der Neugeborenenzeit oder in der Kindheit gestellt werden. Hereditäre Formen der AI können nicht geheilt werden und bleiben ein Leben lang bestehen. Die Zahl der Patienten mit sekundären oder tertiären Formen der AI nimmt mit zunehmendem Alter zu und ist bei pädiatrischen Patienten selten.

Wenn primäre, sekundäre oder tertiäre AI besteht, unterscheiden sich die Anzeichen und Symptome der Krankheiten nicht zwischen Kindern und Erwachsenen. Abgesehen von der zugrundeliegenden Ursache gibt es keinen Unterschied im Krankheitsbild oder in der Manifestation der Erkrankung. Damit ist die Pathophysiologie zwischen Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

3.2.1.3 Zielpopulation

Sowohl für pädiatrische als auch für erwachsene Patienten ist die einzige derzeit verfügbare Behandlung für AI exogenes Cortisol, am häufigsten Hydrocortison. Präparate mit längerer Halbwertszeit (Prednison, Dexamethason) sind für Erwachsene erhältlich, werden aber in der Regel bei Kindern nicht empfohlen. Der Wirkungsmechanismus von Hydrocortison ist bei Kindern und Erwachsenen gleich.

Obwohl die Zulassung von derzeit zugelassenen Hydrocortisonprodukten nicht auf erwachsene Patienten oder Patienten ab einem bestimmten Alter beschränkt ist, gibt es keine spezifische pädiatrische Formulierung. Stattdessen müssen Hydrocortison-Tabletten, die auf eine erwachsene Patientenpopulation abzielen, für die Behandlung von Kindern zerkleinert werden, oder individuelle Hydrocortison-Rezepte müssen in lokalen Apotheken zubereitet werden.

Die verfügbaren Hydrocortison-Tabletten und das erforderliche Compounding bzw. Tablettenspaltung sind für Kinder im Allgemeinen und Kleinkinder im Besonderen unzureichend. So zeigen die Ergebnisse des Delphi-Panels, dass von allen Patienten mit AI im Alter von <6 Jahren durchschnittlich 83% (Median: 100%) mit Hydrocortison behandelt wurden, das von einer zentralen/lokalen Apotheke oder von den Eltern selbst individuell zusammengesetzt/zerquetscht wird. Von allen Kindern im Alter von 6-18 Jahren, die eine Hydrocortison-Ersatztherapie benötigten, waren durchschnittlich 9% (Median: 10%) nicht bereit oder nicht in der Lage, Tablettenmedikamente zu schlucken [14].

Alkindi® wurde speziell für die Behandlung pädiatrischer AI-Patienten entwickelt. Alkindi® ist eine geschmacksmaskierte Granulatformulierung von Hydrocortison zur oralen Verabreichung. Das Granulat ist in Kapseln zum Öffnen in vier Dosierungen (0,5 mg, 1 mg, 2 mg, und 5 mg) erhältlich, um eine individuelle, genaue und flexible Dosierung ohne Compounding zu ermöglichen.

Die Zielpopulation für Alkindi® ist: Neugeborene, Kinder und Jugendliche (ab Geburt bis unter 18 Jahren), mit Nebennierenrindeninsuffizienz [73].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser

Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.2.1 Aktuelle Behandlungsoptionen

Vor der Einführung der Ersatztherapie (Kortison in den 1930er Jahren und Hydrocortison 1951) war AI tödlich. Seitdem ist das Ziel der AI-Therapie, die Auswirkungen von Cortisol- und Mineralokortikoidmangel und die übermäßige Androgensekretion zu reduzieren, um die Symptombelastung zu lindern und den Patienten ein relativ normales Leben zu ermöglichen [20; 21].

Die Patienten erhalten eine lebenslange Glukokortikoidersatztherapie, wobei Hydrocortison aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit die bevorzugte Behandlung in der Kindheit ist, wodurch die Nebenwirkungen (insbesondere die Wachstumsunterdrückung), die mit stärker wirkenden, länger wirkenden Glukokortikoiden assoziiert sind, minimiert werden [20]. Tagesdosen werden zur Deckung des physiologischen Bedarfs unter besonderer Berücksichtigung der First-Morning-Kontrolle eingesetzt, und eine konsistente Dosierung ist für eine Langzeitbehandlung unerlässlich [16]. Allerdings ist das klinische Management von CAH ein Spagat zwischen Hyperandrogenismus und Hyperkortisolismus [20]. Eine Unterbehandlung erhöht das Risiko einer adrenalen Krise und ermöglicht eine erhöhte Androgenproduktion mit beschleunigtem Knochenalter und Verlust des Wachstumspotenzials, wohingegen eine Überbehandlung das Wachstum unterdrücken, den Blutdruck erhöhen und zum iatrogenen Cushing-Syndrom führen kann [20].

Es wurden mehrere Leitlinien mit Behandlungsempfehlungen für AI veröffentlicht, die alle eine ähnliche Behandlung empfehlen.

Eine erste Richtlinie, die von der European Society for Paediatric Endocrinology und der Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society for CAH im Jahr 2002 veröffentlicht wurde, empfahl die Dosierung mit Hydrocortison 10-15 mg/m²/Tag in 3 Tagesdosen. Geteilte oder zerkleinerte Hydrocortison-Tabletten sollten bei heranwachsenden Kindern verwendet werden; eine orale Hydrocortison-Suspension wurde nicht empfohlen. Die Richtlinie warnte vor überhöhten Dosen, insbesondere im Säuglingsalter, da dies zu anhaltender Wachstumsunterdrückung, Fettleibigkeit und anderen Cushingoid-Features führen kann [74]. Bei oder kurz vor Abschluss des linearen Wachstums empfahl die Richtlinie als Option lang wirksame Glukokortikoide wie Prednison oder Prednisolon. Die Dosis (2-4 mg/m²/Tag) sollte etwa ein Fünftel der Hydrocortison-Dosis betragen. Darüber hinaus sollten alle CAH-Patienten in der Neugeborenenzeit mit Fludrocortison behandelt werden.

Für die Stressdosierung empfahl die Richtlinie, dass Patienten während einer fieberhaften Erkrankung, beim Erbrechen oder wenn sie nicht in der Lage sind, orale Nahrung zu sich zu nehmen, nach einem Trauma und vor einer Operation eine erhöhte Dosierung von Glukokortikoiden erhalten sollten, da die zirkulierenden Cortisolspiegel normalerweise während des Stresses ansteigen. Die Stressdosierung sollte bei Patienten, die orale Medikamente einnehmen können, 2-3 mal so hoch sein wie die Erhaltungsdosis von Glukokortikoid. Chirurgische- und Traumapatienten sowie Patienten, die keine oralen Steroide einnehmen können, benötigten rektales oder parenterales Hydrocortison [74].

Im Jahr 2010 veröffentlichte eine Task Force, die vom Unterausschuss Klinische Leitlinien der Endokrinen Gesellschaft (Endocrine Society Clinical Guidelines Subcommittee)

ausgewählt wurde, die Clinical Practice Guidelines für CAH aufgrund von 21-OHD [20]. Ähnlich wie bei der Joint ESPE-Richtlinie empfahl die Task Force eine Erhaltungstherapie mit Hydrocortison-Tabletten für CAH bei wachsenden Patienten und sprach sich gegen die Anwendung einer oralen Hydrocortison-Suspension sowie die chronische Anwendung von lang wirksamen, potenten Glucocorticoiden aus. Die Task Force empfahl außerdem, dass alle Kinder mit CAH mit Fludrocortison und Natriumchloridpräparaten in der Neugeborenenzeit und im frühen Kindesalter behandelt werden sollten. Die empfohlenen Behandlungsdosen für die Erhaltungstherapie bei heranwachsenden Kindern sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Die Task Force empfahl auch, die Glukokortikoiddosierung für Patienten mit CAH in Situationen wie schweren Traumata und fieberhaften Erkrankungen ($>38,5^{\circ}\text{C}$) zu erhöhen, empfahl jedoch keine Erhöhung der Glukokortikoiddosen bei psychischem und emotionalem Stress und leichten Erkrankungen.

Tabelle 3-1: Erhaltungstherapie bei heranwachsenden Kindern mit CAH

Medikament	Gesamtdosis (pro Tag)	Tägliche Verteilung
Glukokortikoide; Hydrocortison-Tabletten	10–15 mg/m ²	3 mal/Tag
Mineralokortikoide; Fludrocortison-Tabletten	0.05–0.2 mg	1–2 mal/Tag
Natriumchlorid-Ergänzungen	1–2 g (17–34 mEq) im Kindesalter	Aufgeteilt auf mehrere Mahlzeiten

CAH = kongenitale adrenale Hyperplasie.

Source: [20]

Im Jahr 2016 veröffentlichte die Task Force des Unterausschusses Klinische Leitlinien der Endokrinen Gesellschaft „Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Primary AI“ [6]. Bei Kindern mit PAI schlug die Task Force eine Behandlung mit Hydrocortison in 3 oder 4 geteilten Dosen vor (Gesamtdosis von 8 mg/m² Körperoberfläche [body surface area, BSA]), wobei die Dosen an die individuellen Bedürfnisse angepasst werden und synthetische langwirksame Glukokortikoide vermieden werden sollten. Bei Kindern mit PAI und bestätigtem Aldosteronmangel empfahl die Task Force die Behandlung mit Fludrocortison (Anfangsdosis von 100 µg/d) und bei Säuglingen Behandlung mit Natriumchloridzusätzen in der Neugeborenenzeit und bis zum Alter von 12 Monaten. Für Patienten mit Verdacht auf eine adrenale Krise empfahl die Task Force, dass sie mit einer sofortigen parenteralen Injektion von 100 mg (50 mg/m² für Kinder) Hydrocortison behandelt werden sollten, gefolgt von einem entsprechenden Flüssigkeitsausgleich und 200 mg (50-100 mg/m² für Kinder) Hydrocortison/24 Stunden [6].

Tabelle 3-2 enthält eine Zusammenfassung der von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassenen Hydrocortisonprodukte, die derzeit für AI/CAH indiziert sind, sowie magistrale Hydrocortisonpräparate, die für die Verwendung bei Kindern in Deutschland zur Verfügung stehen. Es ist zu beachten, dass diese Präparate nicht speziell für Kinder mit AI/CAH zugelassen sind, sondern Formulierungen für den Erwachsenengebrauch darstellen, jedoch ohne festgelegte Altersbeschränkungen. Während die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics [SmPCs]) für diese Produkte eine Anleitung zur Dosierung für Kinder bieten, gibt nur eine von ihnen Hinweise darauf, dass Tabletten gebrochen oder zerkleinert werden können, um die richtige Dosierung zu erreichen; diese Manipulationen sind nicht reguliert und unterliegen daher einer großen Variabilität.

Tabelle 3-2: Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten in Deutschland für pädiatrische AI/CAH, Zulassungsstatus und Dosisempfehlungen

Hydrocortison Produkt (Hersteller)	Zulassungsstatus in der pädiatrischen AI/CAH	Dosisempfehlungen für Pädiatrische AI/CAH
Hydrocortison 10 mg Tablette [75]	Zugelassen für die Ersatztherapie bei Kindern mit primärer und sekundärer AI sowie für die Hemmungstherapie beim Adrenogenitalsyndrom. Tablette ist gekerbt; kann in gleiche Hälften (2x5 mg) aufgeteilt werden. Dosen unter 2,5 mg sind nicht zugelassen.	Tägliche Dosis bei Kindern: 10-15 mg/m ² /Tag. Die Tagesdosis wird in zwei Dosen aufgeteilt (z.B.: 15 mg um 6-8 Uhr morgens und 5 mg um 14 Uhr). Für Patienten, die abends besonders aktiv sind, empfiehlt sich eine Aufschlüsselung in drei Einzeldosen.
Hydrocortison 10 mg Tablette [76]	Zugelassen für die Ersatztherapie bei Kindern mit primärer und sekundärer AI sowie für die Hemmungstherapie beim Adrenogenitalsyndrom. Tablette nicht gekerbt. Dosen unter 10 mg sind nicht zugelassen.	Dosierung bei Kindern: 10-15 mg/m ² BSA (entspricht 1-1½ Tabletten/m ² Körperoberfläche) pro Tag. Die gesamte Tagesdosis sollte normalerweise in 2 Einzeldosen aufgeteilt werden. Eine abendliche Dosis kann für nachaktive Personen in Betracht gezogen werden.
Hydrocortison Rezeptur (spezialisierte ambulante Apotheken und Krankenhaus-apotheken)	Nicht lizenziert (nicht speziell für Kinderärzte/Kinder indiziert).	NA

Wie auch in der obigen Tabelle gezeigt, erhalten Kinder mit AI in der aktuellen klinischen Praxis zusammengesetztes Hydrocortison, wobei bestehende adulte Hydrocortisonpräparate oder basisches Hydrocortison manipuliert werden, um pädiatrische, dosisadäquate Formulierungen mit einer der folgenden Methoden herzustellen:

- Eltern/Pfleger teilen oder zerquetschen Hydrocortison-Tabletten
- Eltern/Pfleger bereiten eine Suspension aus zerkleinerten Tabletten vor.
- Die Apotheke stellt Hydrocortison-Kapseln her, in der Regel unter Verwendung von Basispulver (oder in manchen Fällen möglicherweise aus zerkleinerten Tabletten).
- Die Apotheke stellt Hydrocortison-Suspensionen aus basischem Hydrocortison oder aus zerkleinerten Tabletten her.
- Spezialisierte Hersteller stellen Kapseln oder Suspensionen aus basischem Hydrocortison oder aus zerkleinerten Hydrocortison-Tabletten her.

Eine Publikation beschreibt das derzeitige Behandlungsmanagement von Neugeborenen, Säuglingen und Kindern im Alter von <6 Jahren mit AI in Europa [77]. In ganz Europa wurden Gesundheitsdienstleister gebeten, einen kurzen Online-Fragebogen zu beantworten. Über einen Zeitraum von 6 Monaten nahmen 67 Teilnehmer aus 16 Ländern teil, davon 48% aus Deutschland. Die Umfrageergebnisse zeigen, dass 60% der Teilnehmer eine Hydrocortison-Formulierung von "lizenzierten Tabletten zur Teilung" und 55% Verschreibungen für individualisierte Kapseln verwendeten. Die vorgeschriebene Dosierung

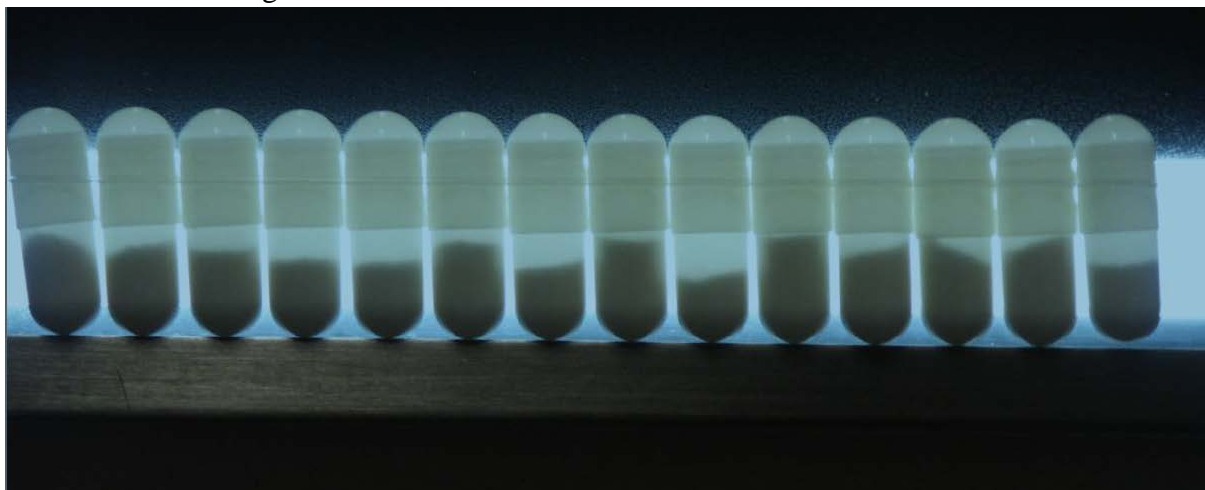
von Hydrocortison für Kinder mit AI variierte von 0,5 mg bis 5 mg, die einmal bis viermal täglich gegeben wurden, wobei 1 mg und 2 mg die häufigsten Dosen waren (82% und 68%). Die Verabreichung in festen Zeitabständen oder zu den Mahlzeiten wurde von 64% bzw. 19% der Befragten empfohlen. Hydrocortison-Verabreichungsschemata von ein- oder zweimal täglich wurden auch mit Tabletten berichtet, die für den Erwachsenengebrauch zugelassen sind. Die Verwendung einer flüssigen Suspension war die bevorzugte Antwort im Hinblick auf die Verwendung "anderer" Darreichungsformen [77; 78].

In einer Delphi-Panel-Studie mit 14 Klinikern aus sieben Ländern (EU5, Schweden, Niederlande) berichteten Kliniker, dass alle Patienten mit AI im Alter von <6 Jahren mit Hydrocortison behandelt werden, dass einzeln in der zentralen oder lokalen Apotheke (Mittelwert: 43% [Bereich: 0-100%]) oder von Eltern (Mittelwert: 54% [Bereich: 0-90%]) [14] zerkleinert oder zusammengesetzt wird. Neben Hydrocortison erhielten 83% der Patienten Fludrocortison, 41% Salzergänzung, 28% Wachstumshormone und 27% Thyroxin. Darüber hinaus erhielten die Patienten Medikamente zur Behandlung ihrer Begleiterkrankungen wie Antibiotika, Abführmittel, das Hormonanalogen Desmopressin und Antikonvulsiva.

3.2.2.2 Therapeutischer Bedarf

Wie in Abschnitt 3.2.2.2.1 dargelegt, sind aktuelle Hydrocortisonpräparate nicht speziell für Kinder mit AI entwickelt worden und nicht in einer angemessenen Einheitsdosis erhältlich. Behandlungsformen für die pädiatrische AI sind erwachsene Hydrocortison-Tabletten, die von Apothekern oder Eltern verarbeitet werden, um kleinere, pädiatrisch geeignete Dosen herzustellen. Solche nicht zugelassenen Formulierungen erfüllen oft nicht die europäischen Pharmacopeia-Standards, wie in einer Studie mit 56 Chargen individualisierter Arzneimittel für Kinder, die auf Hydrocortisongehalt untersucht wurden [79], berichtet wurde. Von diesen Chargen entsprach ein Viertel nicht den europäischen Pharmacopeia-Standards in Bezug auf den Gehalt an Hydrocortison, was die Problematik der mangelnden Einheitlichkeit von zusammengesetztem Hydrocortison für die pädiatrische Anwendung verdeutlicht. Ein Beispiel für die große Variabilität des Hydrocortisongehaltes von pharmazeutisch hergestellten Kapseln ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

Abbildung 3-2: Eine Charge von zusammengesetzten Hydrocortison-Kapseln, die für ein Kind mit CAH hergestellt wurden



Mehrere andere Studien haben gezeigt, dass das Compounding von Hydrocortison zu einer hochgradig variablen und ungenauen Dosierung führt, und dies wird noch verschärft durch die unterschiedlichen Ratschläge, die Eltern dazu erhalten, wie sie Hydrocortisonpräparate für Kinder vorbereiten und verabreichen können [80; 81; 82; 83]. Im Delphi-Panel von 14

Klinikern berichteten 79%, dass ihre Patienten Probleme mit ungenauen, inkonsistenten Dosierungen haben, die sich aus individuell zusammengesetzten, elterlich verabreichten Hydrocortisonpräparaten ergaben [14]. Elf der 14 Kliniker waren der Ansicht, dass eine ungenaue, inkonsistente Dosierung Risiken (einschließlich adrenaler Krisen, Krankenhausbesuche und Langzeitkomplikationen) für Kinder mit AI mit sich bringen kann und die Nutzung von Gesundheitsressourcen bei diesen Patienten erhöht. Konkret waren sich die Kliniker einig, dass eine ungenaue, inkonsistente Dosierung zur Folge haben könnte:

- Reduzierte Endgröße (93–100% Zustimmung)
- Erhöhtes Auftreten von adrenalen Krisen (79%); 100% stimmten zu, dass dies zu einer erhöhten Sterblichkeit führen würde.
- Erhöhte Inzidenz hypoglykämischer Episoden (71%) (59% der Kliniker gaben an, dass ihre Patienten 1-4 hypoglykämische Episoden [Bereich: 0-4] pro Jahr erlitten haben).
- Geringere Lebensqualität bei 0 bis 6-Jährigen (86%) und 7 bis 17-Jährigen (79%).

Umgekehrt, als Kliniker nach den Vorteilen einer genauen, konsistenten Dosierung gefragt wurden, antworteten sie darauf, dass dies wahrscheinlich zu dem Folgenden führen würde [14]:

- Verbesserte Endgröße (86% Zustimmung) und langfristige LQ in Verbindung mit der Höhe (93%)
- Verbesserte Wachstumsgeschwindigkeit (86%)
- Verbesserte Knochengesundheit (79%)
- Auswirkungen auf das Risiko von Diabetes (93%), Adipositas (71%) und Langzeitergebnissen im Zusammenhang mit Adipositas (71%)
- Reduzierte frühreife Pubertät (86%), verglichen mit ungenauer, inkonsistenter Dosierung
- Bessere Krankheitskontrolle, wodurch die Notwendigkeit einer Änderung der Behandlung verringert wird (92%)
- Geringerer Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen (92%) und damit verbundener Kosten
- Reduzierte Gesamtsterblichkeit (71%)
- Eine Reduzierung des Risikos von adrenalen Krisen um 56% (Spanne: 15-100%), wobei ein Konsens (79%) darin besteht, dass diese Auswirkungen während der Behandlungszeit andauern würden.
- Eine Reduzierung des Risikos von Hypoglykämiekrisen um 52% (Spanne: 12-100%), wobei ein Konsens (79%) darin besteht, dass diese Wirkung während der Behandlungsdauer andauern würde.

Entsprechend den Risiken einer unzureichenden Dosierung haben vier Fallberichte bei Kleinkindern mit CAH (im Alter von 2 Monaten bis 20 Monaten) Fälle von Cushing-Syndrom als direkte Folge einer Überbehandlung mit Hydrocortison gemeldet [84; 85]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Behandlungen mit niedrigen Hydrocortison-Dosen derzeit nicht verfügbar sind, dass aber die Entwicklung von pädiatrisch-spezifischen Hydrocortison-Formulierungen notwendig ist.

Mehrere Studien beschrieben dosisbezogene Auswirkungen auf das Wachstum bei Kindern, die chronische Steroide erhalten, was darauf hindeutet, dass die tägliche Glukokortikoiddosis ausreichen sollte, um Androgenüberschüsse zu vermeiden (was zu beschleunigtem Wachstum, aber vorzeitiger Pubertät führt), aber so niedrig wie möglich sein sollte, um optimales Wachstum und endgültige Größe zu ermöglichen [86]. Mehrere Studien haben einen positiven Effekt der Glukokortikoid-Therapie auf die Körpergröße gezeigt [87; 42; 88], und Kinder mit CAH, die unbehandelt waren, hatten signifikant reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenreifung [89]. Umgekehrt zeigten einige Studien einen negativen Einfluss von Glukokortikoiden auf die Körpergröße. Eine Studie ergab, dass eine höhere Dosis von Glukokortikoiden bei der Krankheitspräsentation und im Alter von 3 Jahren sowie die Verwendung von Prednisolon eine negative Korrelation mit der Körpergröße aufwies [90]. Eine andere Studie berichtete, dass die Hydrocortison-Dosis negativ mit der vorhergesagten Erwachsenengröße assoziiert war, wobei jeder Anstieg der Hydrocortison-Dosis um $1 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ einen Rückgang der Erwachsenengröße um $0,37 \text{ cm}$ voraussagte [43]. Eine konstante, gut definierte und ausgewogene Hydrocortison-Dosis ist daher entscheidend für ein altersgerechtes Wachstum.

Das Problem wird dadurch verschlimmert, dass keine inkrementellen Dosen zur Verfügung stehen, aber einige, insbesondere ältere Kinder, Einzeldosen von weniger als 5 mg oder $2,5 \text{ mg}$ benötigen, um die erforderliche Gesamtdosis (z.B. 8 mg) zu erhalten. Es besteht daher Bedarf an kleineren Dosierungsschritten von Hydrocortison anstelle der verfügbaren 10 mg -Tabletten und der variablen Dosierung, die durch Halbierung oder Viertelung dieser Tabletten erzielt wird [91].

Zusätzlich zu den Problemen mit ungenauer Dosierung gibt es auch die folgenden ungedeckten Bedürfnisse:

- Ältere Kinder, die eine halbe oder Viertel Dosis der verfügbaren Hydrocortison-Tabletten benötigen, können Schwierigkeiten beim Schlucken haben oder finden, dass die Tabletten unangenehm zu schlucken sind, insbesondere wegen des bitteren Geschmacks von Hydrocortison. Bei etwa 9% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren ist davon auszugehen, dass sie nicht bereit oder nicht in der Lage sind, Hydrocortison-Tabletten zu schlucken [14]. Es besteht also Bedarf an einer geschmacksneutralen Hydrocortison-Formulierung, die leicht zu schlucken ist.
- Aktuelle Präparate sind für Apotheken zeitaufwändig in der Zubereitung, schwierig in der Anwendung, und für Eltern und Apotheker unpraktisch. Eine vereinfachte Verabreichung von genauen Dosen von Hydrocortison hätte einen signifikanten Einfluss auf die Eltern des Kindes mit AI. Im Delphi-Panel waren 93% der Befragten der Meinung, dass die Verfügbarkeit einer leicht zu verabreichenden pädiatrischen Formulierung dazu führen würde, dass Eltern leichter in der Lage wären, die Pflege mit anderen potenziellen Betreuern (z.B. Großeltern, Kindergartenpersonal) zu teilen. Auch waren 82% der Befragten im Delphi-Panel der Meinung, dass eine genaue, konsistente Dosierung mit einer geschmacksmaskierten Granulatformulierung von Hydrocortison die Adhärenz im Vergleich zu individuell zusammengesetztem Hydrocortison [14] erhöhen würde.
- Hydrocortison-Suspensionen, die von Eltern und Apotheken zubereitet werden, haben eine unbekannte Stabilität und Haltbarkeit. Es besteht Bedarf an einer stabilen, dosisadäquaten Formulierung mit bekannter Haltbarkeit.

- Einige Hydrocortisonpräparate enthalten derzeit Laktose, die für Kinder mit Laktoseintoleranz ungeeignet ist. Daher besteht ein ungedeckter Bedarf an einer laktosefreien, pädiatrisch geeigneten Hydrocortison-Formulierung.
- Einige nicht lizenzierte Hydrocortison-Suspensionen werden unter Verwendung von Natriumbenzoat hergestellt, um die Haltbarkeit zu verlängern, aber dies führt zu einem Risiko der Benzoataufnahme bei Neugeborenen. [92]. Das größte Sicherheitsproblem bei Benzoesäure ist seine Fähigkeit, Bilirubin aus Albumin zu verdrängen. Die Verdrängung von Bilirubin aus Albumin führt zu einer Hyperbilirubinämie, die bei einigen Neugeborenen mit Gelbsucht zu einer schweren Hirnverletzung führen kann [93]. Es besteht daher Bedarf an einem stabilen Hydrocortisonpräparat, das kein Benzoat oder ähnliche Hilfsstoffe benötigt, um die Stabilität zu gewährleisten.

Im Einklang mit diesen bekannten Schwierigkeiten bei Formulierungen für Erwachsene in der pädiatrischen Arzneimittelbehandlung sind sich die EMA, die Food and Drug Administration (FDA) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) einig, dass zusammengesetzte Arzneimittel nicht zugelassen sind und ihre Sicherheit und Wirksamkeit nicht verifiziert sind [94; 95; 96]. Daher hat sich die EMA verpflichtet, die Entwicklung von speziell auf Kinder zugeschnittenen Medikamenten zu unterstützen, die Off-Label- und Compounding-Medikamente ersetzen sollen [97; 98; 99]. Innerhalb des 7ten Rahmenprogramm der Europäischen Kommission (EC) hat die EMA die Entwicklung einer altersgerechten Formulierung von Hydrocortison für die pädiatrische AI als Priorität identifiziert (EMA 2010). Daraufhin unterstützte die EC das Verbundprojekt TAIN (Treatment of Adrenal Insufficiency in Neonates and Infants; ein Zusammenschluß von europäischen Experten der Arzneimittelentwicklung, kleiner und mittelständischer Unternehmen und pädiatrischer Endokrinologen) (Projekt Nr. 281654), mit dem Ziel, eine neue Formulierung von Hydrocortison zu entwickeln, die von Geburt an verwendet werden könnte, und das Bewusstsein für AI zu schärfen, um die Wirkung der neuen Formulierung für Patienten, Eltern und Kliniker zu maximieren [100].

Ebenfalls in den frühen 2000 Jahren wurde die pädiatrische Zulassung (PUMA) entwickelt. PUMA ist ein spezielles Zulassungsverfahren für Indikation(en) und geeignete Formulierung(en) von Arzneimitteln, die ausschließlich für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe entwickelt wurden.

Alkindi[®] wurde im Jahr 2016 von der EC der PUMA-Status zuerkannt. Am 25. November 2016 wurde ein PUMA-Antrag für Alkindi[®] eingereicht, und im Februar 2018 wurde die PUMA Zulassung erteilt. Die Markteinführung in Deutschland wird für Mai 2018 angestrebt.

Alkindi[®] wurde speziell für den Einsatz bei Kindern entwickelt und zielt darauf ab, die derzeit unerfüllten Bedürfnisse zu befriedigen. Alkindi[®] soll die verwendeten Compounding-Formulierungen als First-Line-Option bei Kindern mit AI ersetzen.

Alkindi[®] bietet klinische Vorteile in mehreren Bereichen:

- Es bietet eine pädiatrische Formulierung für eine altersgerechte Dosierung bei sehr jungen Patienten (d.h. <6 Jahre), bei denen Hydrocortison derzeit zusammengesetzt oder zerkleinert wird (keine lizenzierten, dosisadäquaten Behandlungsoptionen verfügbar).
- Es bietet eine pädiatrische Formulierung für ältere Kinder, wo das Schlucken von Tabletten schwierig/unangenehm ist und zu einer verminderten Compliance führen kann.

- Es bietet niedrig dosierte Formulierungen für pädiatrische Patienten mit der Notwendigkeit, Dosisinkremente von weniger als 5 mg zu verwenden (z.B. eine Gesamtdosis von 8,0 mg).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.3.1 Prävalenz und Inzidenz von AI

In Europa ist die Prävalenz chronischer PAI von 40-70 Fällen pro Million Menschen in den 1960er Jahren auf 93-144 Fälle pro Million bis zum Ende des 20. Jahrhunderts angestiegen, mit einer geschätzten Inzidenz von 4,4-6,0 neuen Fällen pro Million Einwohner pro Jahr [8]. Sekundäre und tertiäre AI ist häufiger als PAI, mit einer geschätzten Prävalenz von 150-280 pro Million. Das Alter der Diagnose gipfelt allerdings in der sechsten Dekade des Lebens; sekundäre oder tertiäre AI ist sehr selten bei pädiatrischen Patienten. Die häufigste Ursache der tertiären AI ist die langfristige Verabreichung exogener Glukokortikoide [7].

Die angeborene Nebennierenhyperplasie (CAH) ist die häufigste Ursache der AI in der Kindheit und der 21-Hydroxylase-Mangel ist die am häufigsten auftretende Form, auf die etwa 95% der Fälle entfallen [27].

Das Delphi-Panel aus 14 EU-Ärzten bestätigte, dass etwa 95% der Patienten mit AI im Alter von <6 Jahren CAH haben [14]. Angesichts der Tatsache, dass die Daten über sekundäre AI sehr begrenzt sind und dass CAH die häufigste Form der AI bei Kindern ist, kann CAH als Proxy für pädiatrische AI angesehen werden.

In einer Auswertung von 813 Kindern aus Italien hatten 16,1% PAI auf der Grundlage von Ätiologien, die sich von CAH unterschieden. Innerhalb dieser Gruppe hatten 37% autoimmune PAI, 26% hatten steroidale biosynthetische Defekte, 19% hatten Adrenoleukodystrophie, 6% hatten seltene Syndrome (Triple A, Pearson), und zwei Patienten hatten Infektionen und Blutungen. Bei 13 Patienten wurde keine definierte Ätiologie gefunden [12]. Das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn betrug 6,7 Jahre. Die mittlere Zeit zwischen Beginn und Diagnose betrug 6 Monate. Primäre AI aufgrund von Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Adrenalektomie oder Neoplasie ist bei pädiatrischen Patienten selten [6]. Darüber hinaus ist die PAI von infektiösen Ursachen in den entwickelten Ländern zurückgegangen [13].

Insgesamt wurde die Inzidenz von CAH in Europa mit 1 in 10.000 bis 1 in 16.000 Geburten angegeben [21]. Sieben veröffentlichte Artikel wurden identifiziert, die über die Inzidenz und Prävalenz von CAH in Europa berichteten. Diese sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Die Gesamtinzidenz von CAH in den Publikationen reichte von 0,44 pro 100.000 bis 0,78 pro 100.000, wenngleich es nicht überraschend ist, dass es Unterschiede zwischen Studien gibt, in denen NBS verwendet und in denen NBS nicht verwendet wurde.

Zwei Publikationen berichteten über Inzidenz und/oder Prävalenzraten von CAH in Deutschland. Nach diesen Veröffentlichungen liegt die Prävalenzrate bei 1/~12.500 Patienten, d.h. entsprechend den Zahlen für ganz Europa. Die berichtete Inzidenzrate betrug 0,64/100.000.

Tabelle 3-3: Inzidenz und Prävalenz von CAH nach Ländern

Studie	Datum der Diagnose	Alter des CAH Patienten	Inzidenz der CAH bei der Geburt	Prävalenz von CAH	CAH Inzidenz nach Studien Population
Vereinigtes Königreich					
[101]	August 2007 bis August 2009	Kinder <16 Jahren	1/18,248 (innerhalb des ersten Jahres)	OA	0.6/100,000
Republik Irland					
[102]	Januar 2000 bis Dezember 2010	Kinder <14 Jahren	1/26,000	OA	0.44/100,000
Frankreich					
[103]	Januar 1996 bis Dezember 2003	NBS durchgeführt an Säuglingen zwischen 0 und 1 Jahren	0.78/100,000 ^a	1/15,699 ^a	OA
Deutschland					
[104]	Januar 2000 bis Dezember 2001	Jugendliche ≤18 Jahren	OA	OA	Gefährdete Kinder: ^b 0.64/100,000 Jungen: 0.72/100,000 Mädchen: 0.55/100,000
[105]	1999–2011	NBS durchgeführt an 1,420,102 Säuglingen (in Bayern)	OA	1/12,457 mit C-CAH (oder etwa 8/100,000)	NR
Österreich					
[106]	Vor NBS: 1992–2001 NBS vorhanden: 2002–2011	OA	N OA	Vor NBS: 1/14,875 ^e NBS vorhanden: 1/10,132 ^e	OA
Key: CAH = Congenital adrenal hyperplasia; N = Number of infants; NBS = Neugeborenen Screening; OA = ohne Angabe. Notes: ^a 21-OHD CAH; ^b Gesamte, unbearbeitete, jährliche Inzidenz.					

AI, die durch eine beeinträchtigte zirkulierende ACTH verursacht wird, basierend auf hypothalamischen Defekten, Hypopituitarismus oder Störungen des Pro-Opiomelanocortin-Stoffwechsels, ist in der pädiatrischen Bevölkerung äußerst selten [1].

Über die Prävalenz der Hypophysenfunktionsstörung im Kindes- und Jugendalter ist wenig bekannt. Eine abnormale Hypophysenfunktion kann durch Entwicklungsstörungen in der

Hypothalamus-Hypophysenregion, wie z.B. Septo-optische Dysplasie, oder durch erworbene Läsionen, wie z.B. Hypothalamus- oder Hypophysentumoren, Schädelbestrahlung oder chirurgische Eingriffe verursacht werden. In einer Studie mit 120 pädiatrischen Patienten mit einer primären Indikation für mehrdeutige Genitalien aufgrund endokriner Ursachen wurde nur 1 durch Panhypopituitarismus verursacht [107]. Eine retrospektive Fallaktenanalyse in Australien über einen Zeitraum von 20 Jahren von 1973 bis 1993 identifizierte 20 Patienten mit angeborenem Hypopituitarismus [108].

Darüber hinaus kann Hypopituitarismus nach einer traumatischen Hirnverletzung (traumatic brain injury [TBI]) auftreten [109]. Autounfälle, Stürze, Sport und Kindesmissbrauch sind die häufigsten ätiologischen Faktoren für pädiatrische TBI. Etwa 5,6 Kinder pro 100.000 Einwohner erleiden jedes Jahr eine schwere geschlossene Kopfverletzung. Die geschätzte Inzidenz von TBI verdoppelt sich zwischen dem Alter von 5 und 14 Jahren und erreicht Spitzenwerte sowohl bei Männern als auch bei Frauen während der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter mit Raten von ~30 schweren Ereignissen pro 100.000 Einwohner. Die Literatur ist viel weniger detailliert über post-TBI Defekte der Hypothalamus- oder Hypophysenfunktion bei pädiatrischen Patienten. Eine umfassende Überprüfung zu diesem Thema liegt nicht vor. Insgesamt wurden 11 Fälle von TBI, die ACTH-Mängel verursachen, in insgesamt 20 gemeldeten Fällen vom Säuglingsalter bis 16 Jahren in Publikationen berichtet [siehe 109].

Der Entzug der exogenen Corticosteroid-Therapie oder die schlechte Einhaltung der geplanten Corticosteroid-Dosierung bei langjähriger Behandlung stellen die häufigste Ursache für die tertiäre AI bei Kindern dar [1]. Im Allgemeinen ist die Ursache der akuten AI bei diesen Patienten der Mangel an physiologischen Erhöhungen der endogenen Corticosteroidspiegel in Stressperioden.

Die erste Studie, die das erhöhte Risiko von AI bei Menschen quantifizierte, die orale und inhalative Glukocorticoide verschrieben bekamen, wurde 2006 veröffentlicht. Die Studie verwendete Daten aus einer Kohorte von 2,4 Millionen Menschen und identifizierte 154 Fälle von AI. Von diesen 154 traten 10 bei Kindern im Alter von <15 Jahren auf [110].

In einer großen Umfrage unter 11.783 französischen Kinderärzten oder anderen Fachärzten über den Zeitraum von 2000 bis 2005 wurden insgesamt 46 Fälle von AI im Zusammenhang mit der Einnahme (oder dem Entzug) von inhalierten Corticosteroiden identifiziert. Von diesen waren 14 Kindern im Alter von <15 Jahren betroffen. Die Inzidenz der ICS-abhängigen AI in Patienten <18 Jahren war daher sehr gering [111].

Insgesamt basiert die überwiegende Mehrheit der AI-Fälle bei Kindern und Jugendlichen auf der primären AI, wobei bis zu 95% dieser Fälle von CAH betroffen sind. Die Rate der sekundären und tertiären AI steigt mit zunehmendem Alter, kann aber für Kleinkinder als sehr niedrig oder vernachlässigbar angesehen werden.

Um die Berechnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation zu ermöglichen, wird eine Prävalenz von 1 zu 10.000 bis 1 zu 15.000 Personen verwendet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Eine wesentliche Veränderung der Inzidenz der Erkrankung ist nicht zu erwarten. Eine Veränderung könnte sich nur über die Änderung der Geburtenrate ergeben. Neben der Geburtenrate sind keine Faktoren bekannt, deren Veränderung eine Zu- oder Abnahme der Prävalenz- oder Inzidenzraten nach sich ziehen könnten.

Nach der Einführung von Neugeborenen-Screening Programmen hat sich generell in Ländern mit Teilnahme am Programm die Inzidenz der Erkrankung erhöht [106]. Da in Deutschland ein Neugeborenentest auf das ‚Adrenogenitale Syndrom (AGS)‘ seit Anfang der 2000er Jahre durchgeführt wird, sind aufgrund des Programms keine wesentlichen Veränderungen in zukünftigen Prävalenz- oder Inzidenzraten in den nächsten fünf Jahren zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Patientengruppe und Teilpopulation	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Alkindi®	Nebennierenrindeninsuffizienz gemäß Zulassung	898 - 1347	783 -1175
	davon CAH (95%)	853 – 1280	744 – 1116
	davon sonstige AI (5%)	45 - 67	39 - 59
¹ Spanne für alle Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz (adrenale Insuffizienz, AI), davon 95% mit congenitaler adrenaler Insuffizienz (CAH) und 5% mit sonstigen Formen von AI [27].			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Prävalenz und Inzidenz von AI bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis <18 Jahren wurde wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet und auf die Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) hochgerechnet.

In Deutschland lebte im Jahr 2016 eine Bevölkerung von 82.520.000 Personen. Die Anzahl der Personen zwischen 0 bis <18 Jahren lag in 2016 bei 13.470.000. Dies ist die Grundpopulation, aus der sich die Zielpopulationen und die Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen unter Berücksichtigung der in den Abschnitten 3.2.3.1 hergeleiteten Prävalenz der Erkrankung anhand der in Tabelle 3-5 dargestellten Kalkulationsschritte ermitteln lässt.

Bei einer Prävalenz von 1/15,000 bis 1/10,000 leiden zwischen 898 und 1347 der Kinder und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 17 Jahren an adrenaler Insuffizienz. Allgemein gilt, das pädiatrische Patienten behandlungsbedürftig sind und die Zielpopulation von Alkindi darstellen. Die Gesamtbevölkerung in Deutschland betrug 2016 82,52 Millionen, davon waren 71,95 Millionen in der GKV versichert (https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2017_q3/300dpi_14/GKV-Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_absolut.jpg; Zugriff: März 2018), dies entspricht bzgl. der Gesamtbevölkerung einem Anteil von 87,2%. Mit diesem Anteil GKV-Versicherter entspricht die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 783-1175 Patienten, wovon 95% (744-1116) auf congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) und 5% (39-59) auf sonstige Formen mit AI entfallen.

Bei einer vermuteten gleichmäßigen Verteilung der Gesamtpopulation der 6 bis 14-jährigen auf die einzelnen Altersstufen ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 6.117.000 Personen in der Population der Kinder von 0 bis <8 Jahren. Innerhalb dieser Population wären zwischen 408 und 612 Kinder behandlungsbedürftig. Geschätzt zwischen 356 und 534 der Patienten wären GKV versichert. 7.355.000 Personen befinden sich in der Population der Kinder und Jugendlichen zwischen 8 und 17 Jahren. Von diesen wären 490 bis 736 behandlungsbedürftig. Geschätzt zwischen 428 und 642 dieser Patienten wären GKV versichert (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation „Kinder im Alter zwischen 0 und <18 Jahren mit Adrenaler Niereninsuffizienz“

Population (Inzidenz)	Anzahl [Absolut in Mio]
Gesamtpopulation D 2016	82.520.000
Neugeborene 2016	792.000
davon Kinder im Alter	
<1 Jahr	792.000
1-5 Jahren	3.680.000
6-14 Jahren	6.580.000
15-17 Jahren	2.420.000
Prävalenz 0 - <18 Jahre	1/15.000 - 1/10.000 ²
Population 0 - <18 Jahre	13.472.000
davon behandlungsbedürftig (100%)	898 – 1347
Zielpopulation	898 – 1347
davon GKV-versichert (87,2%)	783 – 1175
Population 0 - <8 Jahre	6.117.000 ¹
davon behandlungsbedürftig (100%)	408 – 612

Zielpopulation	408 – 612
davon GKV-versichert (90,0%)	356 – 534
Population 8 - <18 Jahre	7.355.000 ¹
davon behandlungsbedürftig (100%)	490 – 736
Zielpopulation	490 – 736
davon GKV-versichert (87,2%)	428 – 642
¹ Für die Berechnung der Population wurde angenommen, dass die Gesamtpopulation der 6- bis 14-jährigen gleichmäßig auf die einzelnen Alter (6, 7, 8,...,14) verteilt ist. ² Spanne für alle Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz (adrenaler Insuffizienz, AI), davon 95% mit congenitaler adrenaler Insuffizienz (CAH) und 5% mit sonstigen Formen von AI [27]. Quelle: https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1365/umfrage/bevoelkerung-deutschlands-nach-alters-gruppen (Zugriff: März 2018)	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Alkindi®	Patienten von 0 – <8 Jahren	nicht quantifizierbar	356 – 534 Patienten
Alkindi®	Patienten von 8 – <18 Jahren	kein Zusatznutzen	428 – 642 Patienten
¹ Spanne für alle Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz, davon 95% (338-507) mit congenitaler adrenaler Insuffizienz (CAH) und 5% (18-27) mit sonstigen Formen von AI [27].			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen wird für Patienten im Alter von Geburt bis <8 Jahre beansprucht. Dies entspricht der Altersgruppe von Patienten für die in besonderer Weise derzeit verfügbare Hydrocortison Formulierungen keine zweckmäßige Therapieoption sind und die Patienten dem Risiko von unzureichenden Dosierungen ausgesetzt sind.

Insgesamt wird ein Zusatznutzen für 356-534 Patienten in Anspruch genommen. Hiervon entfallen 95% (338-507) auf Patienten mit congenitale adrenale Hyperplasie und 5% (18-27) auf sonstige Formen mit AI.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Erkrankung und Ursache der Erkrankung erfolgte anhand relevanter Leitlinien zu AI und medizinischer Fachliteratur. Eine Reihe von Literaturdatenbanken und Websites wurde nach Artikeln durchsucht, die die Belastung durch Krankheit und die Behandlungsmöglichkeiten in der pädiatrischen AI beschreiben.

Die Zielpopulation für die Anwendung von Alkindi wurde anhand der relevanten Angaben in der deutschen Fassung der SmPC [73] charakterisiert.

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Publikationen zugrunde (siehe Abschnitt 3.2.7). Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte nicht anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien, sondern anhand des Informationsgehaltes zur Inzidenz und Prävalenz. Zum anderen wurden öffentliche Datenquellen händisch nach epidemiologischen Angaben durchsucht. Für die Herleitung der Patientenzahl im relevanten Anwendungsgebiet wurden Angaben zur Gesamtpopulation in Deutschland im Jahr 2016, aufgeteilt nach Altersstufen, des Statistik-Portals statista verwendet und anhand der verfügbaren Prävalenzdaten die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation errechnet.

Die Bestimmung der Patientenzahl in der GKV basierte auf Angaben des GKV Spitzenverbandes zur Gesamtzahl der GKV Versicherten in 2016 (https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2017_q3/300dpi_14/GKV-Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_absolut.jpg). Die Abfrage erfolgte am 7.03.2018 und liegt nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Auron M and Raissouni N. Adrenal insufficiency. *Pediatrics in Review*. 2015; 36(3):92-103.
2. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(22):2328-39.
3. Mohammedi K, Ladjouze A, Tebaibia A, et al. Triple a syndrome-the second most common cause of chronic adrenal insufficiency in North Africa? *Hormone Research in Paediatrics*. 2015; 84:143-4.
4. Arlt W and Krone N. Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Research*. 2007; 68 Suppl 5:158-64.
5. Ambroziak U, Bednarczuk T, Ginalska-Malinowska M, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - Management in adults. *Endokrynologia Polska*. 2010; 61(1):142-55.
6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101(2):364-89.
7. Arlt W and Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361(9372):1881-93.
8. Charmandari E, Nicolaides NC and Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014; 383(9935):2152-67.
9. Margulies P. Secondary Adrenal Insufficiency: The Facts You Need To Know. 2017. Available at: <http://www.nadf.us/adrenal-diseases/secondary-adrenal-insufficiency/>. Accessed: 20 December 2017.
10. Society for Endocrinology. Adrenal insufficiency: Patient booklet. 2015. (Updated: 2015) Available at: https://www.endocrinology.org/media/1767/16-04_adrenal-insufficiency.pdf. Accessed: 20 December 2017.
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Adrenal Insufficiency & Addison's Disease. 2014. (Updated: May 2014) Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/adrenal-insufficiency-addisons-disease>. Accessed: 30 Oct 2017.
12. Capalbo D, Rezzuto M, Cappa M, et al. Primary adrenal insufficiency in children: Results from a large nationwide cohort. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 86:136-7.
13. Perry R, Kecha O, Paquette J, et al. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(6):3243-50.
14. 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 (Final version) 5 January 2018 2018. Data on File.

15. New MI. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91(11):4205-14.
16. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015.
17. World Health Organization (WHO). Gender and Genetics. 2016. Available at: http://www.who.int/genomics/gender/en/index1.html#Congenital_Adrenal_Hyperplasia. Accessed: 09 September 2016.
18. Kirakosyan KE. Congenital adrenal hyperplasia. *New Armenian Medical Journal*. 2013; 7(3):52-60.
19. Auchus RJ and Arlt W. Approach to the patient: The adult with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(7):2645-55.
20. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(9):4133-60.
21. Nimkarn S, Gangishetti PK and Yau M ea. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. In: Pagon RA AM, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016, (ed). 2002 (updated 2016).
22. Great Ormond Street Hospital. Congenital adrenal hyperplasia. 2017. Available at: <http://www.gosh.nhs.uk/medical-information/congenital-adrenal-hyperplasia>. Accessed: 15 December 2017.
23. Knowles RL, Oerton JM, Khalid JM, et al. Clinical outcome of congenital adrenal hyperplasia (CAH) one year following diagnosis: A UK wide study. *Archives of Disease in Childhood*. 2011; 96:A27.
24. Jenkins-Jones S PL, Porter J, Withe M, Whitaker MJ, Holden SE, et al. Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia *Eur J Endocrinol*. 2017. In press.
25. Chrisp G, Maguire A, Quartararo M, et al. An audit of acute illness and its management in CAH: Variations between hospitals. 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology. Washington DC, USA. 14-17 September 2017 2017. P1-130.
26. Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dörr HG, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: Evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life. *European Journal of Endocrinology*. 2016; 174(2):177-86.
27. Rushworth LR, Falhammar H, Munns CF, et al. Hospital Admission Patterns in Children with CAH: Admission Rates and Adrenal Crises Decline with Age. *International Journal of Endocrinology*. 2016; 2016.
28. Ishii T, Adachi M, Takasawa K, et al. The incidence and characteristics of adrenal crisis in children younger than 7 years with 21-hydroxylase deficiency: A nationwide survey in Japan. 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology. Washington DC, USA. 14-17 September 2017. Poster P3-104.

29. Lal S, Lai S, Jamro BU and Jamro S. Clinical profile of congenital adrenal hyperplasia and short-term response to treatment. *Rawal Medical Journal*. 2015; 40(1):44-7.
30. Kamoun T, Hachicha M, Hadj Hamida SB, et al. Epidemiological, clinical, therapeutic and outcome patterns of congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012; 78:251.
31. Abe Y, Sakai T, Okumura A, et al. Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain Dev*. 2016; 38(7):638-47.
32. Quinkler M, Ekman B, Fitts D, et al. Detection of high rate of intercurrent illnesses and adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency by using a patient's diary. *ECE 2014*. Wroclaw, Poland. 3-7 May 2014. P43.
33. Nabhan ZM, Rink RC and Eugster EA. Urinary tract infections in children with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2006; 19(6):815-20.
34. Nabhan ZM and Eugster EA. Upper-tract genitourinary malformations in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 2007; 120(2):e304-e7.
35. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 97(12):4429-38.
36. Schoelwer MJ, Viswanathan V, Wilson A, et al. Infants With Congenital Adrenal Hyperplasia Are at Risk for Hypercalcemia, Hypercalciuria, and Nephrocalcinosis. *Journal of the Endocrine Society*. 2017; 1(9):1160-7.
37. Demirel F, Kara O, Tepe D and Esen I. Bone mineral density and vitamin D status in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2014; 44(1):109-14.
38. Akyürek N, Atabek ME, Eklioğlu BS and Alp H. Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in patients with congenital adrenal hyperplasia: A preliminary report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2015; 7(1):13-8.
39. Rodrigues TM, Barra CB, Santos JL, et al. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in young patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2015; 59(6):541-7.
40. Roma S, Bizzarri C, Scirè G, et al. Improved linear growth in patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2015; 84:154.
41. Martins M, Reis-Melo A, Espada F and Fonseca M. Final height in congenital adrenal hyperplasia: A retrospective study. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 86:145.
42. Cordeiro GV, Silva IN, Goulart EMA, et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia: The dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2013; 57(2):126-31.

43. Sarafoglou K, Addo OY, Turcotte L, et al. Impact of hydrocortisone on adult height in congenital adrenal hyperplasia-the Minnesota cohort. *Journal of Pediatrics*. 2014; 164(5):1141-6.e1.
44. Al-Maghribi H. Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2007; 18(3):405-13.
45. Jenkins-Jones S, Whitaker MJ, Holden SE, et al. The burden of illness of congenital adrenal hyperplasia in the United Kingdom: a retrospective observational study. ISPOR 18th Annual European Congress. Milan, Italy. 7-11 November 2015. PND4.
46. Claahsen-van der Grinten HL, Noordam K, Borm GF and Otten BJ. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4):1205-9.
47. Barhoum MN and Rakover YT. Early pubertal onset in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012; 78:130.
48. Fedala NS, Haddam AEM, Ali LA, et al. Impact of congenital adrenal hyperplasia and glucocorticoid treatment on the final size and gonadal function. ECE 2015. Dublin, Ireland. 16-20 May 2015. EP43.
49. Poyrazoglu S, Saka N, Agayev A and Yekeler E. Prevalence of testicular microlithiasis in males with congenital adrenal hyperplasia and its association with testicular adrenal rest tumors. *Hormone Research in Paediatrics*. 2010; 73(6):443-8.
50. Van Der Grinten HC, Farhang D, Van Ulzen KK and De Korte C. High prevalence of testicular adrenal rest tumours (TART) in adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Hormone Research in Paediatrics*. 2012; 78:48.
51. Claahsen-Van der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-Van Ulzen K and De Korte CL. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014; 82(4):238-44.
52. Wikiera B, Bohusz-Nocon J, Basiak A, et al. Testicular adrenal rest tumors in boys with congenital adrenal hyperplasia. 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology Glasgow, United Kingdom. 25-28 September 2011. P2-d2-448.
53. Kim MS, Goodarzian F, Keenan MF, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors in Boys and Young Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Urology*. 2017; 197(3):931-6.
54. Ariyawatkul K, Tepmongkol S, Aroonparkmongkol S and Sahakitrungruang T. Cardio-metabolic risk factors in youth with classical 21-hydroxylase deficiency. *European Journal of Pediatrics*. 2017; 176(4):537-45.
55. Dorr HG, Marz M, Herzog N, et al. Waist-to-Height Ratio, Waist-to-Hip Ratio, Waist Circumference, and BMI in Children and Adolescents with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency (CAH). *Hormone Research in Paediatrics*. 2014; 82(1).

56. Espinosa Reyes T, Valdés Gómez W, Munguia Salazar V, et al. Hyperandrogenism and influence of steroid therapy on nutritional status and body composition in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2015; 84:20-1.
57. Völkl TMK, Simm D, Beier C and Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 2006; 117(1):e98-e105.
58. Sarafoglou K, Forlenza GP, Yaw Addo O, Kyllö J, Lteif A, Hindmarsh PC, Petryk A, Gonzalez-Bolanos MT, Miller BS, Thomas W. Obesity in children with congenital adrenal hyperplasia in the Minnesota cohort: importance of adjusting body mass index for height-age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 May;86(5):708-716.
59. Abdelghaffar S, Ibrahim R, Abdelaziz O, et al. Assessment of Blood Pressure and Left Ventricular Parameters in Children with Classical CAH-due to 21 Hydroxylase Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014; 82(1).
60. Bonfig W, Roehl FW, Riedl S, et al. Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents with Classic Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *American Journal of Hypertension*. 2016; 29(2):266-72.
61. Nebesio TD and Eugster EA. Observation of hypertension in children with 21-hydroxylase deficiency: A preliminary report. *Endocrine*. 2006; 30(3):279-82.
62. Mooij CF, van Herwaarden AE, Sweep F, et al. Cardiovascular and metabolic risk in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30(9):957-66.
63. Bretones P, Riche B, Pichot E, et al. Child obesity in congenital adrenal hyperplasia (CAH): Data of opale study, a French retrospective cohort of 497 children. *Hormone Research in Paediatrics*. 2010; 74:22-3.
64. Maccabee-Ryaboy N, Thomas W, Kyllö J, et al. Hypertension in children with congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. 2016; 85(4):528-34.
65. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ and Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clinical Endocrinology*. 2014; 80(4):471-7.
66. Gilban DLS, Alves Junior PAG and Beserra ICR. Health related quality of life of children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia in Brazil. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014; 12(1).
67. Yau M, Vogiatzi M, Lewkowicz-Shpuntoff A, et al. Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Research in Paediatrics*. 2015; 84(3):165-71.
68. Idris AN, Chandran V, Syed Zakaria SZ and Rasat R. Behavioural outcome in children with congenital adrenal hyperplasia: Experience of a single centre. *International Journal of Endocrinology*. 2014; 2014.
69. Fawaz L, Musa N, Asem N and Basyony S. Assessment of health-related quality of life in Egyptian children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. 10th

- International Meeting of Pediatric Endocrinology. Washington DC, USA. 14-17 September 2017 2017. P1-110.
70. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). TA 188: Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children (review of NICE technology appraisal guidance 42). 2010. (Updated: March 2010) Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/documents/growth-failure-in-children-human-growth-hormone-hgh-review-final-appraisal-determination3>. Accessed: 10 November 2017.
71. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF; Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e484-94.
72. Doerr HG, Wollmann H and Hauffa BP. Cases of Death in Children with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency in Germany. *Endocrine Reviews*. 2014:SUN-0133-SUN.
73. Diurnal Ltd (2017): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Alkindi®. [Zugriff 24. Apr. 2018]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138271/anx_138271_de.pdf
74. Joint ESPE/LWPES CAH working group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European society for paediatric endocrinology and the Lawson Wilkins pediatric endocrine society. *Hormone Research*. 2002; 58:188-95.
75. mibe GmbH Arzneimittel. Summary of product characteristics. Hydrocortison 10 mg JENAPHARM. December 2008 2008. Available at: http://www.mibe.de/tl_files/dp_de/content/produkte_mibe/fachinformationen/hydrocortison_10mg/Fachinformationen.pdf. Accessed: 19 December 2017.
76. acis Arzneimittel GmbH. Summary of product characteristics. Hydrocortison acis® 10 mg. April 2017 2017. Available at: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Hydrocortison-acis-10-mg-Tabletten_496507/fachinformation. Accessed: 19 December 2017.
77. Whitaker MJ, Spielmann S, Digweed D, 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):1681-8.
78. Ross RJ, Blankenstein O, Spielmann S, et al. Paediatric Endocrinologists' Survey on Current Glucocorticoid Treatment of Adrenal Insufficiency in Neonates and Infants and Development of Infacort? Oral Hydrocortisone Granules. *Endocrine Reviews*. 2015; 36(2):SAT-147-SAT.
79. Neumann U, Burau D, Spielmann S, et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(2):239-42.
80. Webb EA WC, Kerr S, Davies JH, Stirling H, Batchelor H. Hydrocortisone tablets: human factors in manipulation and their impact on dosing accuracy. 45th Annual Meeting of the British Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes. Newcastle, UK. 22-24 November 2017 2017. Oral communications OC8.1.

81. Saimbi S MV, Stirling H, Yahyouche A, Batchelor H. Comparison of hydrocortisone 10 mg tablets: Tablet hardness optimised for adult use has negative consequences for paediatric use. Neonatal and Paediatric Pharmacists Group (NPPG), 21st Annual Conference. UK. 6–8 November 2015. Poster P8.
82. Watson C WE, Porter J, Lewis AM, Coope H, Stirling H, Batchelor HK. Manipulation of hydrocortisone tablets: Do parents follow the advice from healthcare practitioners? 9th Conference of the European Paediatric Formulation Initiative. Warsaw, Poland. 19-21 September 2017. Abstract 24.
83. Peak M, Madathilethu J, Ford J, et al. Content uniformity of quartered hydrocortisone tablets in comparison with minitabets for paediatric dosing. 9th Conference of the European Paediatric Formulation Initiative. Warsaw, Poland. 19-21 September 2017. Abstract 19.
84. Hartmann MF, Böttcher C, Wudy SA and Horn T. Incorrect dosage of hydrocortisone (HC) in individually manufactured capsules by drugstores: a dilemma in the therapy of children with CAH. 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Prague, Czech Republic. 22-25 September 2010. P2-d2-541.
85. Barillas JE, Eichner D, Van Wagoner R and Speiser PW. Iatrogenic Cushing syndrome in a child with congenital adrenal hyperplasia: Erroneous compounding of hydrocortisone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(1):7-11.
86. Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, Otten BJ, Van't Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3525-30.
87. Elsedfy H and Hamza R. Growth Pattern in Infants with Congenital Adrenal Hyperplasia During the First Year of Life. *Hormone Research in Paediatrics.* 2014; 82(1).
88. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010; 95(9):4161-72.
89. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NMML, Sweep CGJ, et al. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2006; 19(5):677-85.
90. Parikh R, Rao S, Desai M, et al. Long term follow up of growth in children with Congenital Adrenal Hyperplasia 21- Hydroxylase deficiency. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2015; 2015.
91. Madathilethu J, Roberts M, Peak M, et al. Content uniformity of quartered hydrocortisone tablets in comparison with mini-tablets for paediatric dosing. *BMJ Paediatrics Open.* 2018; 2(1):e000198.
92. Tse Y and Rylance G. Prescribing for newborns and infants: Part 2 – practical issues. *Infant.* 2006; 2(5):174-7.
93. European Medicines Agency (EMA). Questions and Answers on Benzoic acid and Benzoates in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and

- package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00). 2014. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162031.pdf.
94. Food and Drug Administration (FDA). Compounding and the FDA: Questions and Answers. 2017. (Updated: 13 November 2017) Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm339764.htm>. Accessed: 7 December 2017.
95. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. 2006. (Updated: 28 July 2006) Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf. Accessed: 7 December 2017.
96. World Health Organization (WHO). Promoting safety of medicines for children. 2007. (Updated: 2007) Available at: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf. Accessed: 6 December 2017.
97. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use 2013. (Updated: 1 August 2013) Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf. Accessed: 7 December 2017.
98. European Medicines Agency (EMA). Better medicines for children. 2015. (Updated: 2015) Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2009/12/WC500026493.pdf. Accessed: 6 December 2016.
99. European Medicines Agency (EMA). Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products. 2010. (Updated: 26 July 2010) Available at: Currently not available online.
100. Community Research and Development Information Service (CORDIS). TAIN report summary. 2017. (Updated: 20 June 2017) Available at: http://cordis.europa.eu/result/rcn/199757_en.html. Accessed: 6 December 2017.
101. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, et al. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Archives of Disease in Childhood*. 2012; 97(2):101-6.
102. McDonnell C, Carroll A, White M, et al. Congenital adrenal hyperplasia in republic of Ireland - Should we be screening? *Hormone Research in Paediatrics*. 2012; 78:140.
103. Coulm B, Coste J, Tardy V, et al. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in Mainland France between 1996 and 2003. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2012; 166(2):113-20.
104. Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, et al. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: Results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 20002001. *Klinische Padiatrie*. 2010; 222(2):67-72.

105. Odenwald B, Dörr HG, Bonfig W, et al. Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase-Deficiency: 13 Years of Neonatal Screening and Follow-up in Bavaria. *Klinische Padiatrie*. 2015; 227(5):278-83.
106. Luxenberger K, Kasper D, Fröhlich-Reiterer E, et al. Diagnosis and prevalence of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) in Austrian children screened or not screened for CAH. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013; 2013(1):111.
107. Al-Mutair A, Iqbal MA, Sakati N, Ashwal A. Cytogenetics and etiology of ambiguous genitalia in 120 pediatric patients. *Ann Saudi Med*. 2004 Sep-Oct;24(5):368-72.
108. Ellaway CJ, Silinik M, Cowell CT, Gaskin KJ, Kamath KR, Dorney S, Donaghue KC. Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. *J Paediatr Child Health*. 1995 Feb;31(1):51-3.
109. Acerini CL1, Tasker RC, Bellone S, Bona G, Thompson CJ, Savage MO. Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation. *Eur J Endocrinol*. 2006 Nov;155(5):663-9.
110. Mortimer KJ1, Tata LJ, Smith CJ, West J, Harrison TW, Tattersfield AE, Hubbard RB. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax*. 2006 May;61(5):405-8.
111. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: Prevalence and clinical presentation. *Drug Safety*. 2008; 31(9):769-74.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbetrachtungen

In Abschnitt 3.3 sind für das zu bewertende Arzneimittel Alkindi® und die zweckmäßige Vergleichstherapie Hydrocortison Angaben zu den Jahrestherapiekosten für die GKV gefordert. In der vorliegenden Kostendarstellung werden folgende Grundannahmen getroffen:

In der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs zum zu bewertenden Wirkstoff Hydrocortison (Alkindi®) vom 26. Februar 2018 (Vorgang 2017-B-295) wurde Hydrocortison als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [1]. In der klinischen Praxis kommt Hydrocortison bei pädiatrischen Patienten ab Geburt bis unter 18 Jahre als Fertigarzneimittel (Tablette mit der Wirkstärke 10 mg oder zerkleinerte Tablette und Verabreichung von Tablettenbruchstücken) oder als Rezeptur (Kapseln mit einer patientenindividuellen Wirkstärke) zur Anwendung.

Bei der Darstellung und Berechnung der Jahrestherapiekosten werden für Hydrocortison die beiden grundsätzlich verfügbaren oralen Formulierungen berücksichtigt. Hierbei wird

Hydrocortison als Rezeptur verordnet und Kapseln mit patientenindividuell angepasster Wirkstärke hergestellt bzw. Hydrocortison als Fertigarzneimittel verordnet und die Tabletten vor Einnahme vom Patienten, Eltern oder Pflegepersonal, zerkleinert. Beide Verordnungsformen sind mit Verwurf behaftet der bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt wird.

Unter Beachtung der Modulvorlage des G-BA sind die Behandlungskosten grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen und für die gesamte Zulassungspopulation zu bestimmen, sofern aus der Fachinformation keine Einschränkungen hervorgehen. Ansonsten ist die zulässige Anzahl an Gaben, z.B. die maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr anzugeben. Bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten für Alkindi® und Hydrocortison wird dieser Vorgehensweise gefolgt. In der klinischen Praxis werden pädiatrische Patienten jedoch überwiegend von patientenindividuell hergestellten Rezepturen auf Hydrocortison Tabletten mit der Wirkstärke 10 mg umgestellt, sobald gewährleistet ist, dass die erforderliche Tagesdosis sicher verordnet werden kann. Da weder die Fachinformation für Hydrocortison (Alkindi®) [2] und für Hydrocortison [3; 4] Angaben enthalten, ab welchem Alter und/oder Körpergröße/-oberfläche pädiatrische Patienten auf Hydrocortison Tabletten mit der Wirkstärke 10 mg als Fertigarzneimittel umzustellen sind, werden die GKV-Jahrestherapiekosten im Rahmen der standardisierten Kostenberechnung für die gesamte Zulassungspopulation ab der Geburt bis unter 18 Jahre berechnet.

Diese standardisierte Kostenberechnung schließt nicht aus, dass die resultierenden Wirkstoffmengen und resultierenden Jahrestherapiekosten von den tatsächlich verordneten Wirkstoffmengen und GKV-Kosten abweichen, da angenommen wird, dass auch Patienten mit Alkindi® behandelt werden, die in der klinischen Praxis für eine Behandlung mit Hydrocortison Tabletten mit der Wirkstärke 10mg qualifizieren. Der pU erwartet, dass, Patienten mit einer Körperoberfläche ab 1m² (ab ca. 8 Jahre) von Alkindi® oder Hydrocortison Rezepturen auf Fertigarzneimittel umgestellt werden. Der pU wird ergänzend zu der standardisierten Kostenberechnung eine Berechnung der GKV Jahrestherapiekosten für Patienten <8 Jahre (Körperoberfläche ca. ≤1m²) vorlegen, dem erwarteten oberen Grenzalter für Verordnungen von Alkindi® im klinischen Alltag.

Gemäß den Fachinformationen für Alkindi® und Hydrocortison sind für pädiatrische Patienten mit adrenaler Insuffizienz keine weiteren erforderlichen medikamentösen Begleitbehandlungen definiert. Nachfolgend werden daher mögliche, patientenindividuell erforderliche Begleitmedikationen in Abschnitt 3.3 bei der Bestimmung der Kosten der Therapie für die GKV nicht berücksichtigt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) – Kapsel zum Öffnen				
Hydrocortison (Alkindi®)	Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre)	Kontinuierlich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison				
Hydrocortison (Hydrocortison JENAPHARM Tabletten)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrinden-insuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Kontinuierlich	365	1
Hydrocortison (Hydrocortison acis® 10 mg Tabletten)				
Quellen: Fachinformationen Alkindi [2], Hydrocortison [3; 4]				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Hydrocortison (Alkindi®)

Gemäß der gültigen Produktinformation soll Alkindi® als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt

bis < 18 Jahre) täglich verabreicht werden. Hierbei soll die patientenindividuell zu bestimmende Tagesdosis auf drei bis vier Einzeldosen verteilt werden [2].

Angaben zum Behandlungsmodus von Hydrocortison

Gemäß den gültigen Fachinformationen soll Hydrocortison als Ersatztherapie bei Patienten mit primärer und sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz täglich verabreicht werden. Gemäß Fachinformation soll die für pädiatrische Patienten individuell zu bestimmende Tagesdosis auf zwei Einzeldosen verteilt werden [3; 4] während in der klinischen Praxis auch häufigere Verordnungen berichtet werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage und Einzeldosen pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) - Kapsel zum Öffnen			
Hydrocortison (Alkindi®)	Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre)	Kontinuierlich (Tagesdosis verteilt auf 3-4 Einzeldosen)	365 (1.060 - 1.460 Einzeldosen pro Jahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison			
Hydrocortison (Hydrocortison JENAPHARM Tabletten)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalektomie), sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Kontinuierlich (Tagesdosis verteilt auf 2 Einzeldosen)	365 (730 Einzeldosen pro Jahr)
Hydrocortison (Hydrocortison acis® 10 mg Tabletten)			
Quellen: Fachinformationen Alkindi [2], Hydrocortison [3; 4]			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Angaben zu den Behandlungstagen und Einzeldosen von Alkindi®

In Übereinstimmung mit den Anforderungen an die Bestimmung der Behandlungstage pro Patient und Jahr und der empfohlenen Behandlungsdauer in der aktuellen Fachinformation wird Alkindi® kontinuierlich an 365 Tagen im Jahr verabreicht [2]. Gemäß SmPC gilt für

Alkindi[®], dass jede Tagesdosis auf 3-4 Einzeldosen verteilt wird, woraus 1.095 – 1.460 Einzeldosen pro Jahr resultieren.

Angaben zu den Behandlungstagen und Einzeldosen von Hydrocortison

In Übereinstimmung mit den Anforderungen an die Bestimmung der Behandlungstage pro Patient und Jahr und der empfohlenen Behandlungsdauer in der aktuellen Fachinformation wird Hydrocortison kontinuierlich an 365 Tagen im Jahr verabreicht [3; 4]. Gemäß Fachinformation gilt für Hydrocortison, dass jede Tagesdosis auf 2 Einzeldosen verteilt wird, woraus 730 Einzeldosen pro Jahr resultieren.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Vorbetrachtungen

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigen folgende Rahmenbedingungen:

1. Angaben zum Verbrauch erfolgen unter Anwendung der empfohlenen Dosierung für Hydrocortison (Alkindi[®]) und Hydrocortison entsprechend den gültigen Fachinformationen und Berücksichtigung der Körperoberfläche von pädiatrischen Patienten von Geburt bis unter 18 Jahre.
2. Angaben zu den Therapiekosten berücksichtigen die bei der Herstellung von Hydrocortison Rezepturen in der Apotheke zu berücksichtigenden Rezepturzuschläge und Wirkstoffzuschläge, den auftretenden Verwurf von Hydrocortison bei der Kapselherstellung und Zerkleinerung der Tabletten sowie sonstigen Materialverbrauch. Für Alkindi[®] als Fertigarzneimittel wird kein Wirkstoffzuschlag und kein Verwurf bzw. Verbrauch angesetzt.
3. Angaben zum Jahresverbrauch und Jahreskosten erfolgen jeweils getrennt für Patienten mit einer AI und Patienten mit CAH. Hierbei wird eine Spanne für den minimalen und maximalen Jahresverbrauch für pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis unter 18 Jahren angegeben. Es erfolgen keine Angaben zu Jahresdurchschnittsverbrauch und Jahresdurchschnittskosten, da diese aufgrund der Abhängigkeit der empfohlenen Tagesdosis von der Körperoberfläche bei Patient im Wachstumsprozess nicht sinnvoll und verlässlich erhoben werden können.
4. Angaben zum erwarteten minimalen und maximalen Jahresverbrauch (Spanne) unter Berücksichtigung von pädiatrischen Patienten bis zu einer Körperoberfläche von ca. 1 m² (entspricht einem Alter von ca. 8 Jahren für Jungen und Mädchen). Der pharmazeutische Unternehmer erwartet, dass ab einer Körperoberfläche von ca. 1m² pädiatrische Patienten mit Hydrocortison Tabletten der Wirkstärke 10 mg behandelt

werden, ohne dass die Tabletten in einzelne Bruchstücke zerteilt werden müssen. Für diese Patientengruppen werden Alkindi® oder individuell hergestellte Hydrocortison Kapseln für Patienten mit einer Körperoberfläche $\geq 1 \text{ m}^2$ nicht als zweckmäßige Therapieoption angesehen.

Berechnung der Körperoberfläche für die Alkindi® Zulassungspopulation (pädiatrische Patienten von Geburt bis <18 Jahre)

Entsprechend Abschnitt 4.2 der zu berücksichtigenden Produktinformation von Alkindi® [2] und Hydrocortison [3; 4] ist die patientenindividuell empfohlene Tagesdosis als Funktion der Körperoberfläche der Patienten zu bestimmen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass für Alkindi® die empfohlene Dosierung für Patienten mit AI und CAH unterschiedlich ist. Die Körperoberfläche kann mit Hilfe von etablierten und validierten Formeln berechnet werden. Für die Bestimmung der Körperoberfläche für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren wird die Gehan-George-Formel berücksichtigt, welche eine differenzierte Betrachtung von Patienten <5 Jahre und ≥ 5 - <20 Jahre ermöglicht [5]. Die Gehan-George Formel zur Berechnung der Körperoberfläche unter Berücksichtigung von Körperlänge, Körpergewicht und Alter lautet:

$$\text{Gehan-George Formel: } S = \alpha_1 * L^{\alpha_2} * M^{\alpha_3}$$

S = Körperoberfläche (m^2)
 L = Körperlänge (cm)
 M = Körpergewicht (kg)

Tabelle 3-9: Faktoren zur Berechnung der Körperoberfläche mit der Gehan-George-Formel für unterschiedliche Altersgruppen

Altersgruppe	α_1	α_2	α_3
< 5 Jahre	0,02667	0,38217	0,53937
≥ 5 - <20 Jahre	0,03050	0,35129	0,54375
≥ 20 Jahre	0,01545	0,54468	0,46336
Jegliches Alter	0,02350	0,42246	0,51456
Quelle: [5]			

Tabelle 3-10: Körperlänge und Körpergewicht für Jungen und Mädchen von Geburt (unteres Grenzalter) bis 18 Jahre (oberes Grenzalter)

Alter	Mädchen		Jungen	
	Körperlänge (cm) ¹	Körpergewicht (kg) ¹	Körperlänge (cm) ¹	Körpergewicht (kg) ¹
0 Monate (unteres Grenzalter)	51,32	3,39	52,09	3,53
6 Jahre	117,59	21,35	117,78	21,50
7 Jahre	123,65	24,06	124,51	24,58
8 Jahre	129,49	27,01	130,79	27,66
18 Jahre (oberes Grenzalter)	165,77	60,08	179,04	71,39
Quelle: [6]				
1: entspricht P ₅₀ (Median)				

Tabelle 3-11: Körperoberfläche für Mädchen und Jungen von Geburt bis 18 Jahre

Alter	Körperoberfläche (m ²) ¹	
	Mädchen	Jungen
0 Monate (unteres Grenzalter)	0,232	0,238
6 Jahre	0,860	0,864
7 Jahre	0,933	0,947
8 Jahre	1,011	1,028
18 Jahre (oberes Grenzalter)	1,703	1,921

Quelle: Diurnal, eigene Berechnung unter Berücksichtigung der Gehan-George Formel
1: Berechnung unter Berücksichtigung des P₅₀ (Median) für Körperlänge und Körpergewicht

Tabelle 3-12: Körperoberfläche für Neugeborene, Kinder und Jugendliche ab Geburt bis unter 18 Jahre (Zulassungspopulation Alkindi[®]) und von Geburt bis <8 Jahre (erwartetes oberes Grenzalter für eine Verordnung von Alkindi[®])

Alter	Körperoberfläche (m ²) ¹	
	Unterer Grenzwert	Oberer Grenzwert
0 - < 18 Jahre	0,232	1,921
0 - < 8 Jahre	0,232	1,028

Quelle: Diurnal, eigene Berechnung
1: Berechnung unter Berücksichtigung des P₅₀ (Median) für Körperlänge und Körpergewicht

Tabelle 3-9 enthält die von Gehan & George bestimmten Variablen zur Berechnung der Körperoberfläche und sind der Originalpublikation von 1970 entnommen [5]. Für die Berechnung der Körperoberfläche und daraus abgeleitet der patientenindividuell bestimmten Tagesdosis für die Alkindi[®] finden die Variablen für Patienten <5 Jahre und Patienten von ≥5 - <20 Jahre Anwendung.

Tabelle 3-10 enthält die für die Berechnung der Körperoberfläche erforderlichen Angaben zur Körperlänge und Körpergewicht für ausgewählte Altersgrenzen und wurden der im Jahr 2013 durchgeführten und im Jahr 2016 vom Robert Koch Institut publizierten KiGGS Studie entnommen [6]. Das dargestellte untere (Geburt) und obere Grenzalter (<18 Jahre) bilden die Zulassungspopulation von Alkindi[®] vollständig ab.

Tabelle 3-11 enthält die Ergebnisse für die Körperoberfläche für Mädchen und Jungen im Alter von 0 Jahren und 18 Jahren. Für Mädchen ergibt sich für die Körperoberfläche eine Spanne von 0,232 m² bei Geburt und 1,703 m² im Alter von 18 Jahren. Für Jungen beträgt die Körperoberfläche 0,238 m² bei Geburt und 1,921 m² im Alter von 18 Jahren.

Für alle weiteren nachfolgenden Berechnungen werden die resultierenden Spannen zur Berechnung der patientenindividuell empfohlenen Dosierung und Kosten unter Anwendung der minimalen (0,232 m²) Körperoberfläche (Mädchen bei Geburt) und maximalen (1,921 m²) Körperoberfläche (Jungen, 18 Jahre) berücksichtigt (Tabelle 3-12). Für Patienten bis unter 8 Jahre wird die Spanne von 0,232 m² (Mädchen bei Geburt) bis 1,028 m² (Jungen, 8 Jahre) berücksichtigt.

Berechnung des minimalen und maximalen Jahresverbrauchs von Alkindi[®] und Hydrocortison für die Alkindi[®] Zulassungspopulation

Tabelle 3-13: Empfohlene Tagesdosis für Alkindi® und Hydrocortison unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosierung für Patienten mit AI und CAH und Körperoberfläche

Empfohlene Dosierung	Alkindi®				Hydrocortison	
	AI: 8-10 mg/m ² /Tag		CAH: 10-15 mg/m ² /Tag		AI: 10-15 mg/m ² /Tag	CAH: 10-15 mg/m ² /Tag
	min (mg/d)	max (mg/d)	min (mg/d)	max (mg/d)	min (mg/d)	max (mg/d)
0 Monate (u. Grenzalter)	1,86	2,32	2,32	3,48	2,32	3,48
8 Jahre	8,22	10,28	10,28	15,42	10,28	15,42
18 Jahre (o. Grenzalter)	15,37	19,21	19,21	28,82	19,21	28,82

Quellen: Fachinformationen Alkindi [2], Hydrocortison [3; 4], eigene Berechnungen

Unter Berücksichtigung des unteren und oberen Grenzwertes für die Körperoberfläche für die Alkindi® Zulassungspopulation von Geburt bis <18 Jahre (Tabelle 3-13) und der empfohlenen Dosierung für Patienten mit AI und CAH resultieren die in Tabelle 3-14 dargestellte empfohlene Tagesdosis bei Geburt (unteres Grenzalter), im Alter bis unter 8 Jahre und bis unter 18 Jahre (oberes Grenzalter). Für Alkindi® ergibt sich eine Spanne der empfohlenen Tagesdosis von 1,86 mg – 19,21 mg für Patienten mit AI und 2,32 mg – 28,82 mg für Patienten mit CAH. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Hydrocortison beträgt die empfohlene Tagesdosis für Patienten mit AI und CAH einheitlich 2,32 mg – 28,82 mg. Für pädiatrische Patienten von Geburt bis unter 8 Jahre resultiert für Alkindi® eine Spanne der empfohlenen Tagesdosis von 1,86 mg – 15,42 mg und für Hydrocortison von 2,32 mg – 15,42 mg.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) - Kapsel zum Öffnen				
Hydrocortison (Alkindi®)	Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrindensuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre)	365	Adrenale Insuffizienz: 1,86 – 19,21 mg/Tag Kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) 2,32 – 28,82 mg/Tag	Adrenale Insuffizienz: 678,9 – 7.011,65 mg/Jahr Kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) 846,80 – 10.519,30 mg/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison				
Hydrocortison (Hydrocortison JENAPHARM Tabletten)	Primäre Nebennierenrindensuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrindensuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophysectomie)	365	Adrenale Insuffizienz: 2,32 - 28,82 mg/Tag Kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) 2,32 – 28,82/Tag	Adrenale Insuffizienz: 846,80 – 10.519,30 mg Kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) 846,80 – 10.519,30 mg
Hydrocortison (Hydrocortison acis® 10 mg Tabletten)				
Quellen: Fachinformationen Alkindi [2], Hydrocortison [3; 4], eigene Berechnungen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Verbrauch pro Gabe bzw. Tag und den Jahresdurchschnittsverbrauch je Patient sind für Alkindi® und Hydrocortison die in den gültigen Produktinformationen empfohlenen Dosierungen und nicht die amtliche DDD (defined daily dose) Klassifikation des DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information). Die amtliche DDD für Hydrocortison (ATC: H02AB09) als Glucocorticoid (ATC: H02AB) ist mit 30 mg für eine orale oder parenterale Gabe definiert [7]. Diese fixe DDD von 30 mg ist grundsätzlich nicht zweckmäßig zur Berechnung der Tagesdosis und des Jahresdurchschnittsverbrauchs für pädiatrische Patienten im Wachstumsprozeß von Geburt bis <18 Jahre und der Erfordernis, die verabreichte Tagesdosis unter Berücksichtigung der Körperoberfläche fortlaufend

anzupassen. Auch ist die DDD von 30 mg ist ungeeignet als Berechnungsgrundlage, da sie 1,18 mg/Tag höher als die maximal empfohlene Dosierung für Patienten im Alter von 18 Jahren, dem oberen Grenzalter für eine Behandlung mit Alkindi[®], ist.

Angaben zum Verbrauch von Hydrocortison (Alkindi[®])

Gemäß der gültigen Produktinformation soll Alkindi[®] als Ersatztherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz bei pädiatrischen Patienten (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) täglich verabreicht werden [2]. Die indizierte Tagesdosis beträgt 8-10 mg/m²/Tag für Patienten mit AI und 10-15 mg/m²/Tag für Patienten mit CAH. Für Patienten mit verbliebener endogener Kortisolproduktion ist eine Dosisreduktion möglich.

Angaben zum Verbrauch von Hydrocortison

Gemäß der gültigen Fachinformationen für Hydrocortison Tabletten [3; 4] soll Hydrocortison als Ersatztherapie bei Patienten mit primärer und sekundärer adrenaler Insuffizienz täglich verabreicht werden. Die indizierte Tagesdosis beträgt 10-15 mg/m²/Tag für Patienten mit AI und CAH. Für Patienten mit verbliebener endogener Kortisolproduktion ist eine Dosisreduktion möglich.

Aus den indizierten Tagesdosen für Alkindi[®] und der ZVT Hydrocortison und der tatsächlich zu verabreichenden Dosierung als Funktion der Körperoberfläche ergibt sich für pädiatrische Patienten von Geburt bis <18 Jahre eine große Spanne der zu verabreichenden Dosierung und Unsicherheit bezüglich des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient. In Tabelle 3-14 ist daher für Alkindi[®] und die ZVT der Jahresdurchschnittsverbrauch als Minimum – Maximum Spanne angegeben unter Berücksichtigung des Alters der Alkindi[®] Zielpopulation (Geburt bis <18 Jahre) und der jeweils empfohlenen Tagesdosis für AI und CAH.

Für Patienten mit AI ergibt sich hieraus eine empfohlene Tagesdosis je Patient von 1,86 mg – 19,21 mg und Jahresdosis je Patient von 678,90 mg – 7.011,65 mg bei Behandlung mit Alkindi[®] und von 2,32 mg – 28,82 mg pro Tag und 846,80 mg – 10.519,30 mg pro Jahr bei Behandlung mit Hydrocortison.

Für Patienten mit CAH beträgt die empfohlene Dosierung für Alkindi[®] und Hydrocortison übereinstimmend 2,32 mg – 28,82 mg pro Tag und 846,80 mg – 10.519,30 mg pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Vorbetrachtungen

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen für:

Hydrocortison (Fertigarzneimittel, Alkindi®)

Hydrocortison (Fertigarzneimittel; Tablette 10 mg Wirkstärke)

Hydrocortison (Rezeptur; Kapselherstellung)

unter Berücksichtigung von Wirkstoffzuschlag, Verwurf und Verbrauch sofern angezeigt.

Fertigarzneimittel:

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) - Kapsel zum Öffnen		
Hydrocortison (Alkindi®) PZN: 13 91 87 16	€56,82 (0,5 mg Kapseln, 50 Stück, 25 mg je Packung) ¹	€52,51 ² (€1,77 ³ ; €2,54 ⁴)
Hydrocortison (Alkindi®) PZN: 13 91 87 22	€102,65 (1,0 mg Kapseln, 50 Stück, 50 mg je Packung) ¹	€95,80 ² (€1,77 ³ ; €5,08 ⁴)
Hydrocortison (Alkindi®) PZN: 13 91 87 39	€194,32 (2,0 mg Kapseln, 50 Stück, 100 mg je Packung) ¹	€182,39 ² (€1,77 ³ ; €10,15 ⁴)
Hydrocortison (Alkindi®) PZN: 13 91 87 45	€469,30 (5,0 mg Kapseln, 50 Stück, 250 mg je Packung) ¹	€442,15 ² (€1,77 ³ ; €25,38 ⁴)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison		
Hydrocortison (Hydrocortison acis®) PZN 00 10 88 49	€17,65 (10 mg Tabletten, 20 Stück, N1, 200 mg je Packung) ³	€16,05 ² (€1,77 ³ ; €0,53 ⁴)
Hydrocortison (Hydrocortison acis®) PZN 00 10 88 55	€29,20 (10 mg Tabletten, 50 Stück, N2, 500 mg je Packung) ³	€27,67 ² (€1,77 ³ ; €1,44 ⁴)
Hydrocortison (Hydrocortison acis®) PZN 00 10 88 61	€49,44 (10 mg Tabletten, 100 Stück, N3, 1.000 mg je Packung) ³	€47,74 ² (€1,77 ³ ; €3,04 ⁴)
Hydrocortison (Hydrocortison JENA-PHARM® Tabletten) PZN 04 01 38 09	€17,65 (10 mg Tabletten, 20 Stück, N1, 200 mg je Packung) ³	€16,05 ² (€1,77 ³ ; €0,53 ⁴)
Hydrocortison (Hydrocortison JENA-PHARM® Tabletten) PZN 06 34 29 83	€29,20 (10 mg Tabletten, 50 Stück, N2, 500 mg je Packung) ³	€27,67 ² (€1,77 ³ ; €1,44 ⁴)
Hydrocortison (Hydrocortison JENA-PHARM® Tabletten) PZN 04 99 66 92	€49,44 (10 mg Tabletten, 100 Stück, N3, 1.000 mg je Packung) ³	€47,74 ² (€1,77 ³ ; €3,04 ⁴)
Quellen: Lauer-Fischer 2018, Stand 01.03.2018 [8,9,10], eigene Berechnungen		
1: Preis gemäß IFA-Meldung		
2: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte.		
3: Rabatt nach § 130 Abs 1 SGB V		
4: Rabatt nach § 130a Abs 1 SGB V		
5: Preise entsprechen dem Apothekenverkaufspreis für Hydrocortison. Gültige Festbeträge für Hydrocortison sind €18,35 (10 mg, 20 Stück, N1), €30,88 (10 mg, 50 Stück, N2) und €52,55 (10 mg, 100 Stück, N3)		
PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Alkindi® wurde der Apothekenabgabepreis berücksichtigt, der für den 11. Mai 2018 der Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA GmbH) für die Aufnahme in die Lauer-Taxe eingereicht wurde [8]. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 SGB V und der Apothekenabschlag gemäß § 130a SGB V berücksichtigt.

Die Angaben in Tabelle 3-15 für die zweckmäßige Vergleichstherapie Hydrocortison [9; 10] stellen die Apothekenabgabepreise für die verfügbaren Packungsgrößen dar und entsprechen den derzeitigen Apothekenabgabepreisen für Hydrocortison für die Wirkstärke 10 mg und die Packungsgrößen 20 Tabletten, 50 Tabletten und 100 Tabletten (Stand 01. 03. 2018).

Zur Ermittlung der GKV-relevanten Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen [8; 9; 10].

Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [11] und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt.

Die GKV Kosten für Alkindi® (Wirkstärken 0,5 mg bis 5 mg) betragen €52,51 - €442,15 je Packung mit 50 Kapseln (Tabelle 3-3-9). Für Alkindi® als Fertigarzneimittel mit klinisch adäquaten Wirkstärken ist es nicht erforderlich ergänzend den Wirkstoffzuschlag oder möglichen Verwurf zu berücksichtigen.

Die GKV Kosten für Hydrocortison als zweckmäßige Vergleichstherapie betragen €16,05 - €47,74 je Packung mit Tabletten der Wirkstärke 10 mg und Packungsgrößen 20, 50 und 100 Tabletten (Tabelle 3-15). Sofern Hydrocortison für pädiatrische Patienten als Fertigarzneimittel verordnet wird, ist grundsätzlich ein Verwurf zu berücksichtigen, der vor Verabreichung bei Zerkleinerung der Tabletten durch die Patienten/Eltern/Pflegepersonal entsteht. Schätzungen gehen von einem Verwurf von bis zu 80% der Wirkstoffmenge aus jedoch sind keine validen Daten zum tatsächlichen Ausmaß des Verwurfs verfügbar. Für die Berechnung der GKV Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Hydrocortison als Fertigarzneimittel werden daher keine zusätzlichen Kosten für den mit Sicherheit anfallenden Verwurf berücksichtigt.

Rezeptur:

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für patientenindividuell hergestellte Hydrocortison Kapseln unter Verwendung von Hydrocortison Pulver und Tabletten

Für die Herstellung von patientenindividuellen Kapseln mit dem Wirkstoff Hydrocortison in der Apotheke stehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten der Zubereitung zur Verfügung:

- a) Verwendung von Hydrocortison Pulver
- b) Verwendung von Hydrocortison Tabletten

Da keine verlässlichen Schätzungen zur Verteilung zwischen beiden Herstellungsverfahren vorliegen, werden nachfolgend die GKV-Kosten für beide Herstellungsverfahren dargestellt.

Herstellung von Hydrocortisonkapseln bei Verwendung von Hydrocortison Pulver

Tabelle 3-16: Hydrocortison Rezeptur bei Verarbeitung von Hydrocortison Pulver: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wirkstoff, Prozedur und Verbrauchsmaterial		Hydrocortison			
		0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg	5,0 mg
	Wirkstärke	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg	5,0 mg
	Kapseln/ Packung	50	50	50	50
	mg/Packung	25,00	50,00	100,00	250,00
Zuzüglich Wirkstoffzuschlag 10%	mg/Packung	27,50	55,00	110,00	275,00
Hydrocortison Pulver (1g = €4,25)	PZN 1705027	€0,14	€0,27	€0,56	€1,38
Füllstoff für Kapseln (Mannitol)		€1,96	€1,96	€1,96	€1,96
Apothekenzuschlag (€8,35)	Arzneimittelpreisverordnung	€8,35	€8,35	€8,35	€8,35
Herstellung eines Arzneimittels durch Zubereitung aus einem Stoff oder mehreren Stoffen (bis 500g)	Rezepturzuschläge	€3,50	€3,50	€3,50	€3,50
Anfertigung von Pudern, ungeteilten Pulvern, Salben, Pasten, Suspensionen und Emulsionen (bis 200g)	Rezepturzuschläge	€6,00	€6,00	€6,00	€6,00
Anfertigung von abgeteilten Pulvern, Zäpfchen, Vaginal-Kugeln und das Füllen von Kapseln (bis 60 Stück)	Rezepturzuschläge	€24,00	€24,00	€24,00	€24,00
Weithalsglas Braun (n = 1)	Liste der Gefäße (2599691)	€0,90	€0,90	€0,90	€0,90
Gelatinekapsel GR 1 (n = 50)	Liste der Gefäße (2599780)	€3,00	€3,00	€3,00	€3,00
Kosten je Packung vor Mehrwertsteuer	Nettokosten	€47,85	€47,98	€48,27	€49,09
Mehrwertsteuer	19% von Netto	€9,09	€9,12	€9,17	€9,33
GKV Kosten je Packung		€56,94	€57,10	€57,44	€58,42
Quelle: Diurnal (eigene Berechnung), Hilfstaxe für Apotheken [12]					

Die Berechnung der Kosten für Hydrocortison Rezepturen in der Apotheke erfolgte auf Basis der gültigen Hilfstaxe für Apotheken [12] unter Berücksichtigung der Kosten für Hydrocortison Pulver, eines 10%igen Wirkstoffzuschlags [13] und eines Apothekenzuschlags von €8,35 je Rezeptur.

Mögliche Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [13] und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt. Für pädiatrische Patienten sind keine Zuzahlungen zu berücksichtigen.

Die GKV Kosten für Hydrocortison Kapseln und Verwendung von Hydrocortison Pulver bei der Herstellung als Rezeptur betragen €56,94 – €58,42 für Packungen mit 50 Kapseln mit den Wirkstärken 0,5 mg bis 5 mg.

Herstellung von Hydrocortisonkapseln bei Verwendung von Hydrocortison Tabletten

Tabelle 3-17: Hydrocortison Rezeptur bei Verarbeitung von Hydrocortison Tabletten: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wirkstoff, Prozedur und Verbrauchsmaterial		Hydrocortison			
		0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg	5,0 mg
	Wirkstärke	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg	5,0 mg
	Kapseln/Packung	50	50	50	50
	mg/Packung	25,00	50,00	100,00	250,00
Zuzüglich Wirkstoffzuschlag 10%	mg/Packung	27,50	55,00	110,00	275,00
Hydrocortison Tabletten (Wirkstärke 10 mg)	Arzneimittelpreisverordnung	€16,05	€16,05	€16,05	€27,67
Füllstoff für Kapseln (Mannitol)		€1,96	€1,96	€1,96	€1,96
Apothekenzuschlag (€8,35)	Arzneimittelpreisverordnung	€8,35	€8,35	€8,35	€8,35
Herstellung eines Arzneimittels durch Zubereitung aus einem Stoff oder mehreren Stoffen (bis 500g)	Rezepturzuschläge	€3,50	€3,50	€3,50	€3,50
Anfertigung von Pudern, ungeteilten Pulvern, Salben, Pasten, Suspensionen und Emulsionen (bis 200g)	Rezepturzuschläge	€6,00	€6,00	€6,00	€6,00
Anfertigung von abgeteilten Pulvern, Zäpfchen, Vaginal-Kugeln und das Füllen von Kapseln (bis 60 Stück)	Rezepturzuschläge	€24,00	€24,00	€24,00	€24,00
Weithalsglas Braun (n = 1)	Liste der Gefäße (2599691)	€0,90	€0,90	€0,90	€0,90
Gelatinekapsel GR 1 (n = 50)	Liste der Gefäße (2599780)	€3,00	€3,00	€3,00	€3,00
Kosten je Packung vor Mehrwertsteuer		€63,76	€60,46	€60,46	€75,38
Mehrwertsteuer	19%	€12,11	€12,11	€12,11	€14,32
GKV Kosten je Packung		€75,87	€75,87	€75,87	€89,70

Quelle: Diurnal (eigene Berechnung), Hilfstaxe für Apotheken [11], Fischer-Lauer [9; 10]

Die Berechnung der Kosten für Hydrocortison Rezepturen in der Apotheke erfolgte auf Basis der gültigen Hilfstaxe für Apotheken (Deutscher Apothekenverband) unter Berücksichtigung der Kosten für Hydrocortison Tabletten, eines 10%igen Wirkstoffzuschlags und eines Apothekenzuschlags von €8,35 je Rezeptur.

Mögliche Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend dem Methodenpapier 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Hydrocortison (Alkindi®)

Gesundheitswesen [11] und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt. Für pädiatrische Patienten sind keine Zuzahlungen zu berücksichtigen.

Die GKV Kosten für Hydrocortison Kapseln und Verwendung von Hydrocortison Tabletten bei der Herstellung als Rezeptur betragen €75,87 – €89,70 für Packungen mit 50 Kapseln mit den Wirkstärken 0,5 mg bis 5 mg.

Vergleich der GKV Kosten je Packung und je mg für Alkindi® und Hydrocortison als zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	Wirkstoffmenge je Packung	GKV Kosten je Packung	GKV Kosten je mg Wirkstoff
Alkindi®	25 – 250 mg	€52,51 - €442,15	€1,77 – €2,10
Hydrocortison (Fertigarzneimittel)	25 – 250 mg	€16,05 - €47,74	€0,05 - €0,08
Hydrocortison (Rezeptur, Pulver)	25 – 250 mg	€56,94 - €58,42	€0,23 - €2,28
Hydrocortison (Rezeptur, Tablette)	25 – 250 mg	€75,87 – €89,70	€0,36 - €3,03

Quelle: Diurnal (eigene Berechnung), Tabellen 3-15, 3-16 und 3-17

Für eine adäquate Berechnung der GKV-Kosten ist eine alleinige Betrachtung der Kosten je Packung oder Kosten je Tablette oder Kapsel nicht ausreichend. Ergänzend zu berücksichtigen ist der mögliche Verwurf, der zwangsläufig bei der Herstellung von Hydrocortison Kapseln in der Apotheke entsteht ebenso wie beim Zerkleinern von Hydrocortison Tabletten.

Für Alkindi® betragen die GKV-Kosten je Packung €52,51 – €442,15 und €1,77 - €2,10 je mg Wirkstoff. Für Alkindi® als Fertigarzneimittel ist kein Verwurf zu berücksichtigen. Für die weitere Berechnung der GKV Kosten je Patient und den GKV Jahrestherapiekosten wird eine Spanne von €1,77 - €2,10 je mg Alkindi® berücksichtigt.

Für Hydrocortison als Rezeptur betragen die GKV-Kosten je Packung €56,94 - €58,42 und €0,23 - €2,28 je mg Wirkstoff bei Verwendung von Hydrocortison Pulver und €75,87 - €89,70 je Packung und €0,36 - €3,03 je mg Wirkstoff bei Verwendung von Hydrocortison Tabletten. Für pädiatrische Patienten mit einer Verordnung von Hydrocortison Tabletten betragen die GKV-Kosten je Packung €16,05 - €47,74 und €0,05 - €0,08 je mg Wirkstoff. Für Hydrocortison als Fertigarzneimittel betragen betragen die GKV-Kosten je Packung €16,05 - €47,74 und €0,05 - €0,08 je mg Wirkstoff. Für alle weiteren Berechnungen wird für Alkindi® eine Spanne (min-max) von €1,77 - €2,10 je mg und für Hydrocortison eine Spanne (min-max) von €0,05 - €3,03 je mg berücksichtigt.

Bei einer Verordnung von Tabletten als Fertigarzneimittel ist besonders zu berücksichtigen, dass von einem sehr hohen Maß an Verwurf auszugehen ist und die Gefahr besteht, dass die Patienten nicht die indizierte Dosis Hydrocortison erhalten. Für Hydrocortison als Rezeptur wird im Verlauf des Herstellungsprozesses ein Verwurf von bis zu 80% angenommen, der jedoch keine wesentlichen Auswirkungen auf die GKV Kosten hat, da der Anteil von Hydrocortison Pulver an den gesamten Rezepturkosten sehr gering ist.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) - Kapsel zum Öffnen				
Hydrocortison (Alkindi®)	Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison				
Fertigarzneimittel Hydrocortison (Hydrocortison JENAPHARM Tabletten) (Hydrocortison acis® 10 mg Tabletten)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Rezeptur Hydrocortison (Rezeptur unter Verwendung von Hydrocortison Pulver) (Rezeptur unter Verwendung von Hydrocortison Tabletten)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie). Sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quellen: Fachinformationen Alkindi [2], Hydrocortison [3; 4]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-19 wurden den aktuell gültigen Fachinformationen entnommen [2; 3; 4]. Sowohl für Alkindi®, als auch für Hydrocortison fallen keine zusätzlich notwendigen Kosten an, es besteht keine Notwendigkeit für behandlungsbedingte Begleitmedikationen, stationäre Aufenthalte, zwingend erforderliche Labortests oder sonstige Maßnahmen. Jedoch ist es für Alkindi® und Hydrocortison in vergleichbarer Weise erforderlich, den Patienten sorgfältig auf das Arzneimittel einzustellen, einschließlich entsprechenden Kontrolluntersuchungen und regelmäßigen Untersuchungen des Längenwachstums. Aus den Fachinformationen für Alkindi® [2] und Hydrocortison [3; 4] ergeben sich keine eindeutigen Angaben zu der Art und Häufigkeit von erforderlichen

Untersuchungen und ob diese als zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen zu bewerten sind. Auch sind zum jetzigen Zeitpunkt keine Angaben zur Art und Häufigkeit von möglichen zwingend erforderlichen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in der Regelversorgung in Verbindung mit der Verabreichung von Hydrocortison verfügbar. Im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens für Alkindi® wird daher davon ausgegangen, dass bei der Anwendung von Alkindi® und Hydrocortison keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) - Kapsel zum Öffnen	
Keine	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison	
Keine	Nicht zutreffend
Quellen: Fachinformationen Alkindi [2], Hydrocortison [3; 4]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Alkindi® und Hydrocortison fallen keine zusätzlich notwendigen Kosten für zusätzliche Leistungen gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation an (Tabelle 3-20).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) - Kapsel zum Öffnen				
Hydrocortison (Alkindi®)	Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison				
Fertigarzneimittel Hydrocortison (Hydrocortison JENAPHARM Tabletten) (Hydrocortison acis® 10 mg Tabletten)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Rezeptur Hydrocortison (Rezeptur unter Verwendung von Hydrocortison Pulver) (Rezeptur unter Verwendung von Hydrocortison Tabletten)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Quellen: Fachinformationen Alkindi [2], Hydrocortison [3; 4]				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Mio. Euro ^{1,2,3,4,5}
Zu bewertendes Arzneimittel: Hydrocortison (Alkindi®) – Kapsel zum Öffnen			
Hydrocortison (Alkindi®)	Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre)	Adrenale Insuffizienz €1.201,65 – €4.724,47 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €1.498,84 - €22.090,53	Adrenale Insuffizienz €0,043 - €0,869 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €1,115 - €24,653
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Hydrocortison			
Fertigarzneimittel Hydrocortison (Hydrocortison JENAPHARM Tabletten) (Hydrocortison acis® 10 mg Tabletten)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Adrenale Insuffizienz €42,34 - €841,54 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €42,34 - €841,54	Adrenale Insuffizienz €0,002 - €0,050 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €0,032 - €0,939
Rezeptur Hydrocortison (Rezeptur unter Verwendung von Hydrocortison Pulver)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Adrenale Insuffizienz €194,76 – 23.984,00 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €194,76 - €23.984,00	Adrenale Insuffizienz €0,008 - €1,415 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €0,145 - €26,766
Rezeptur Hydrocortison (Rezeptur unter Verwendung von Hydrocortison Tabletten)	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z.B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalectomie), sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophyseektomie)	Adrenale Insuffizienz €304,85 - €31.873,48 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €304,85 - €31.873,48	Adrenale Insuffizienz €0,012 - €1,881 Congenitale adrenale Hyperplasie (CAH) €0,227 - €35,571
<p>¹: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden die Kosten ausgewiesen, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 sowie Abschnitt 3.2.5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>²: Anzahl der Patienten in der GKV: 783 – 1.175 (s. Tabelle 3-6)</p> <p>³: Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr wurden aus formellen Gründen für die gesamte Zulassungspopulation berechnet, auch wenn erwartet wird, dass Patienten ≥ 8 Jahre und mit einer Körperoberfläche ≥ 1m² keine Behandlung mit Alkindi® erhalten werden.</p> <p>⁴: Die Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV erfolgt unter Berücksichtigung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-5) und theoretisch möglichen minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten je Patient auf Basis der GKV Kosten je mg Hydrocortison für die möglichen Formulierungen von Alkindi® und Hydrocortison (Tabelle 3-18).</p> <p>⁵: Die Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt erfolgt unter Berücksichtigung der jeweiligen GKV Patienten gemäß Tabelle 3-6 und getrennt für CAH (95%, 744-1116 Patienten) und sonstige AI (5%, 39-59 Patienten)</p>			

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Alkindi® pro Patient wurde die in Tabelle 3-14 dargestellte Spanne für den Jahresdurchschnittsverbrauch von 678,90 – 7.011,65 mg je Patient mit AI und für den Jahresdurchschnittsverbrauch von 846,80 – 10.519,30 mg je Patient mit CAH berücksichtigt. Unter Anwendung der GKV Kosten von € 1,77 je mg (Minimum) - € 2,10 je mg (Maximum) für Alkindi® (Tabelle 3-14) ergeben sich grundsätzlich mögliche Jahrestherapiekosten von €1.201,65 - €14.724,47 je pädiatrischem Patient im Alter von 0 (Geburt) bis unter 18 Jahre mit AI und €1.498,84 - €22.090,53 je Patient in der gleichen Altersgruppe mit CAH. Die in Zusammenhang mit dem Wachstumsprozess zwingend erforderlichen fortlaufenden Dosisanpassungen erlauben es nicht, sinnvoll durchschnittliche Jahrestherapiekosten je Patient zu bestimmen.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Hydrocortison wurde die in Tabelle 3-14 dargestellte Spanne für den Jahresdurchschnittsverbrauch von 846,80 – 10.519,30 mg je pädiatrischen Patient im Alter von 0 (Geburt) bis unter 18 Jahre mit AI und CAH berücksichtigt. Ergänzend berücksichtigt wurden Hydrocortison Tabletten und Rezepturen als mögliche Formulierungen und in Tabelle 3-14 hinsichtlich der Jahrestherapiekosten je Patient und Jahrestherapiekosten GKV insgesamt getrennt dargestellt.

Unter Anwendung der GKV Kosten in Tabelle 3-14 von €0,05 je mg (Minimum) - €3,03 je mg (Maximum) für Hydrocortison resultieren grundsätzlich mögliche minimale Jahrestherapiekosten von € 42,34 je Patient (Verabreichung von Hydrocortison als Fertigarzneimittel an pädiatrische Patienten bei Geburt und Anwendung des günstigsten €/mg Preises) und grundsätzliche mögliche maximale Jahrestherapiekosten von € 31.873,48 je Patient (Verabreichung von patientenindividuellen Hydrocortison Rezepturen auf Basis von Hydrocortison Tabletten an Patienten im Alter von 18 Jahren und Anwendung des teuersten €/mg Preises). Auch für Hydrocortison erlaubt die in Zusammenhang mit dem Wachstumsprozess zwingend erforderliche fortlaufende Dosisanpassung keine sinnvolle Darstellung der durchschnittlichen Jahrestherapiekosten je Patient.

Unter Berücksichtigung von den in Tabelle 3-23 dargestellten Patientenzahlen, dem in Tabelle 3-14 dargestellten Jahresdurchschnittsverbrauch von Alkindi® und Hydrocortison und den in Tabelle 3-14 dargestellten Jahrestherapiekosten pro Patient werden die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt (in Mio Euro) berechnet (Tabelle 3-14). Die Berechnung erfolgt getrennt für Patienten mit kongenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH, 744 – 1116, 95% von allen Patienten) und sonstigen Patienten mit adrenaler Insuffizienz (AI, 39 – 59, 5% von allen Patienten).

Die in Tabelle 3-14 dargestellten grundsätzlich möglichen minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten je Patient und für die gesamte GKV Population sind als rechnerische Kostenschätzung unter Anwendung der Vorgaben in Modul 3 zu verstehen. Im Einzelfall und in der klinischen Praxis können die tatsächlichen Kosten je Patient und für die GKV Gesamtpopulation von den dargestellten Minimal- und Maximalwerten abweichen.

Auch erwartet Diurnal, dass im klinischen Alltag überwiegend Neugeborene, Kleinkinder und Kinder bis zum Alter von 8 Jahren und einer Körperoberfläche von 1,028 m² Alkindi® erhalten werden. Für alle Kinder und Jugendliche im Alter 8 Jahren und höher wird angenommen, dass diese Kinder bereits Hydrocortison als Fertigarzneimittel erhalten so dass in der Altersgruppe von ≥8 Jahre unter 18 Jahre weder Hydrocortison Rezepturen noch Alkindi® verordnet wird.

Bei Anwendung des in den Tabellen 3-6, 3-13, 3-14, 3-18 und 3-22 enthaltenen Rechenweges auf Patienten ab Geburt bis 8 Jahre (Körperoberfläche 0,232 m² – 1,028 m²) ergeben sich für Hydrocortison (Alkindi®)

Alkindi® GKV Jahrestherapiekosten je Patient von € 1.201,65 - € 7.879,62 (AI) und € 1.498,84 - € 11.819,43 (CAH) und für Hydrocortison GKV Jahrestherapiekosten je Patient von € 42,34 - € 17.056,71 (AI, CAH). Die kalkulierten Spannen verstehen sich als grundsätzlich mögliche minimale und maximale Kosten je Patient. Da bei pädiatrischen Patienten in der Altersgruppe ab Geburt bis unter 18 Jahre fortlaufend Dosierungsanpassungen erforderlich sind und davon auszugehen ist, dass Patienten von Rezepturen auf Fertigarzneimittel umgestellt werden oder sicher angeben zu können, wann dies passiert und welche Umstellung vorgenommen wird, wird keine Darstellung von Jahresdurchschnittskosten je Patient vorgenommen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

In Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-14 und Tabelle 3-14 wird die Anzahl der pädiatrischen Patienten in der Zulassungspopulation (von Geburt bis <18 Jahre) die von einer Behandlung mit Alkindi® profitieren können auf 784 – 1.176 geschätzt, wovon 356 – 534 Patienten auf die Altersgruppe ab Geburt bis 8 Jahre entfallen. Alkindi® ist das einzige Medikament mit einer pädiatrischen Zulassung (PUMA Zulassungsverfahren) und erlaubt besonders eine sichere und dosisadäquate Behandlung mit Hydrocortison in Kindern von Geburt bis <8 Jahre. Besonders für Neugeborene und Kinder <8 Jahre ist anzunehmen, dass Alkindi® einen maßgeblichen Versorgungsanteil einnehmen kann während für Kinder und Jugendliche ≥8 Jahre - <18 Jahre ein sehr geringer Versorgungsanteil angenommen wird.

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, stellt die Zulassungspopulation eine unter klinischen Gesichtspunkten sehr heterogene Gruppe dar. Die Therapie muss unter Berücksichtigung des Lebensalters und daraus abgeleitet der Körperoberfläche fortlaufend angepasst werden um eine sichere und wirksame Behandlung mit Hydrocortison zu ermöglichen. Bisher standen den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenindividuell hergestellte Rezepturen (Kapseln) mit Hydrocortison zur Verfügung, die nur eingeschränkt eine qualitativ hochwertige, sichere und wirksame Behandlung ermöglichen. Aufgrund der grundsätzlichen Verfügbarkeit von Hydrocortison zur Behandlung von Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine sichere quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Alkindi® zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Zur weiteren Orientierung werden nachfolgend die zentralen Aspekte diskutiert, die Einfluss auf den zukünftigen Versorgungsanteil von Alkindi® nehmen, qualitativ diskutiert.

Aktuelle Versorgungssituation und Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Alkindi®

Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt, besteht derzeit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten ab der Geburt bis unter 18 Jahre mit Nebennierenrindeninsuffizienz. Dieser Bedarf kann derzeit nicht oder nur sehr eingeschränkt durch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gedeckt werden. Verfügbare orale Hydrocortison-Formulierungen erlauben keine qualitätsgesicherte, wirksame und sichere Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Hydrocortison, da bei der patientenindividuellen Herstellung von Kapseln große Schwankungen der enthaltenen Wirkstoffmenge auftreten. Hieraus folgt, dass das Fehlen von speziellen pädiatrischen oralen Formulierungen und Qualitätsprobleme bei der Herstellung von individuellen Rezepturen keine zweckmäßige Behandlung von pädiatrischen Patienten erlaubt und besonders Kleinkinder und Neugeborene einem hohen Sicherheitsrisiko und Risiko von Fehlbehandlungen aussetzt. Um diesen therapeutischen Bedarf zu decken, kommt der Entwicklung neuer Substanzen, die zur Verbesserung der Therapietreue bei pädiatrischen Patienten führen, eine besondere Rolle zu.

Darüber hinaus eliminiert Alkindi® den Verwurf von Hydrocortison, der bei der Herstellung von patientenindividuellen Rezepturen in der Apotheke oder dem Zerteilen von Hydrocortison Tabletten durch das Pflegepersonal, Eltern und Patienten, zwingend auftritt. Bei der Applikation von Alkindi® werden zusätzliche Belastungen für die Patienten, Eltern und Pflegepersonal ausgeschlossen, die Erhöhung der Therapietreue dürfte somit für die Zulassungspopulation gewährleistet sein.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Angaben zur genauen Anzahl von Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) mit Nebennierenrindeninsuffizienz die eine Behandlung mit Hydrocortison (Alkindi®) erhalten sind nicht zu leisten. Diurnal erwartet, dass Alkindi® in der Altersgruppe von Geburt bis <8 Jahre Alkindi® einen maßgeblichen Versorgungsanteil einnehmen wird während in älteren Kindern und Jugendlichen Alkindi® nur wenig oder gar nicht verordnet werden wird. Aufgrund fehlender Daten und erheblicher Unsicherheit ab welchem Alter und welcher Körperoberfläche Patienten auf Hydrocortison Fertigarzneimittel (Tablette 10mg Wirkstärke) umgestellt werden sind keine weiteren Angaben zum Versorgungsanteil von Alkindi® möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden.

Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.3 wurde keine systematische bibliografische oder orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Im Weiteren wird abschnittsweise die Vorgehensweise für die Informationsbeschaffung beschrieben.

Abschnitt 3.3.1: Angaben zum genauen Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstammen der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und wurden direkt dem Fachinfo-Service, der Lauer-Taxe oder Angaben des Herstellers entnommen. Die Recherche erfolgte am 20. März 2018 für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Erforderliche Angaben zur Berechnung der Körperoberfläche wurden der KIGGS Studie des Robert Koch Instituts entnommen, die Berechnung der Körperoberfläche für relevante Altersgruppen erfolgte mit der Gehan-George-Formel. Die Angaben zur DDD für Hydrocortison wurden der amtlichen ATC/DDD-Klassifizierung des DIMDI entnommen.

Abschnitt 3.3.2: Die Angaben zum Arzneimittelverbrauch finden sich in den Fachinformationen und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder der Lauer Taxe entnommen. Die Recherche erfolgte am 20 März 2018. Die Berechnung des Arzneimittelverbrauchs erfolgte durch das pharmazeutische Unternehmen unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosis in der Fachinformation und der berechneten Körperoberfläche für die Patienten von Geburt bis zum Alter <18 Jahre.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben für Alkindi® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01. März 2018) entnommen (Lauer-Fischer 2018). Die Berechnung der gesetzlichen Rabatte basiert auf § 130 und § 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen berücksichtigt. Weiterhin wurden Angaben in wissenschaftlichen Publikationen, Behandlungsleitlinien und die Hilfstaxe für Apotheken genutzt um zusätzlich notwendige Leistungen bei der Herstellung von Kapseln mit patientenindividuellen Dosierungen von Hydrocortison zu berücksichtigen und um ihre Kosten für die GKV zu bestimmen.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben ergeben sich aus eigenen Berechnungen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2018. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-295 Adrenale Insuffizienz. 13. 12. 2017.
2. Diurnal Ltd Europe (2017): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Alkindi® [Zugriff 24. Apr. 2018]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138271/anx_138271_de.pdf
3. acis Arzneimittel 2017. Fachinformation Hydrocortison acis® 10 mg Tabletten; Datenstand April 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen 20. März 2018.
4. mibe GmbH Arzneimittel 2017. Fachinformation Hydrocortison 10 mg JENAPHARM® Tabletten: Stand Mai 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 20. März 2018.
5. Gehan EA & George SL 1970. Estimation of human body surface area from height and weight. Cancer Chemotherapy Reports Part 1 1970; 54, 225-235
6. Robert Koch Institut 2013. Beiträge zur Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile. Abgerufen am 20. März 2018.
7. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm>. Abgerufen am 12. Jan.2018.
8. Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) 2018. Auftragsbestätigung Alkindi® (Hydrocortison). Data on file. Stand 24. April 2018
9. Lauer-Fischer GmbH 2018b. Große Deutsche Spezialitäten-Taxe. Hydrocortison acis®. Stand 01.03.2018
10. Lauer-Fischer GmbH 2018c. Große Deutsche Spezialitäten-Taxe. Hydrocortison 10 mg JEMAPHARM Tabletten. Stand 01.03.2018
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG) 2016. Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. Abgerufen am: 12. Jan 2018.

12. Deutscher Apothekenverband e.V., Berlin. Hilfstaxe für Apotheken. 35. Ergänzungslieferung 2017. Govi Verlag 2017
13. Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL): Kapselherstellung in der Apotheke, Wirkstoffzuschlag. Verfügbar unter: https://www.zentrallabor.com/pdf/ZL_Kapsel_Tb_Wirktab.pdf. Abgerufen am: 23. März 2018

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Hydrocortison (Alkindi®) entnommen [1]. Alle in dem vorliegenden Abschnitt angegebenen Abschnittsverweise entsprechen den Original-Vorgaben aus dieser Fachinformation.

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. Hierzu zählen Veränderungen im klinischen Zustand, die infolge einer Remission oder Verschlechterung der Krankheit, durch das individuelle Ansprechen auf das Arzneimittel oder durch Stress (z.B. Operation, Infektion, Trauma) auftreten können. In Zeiten mit hoher Stressbelastung kann eine zeitweilige Erhöhung der Dosis erforderlich sein.

Ersatztherapie bei primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz

Alkindi® wird als orale Ersatztherapie in Form eines Granulats gegeben und gemäß der klinischen Praxis angewendet. Die DosisEinstellung erfolgt individuell abhängig vom klinischen Ansprechen des Patienten.

Die empfohlenen Ersatzdosen von Hydrocortison betragen 8-10 mg/m²/Tag bei Patienten mit reiner Nebenniereninsuffizienz und 10-15 mg/m²/Tag bei Patienten, die zusätzlich am AGS leiden. Die Anwendung erfolgt normalerweise aufgeteilt auf drei oder vier Einzelgaben.

Bei Patienten, bei denen noch eine verbleibende endogene Cortisolproduktion besteht, ist eine niedrigere Dosierung möglicherweise ausreichend.

In Situationen mit hoher körperlicher und/oder psychischer Stressbelastung benötigen die Patienten möglicherweise höhere Dosismengen, vor allem nachmittags oder abends.

Vor Operationen, während schwerer Verletzungen oder Erkrankungen bei Patienten mit bekannter Nebenniereninsuffizienz oder zweifelhaften Nebennierenreserven

Vor Operationen muss der Anästhesist informiert werden, wenn der Patient Corticosteroide anwendet oder angewendet hat.

In weniger schwerwiegenden Situationen, in denen keine parenterale Gabe von Hydrocortison erforderlich ist (z.B. bei leichten Infektionen, mittelschwerem Fieber jeglicher Ursache und Stresssituationen wie kleineren chirurgischen Eingriffen), sollte besonders auf die Möglichkeit des Auftretens einer akuten Nebenniereninsuffizienz geachtet werden und die normale tägliche orale Ersatzdosis sollte zeitweilig erhöht werden. Die tägliche Gesamtdosis von Alkindi® sollte in diesem Fall auf das Doppelte oder Dreifache der üblichen Dosis gesteigert werden. Am Ende der zeitweiligen Erkrankungsperiode können die Patienten wieder zu ihrer normalen Ersatzdosis von Alkindi® zurückkehren.

In schwerwiegenden Situationen ist eine sofortige Dosiserhöhung erforderlich, und die orale Hydrocortisongabe muss durch eine parenterale Behandlung ersetzt werden. Eine parenterale Anwendung von Hydrocortison ist während vorübergehender Krankheitsperioden wie schweren Infektionen, insbesondere bei Gastroenteritis mit Erbrechen und/oder Durchfall, hohem Fieber jeglicher Ursache sowie bei starkem körperlichem Stress, beispielsweise bei einem schweren Unfall oder einer Operation unter Allgemeinnarkose, angezeigt. Wenn eine parenterale Gabe von Hydrocortison erforderlich ist, sollte die Anwendung in einer Einrichtung erfolgen, in der Reanimationsausrüstungen für den Fall einer adrenalen Krise vorhanden sind.

Umstellung von herkömmlichem oralem Glucocorticoid auf Alkindi

Bei der Umstellung von Patienten von einer herkömmlichen oralen Hydrocortison-Ersatztherapie auf Alkindi® kann eine identische tägliche Gesamtdosis gegeben werden. Alkindi ist therapeutisch gleichwertig mit herkömmlichen Hydrocortison-Tabletten.

Art der Anwendung

Das Granulat muss oral angewendet werden und darf nicht gekaut werden. Die Kapselhülle darf nicht geschluckt werden, sondern muss wie folgt vorsichtig geöffnet werden:

- Die Kapsel wird mit dem Dosisaufdruck nach oben gehalten und mit dem Finger angetippt, so dass sich das gesamte Granulat in der unteren Kapselhälfte absetzt.
- Das Unterteil der Kapsel wird leicht zusammengedrückt.
- Das Oberteil der Kapsel wird abgedreht.
- Das Granulat wird entweder direkt auf die Zunge des Kindes gestreut, oder das Granulat wird auf einen Löffel gestreut und damit in den Mund des Kindes gegeben. Falls das Kind weiche Speisen zu sich nehmen kann, kann das Granulat auf einen Löffel mit kalter oder zimmertemperierter weicher Nahrung (z.B. Joghurt oder Fruchtpüree) gestreut und danach sofort gegeben werden.
- Unabhängig von der verwendeten Methode wird die Kapsel vor dem Öffnen angetippt, um sicherzustellen, dass das gesamte Granulat entnommen wird.

Sofort nach der Einnahme sollte Flüssigkeit zum Nachtrinken gegeben werden (z.B. Wasser, Milch, Brustmilch oder Flaschennahrung), um sicherzustellen, dass das gesamte Granulat geschluckt wird.

Wenn das Granulat auf einen Löffel mit weicher Nahrung gestreut wird, sollte diese sofort (innerhalb von 5 Minuten) gegeben werden und nicht zur späteren Verwendung aufbewahrt werden.

Das Granulat darf nicht in Flüssigkeit gegeben werden, da dabei möglicherweise nicht die gesamte Dosis eingenommen würde. Die Flüssigkeit könnte auch die Geschmacksmaskierung beeinträchtigen und so den bitteren Geschmack von Hydrocortison zum Vorschein bringen.

Granulat nicht über eine transnasale Magensonde geben, da die Gefahr besteht, dass die Sonde blockiert wird.

Genauere Abbildungen zur Anwendung des Granulats sind in der Packungsbeilage enthalten.

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 reduziert werden. Eine solche relative Insuffizienz kann nach Absetzen der Therapie noch mehrere Monate fortbestehen. Wenn in dieser Zeit Stresssituationen auftreten, sollte die Corticosteroidtherapie daher wiederaufgenommen 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 Stressdosen von Steroiden 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 übermäßige Gewichtszunahme bei gleichzeitiger Verringerung des Längenwachstums und andere Anzeichen oder Symptome eines Cushing-Syndroms sind ein Hinweis darauf, dass die Glucocorticoid-Ersatztherapie zu hoch dosiert ist. Bei Säuglingen ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Wachstum, Blutdruck und Allgemeinbefinden sollten mindestens alle drei bis vier Monate kontrolliert werden.

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. Die Patienten/Betreuungspersonen sollten angehalten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn bedenkliche psychologische Symptome auftreten, insbesondere wenn ein Verdacht auf depressive Verstimmung oder auf Suizidgedanken besteht. Die Patienten/Betreuungspersonen sollten auch wachsam für mögliche psychische Störungen sein, die während oder unmittelbar nach dem Ausschleichen/Absetzen systemischer Steroide auftreten können; solche Reaktionen wurden jedoch nur selten berichtet.

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.

Ernährung über transnasale Magensonde

Alkindi® Granulat ist nicht zur nasogastralen Anwendung geeignet, da es die Sonde blockieren kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hydrocortison wird über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die als CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren wirken, kann daher zu unerwünschten Veränderungen in der Serumkonzentration von Alkindi® und zum Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere einer adrenalen Krise, führen. Bei der Anwendung solcher Arzneimittel ist vermutlich eine Dosisanpassung erforderlich und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren und bei denen die Dosis von Alkindi® möglicherweise erhöht werden muss, sind unter anderem:

- Antikonvulsiva: Phenytoin, Carbamazepin und Oxcarbazepin
- Antibiotika: Rifampicin und Rifabutin
- Barbiturate einschließlich Phenobarbital und Primidon
- Antiretrovirale Arzneimittel: Efavirenz und Nevirapin

Arzneimittel/Substanzen, die CYP3A4 hemmen und bei denen die Dosis von Alkindi® möglicherweise reduziert werden muss, sind unter anderem:

- Antimykotika: Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Antibiotika: Erythromycin und Clarithromycin
- Antiretrovirale Arzneimittel: Ritonavir
- Grapefruitsaft
- Lakritz

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Hydrocortison kann als Ersatztherapie während der Schwangerschaft angewendet werden. Die Plazentagängigkeit von Corticosteroiden variiert abhängig von der Art des Corticosteroids, Hydrocortison passiert jedoch leicht die Plazentaschranke.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Corticosteroiden gezeigt.

Stillzeit

Hydrocortison kann als Ersatztherapie während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Zu den möglichen Auswirkungen von Alkindi® auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Alkindi® hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt 30 gesunde (jedoch Dexamethason-supprimierte) erwachsene männliche Probanden in zwei Phase-I-Studien sowie 24 pädiatrische Patienten mit Nebenniereninsuffizienz in zwei Phase-III-Studien wurden mit Alkindi® behandelt. In keiner der Studien traten irgendwelche Nebenwirkungen oder adrenalen Krisen auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der Fachliteratur bei erwachsenen Patienten unter anderen Hydrocortison-haltigen Arzneimitteln berichtet, wenn diese als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz gegeben wurden; die Häufigkeit ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-24: MedDRA Systemorganklassen: unerwünschte Erkrankungen mit nicht bekannter Häufigkeit

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit: nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Psychose mit Halluzinationen und Delirium Manie Euphorie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastritis Übelkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hypokalämische Azidose

Bei historischen Kohorten erwachsener Patienten, die seit ihrer Kindheit gegen AGS behandelt werden, wurden eine verringerte Knochenmineraldichte und eine erhöhte Frakturhäufigkeit sowie Wachstumsverzögerungen beobachtet. Es ist unklar, ob diese mit dem aktuellen Hydrocortison-Ersatzregime im Zusammenhang stehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das jeweilige nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

In seltenen Fällen wurden nach einer Überdosierung von Hydrocortison eine akute Toxizität und/oder Todesfälle berichtet. Ein Antidot existiert nicht. Bei durch chronische Vergiftung verursachten Reaktionen ist vermutlich keine Behandlung erforderlich, es sei denn der Patient leidet an einer Erkrankung, die ihn besonders anfällig für negative Effekte von Hydrocortison macht. In diesem Fall sollte bei Bedarf eine systematische Behandlung eingeleitet werden.

Die biologische Halbwertszeit von Hydrocortison beträgt etwa 100 Minuten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen (Neugeborene und Kinder bis zum Alter von 8 Jahren) bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen (Neugeborene und Kinder bis zum Alter von 8 Jahren) bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagementplans (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 3 A Stand: 11.01.2017 Vergleichstherapie, Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines Periodic Safety Update Reports (PSUR) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Am 01.12.2017 wurde bei der EMA ein aktueller RMP auf Grundlage des Antrags für die pädiatrische Verwendung eingereicht. Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen (Neugeborene und Kinder bis zum Alter von 8 Jahren) bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und enthält Angaben zur Durchführung von Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen für identifizierte und potenzielle Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Alkindi® [1].

Eine Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in Tabelle 3-25.

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der wichtigsten Risiken

Wichtiges identifiziertes Risiko: Wachstumsverzögerung	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Wachstumsverzögerungen sind bei Kindern unter Steroid-Langzeitgabe gut dokumentiert und sind dosisabhängig. Die Situation bei Nebenniereninsuffizienz kann durch die Grunderkrankung und/oder Begleiterkrankungen kompliziert werden. Bei angeborener Nebennierenhyperplasie folgt auf eine Initialphase relativer Unempfindlichkeit gegenüber Androgenen in den ersten sechs Lebensmonaten eine Androgenempfindlichkeit, bei der das Wachstum durch einen Androgenüberschuss beschleunigt werden kann. Allerdings geht dies mit einer beschleunigten Knochenalterung einher, die zu Pubertas präcox, vorzeitigem Verschluss der Epiphysenfugen und einer verminderten endgültigen Körpergröße führt. Umgekehrt supprimiert eine Steroid-Überdosis die androgene Wirkung, führt aber zu verzögertem Wachstum. Einige, wenn auch nicht alle Studien lassen darauf schließen, dass die Anwendung von Steroiden in den

	<p>ersten beiden Lebensjahren entscheidenden Einfluss auf die endgültige Körpergröße hat. Bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz infolge einer Hypophysendysfunktion geht eine ACTH-Defizienz häufig mit Wachstumshormonmangel einher, was - unabhängig von der Angemessenheit der Steroiddosis - Auswirkungen auf die Körpergröße hat. Durch eine Supplementierung von Wachstumshormon lässt sich die erwartete endgültige Körpergröße zwar verbessern; die verschiedenen Faktoren, die das Wachstum beeinflussen, sind jedoch nur schwer zu entwirren. Trotz der beobachteten schrittweisen Senkung der Steroiddosis seit Einführung der Steroidtherapie bei CAH in den 1950er Jahren zeigt sich selbst in jüngsten Kohortenstudien mit Dosen nahe des empfohlenen Bereichs ein Effekt auf die endgültige Körpergröße.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Die Wirkung auf die endgültige Körpergröße bei Patienten mit CAH erscheint begrenzt. Die Belege aus historischen Kohorten lassen keine eindeutige Aussage in Bezug auf einen etwaigen Zusammenhang mit der Hydrocortison-Dosis, der Fludrocortison-Dosis oder beiden zu. Es liegen keine Studien vor, die eine Wirkung auf die endgültige Körpergröße bei Patienten mit Morbus Addison belegen. Bei Hypophysenunterfunktion wird das Bild durch den Mangel anderer Hypophysenhormone - insbesondere Wachstumshormonmangel - kompliziert, der mögliche Wirkungen auf das Wachstum haben kann.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</p> <p>Routine-Risikokommunikation:</p> <p>Der Text in SmPC Abschnitt 4.2 beinhaltet Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie zur Dosierung und Überwachung, Abschnitt 4.4 und die PIL enthalten weitere Informationen über das Risiko.</p>

Wichtiges identifiziertes Risiko:**Akute psychiatrische Wirkungen**

<p>Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel</p>	<p>Psychose ist ein gut bekanntes Phänomen bei hoch dosierter Steroid-Langzeitanwendung. Häufiger noch tritt bei erstmaliger Verabreichung von Steroiden in therapeutischen Dosen Euphorie auf. Darüber hinaus liegen Berichte über Suizidgedanken im Zusammenhang mit Steroiden vor. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass die psychiatrischen Wirkungen von Steroiden dosisabhängig und somit für die Substitutionstherapie weniger relevant sind. Auch wenn einige wichtige Fallberichte psychiatrischer Symptome unter Hydrocortison-Substitutionsdosen bei Erwachsenen vorliegen, die in einer Arbeit aus dem Jahr 2015 zusammenfassend dargestellt sind, wurden diese Wirkungen bei pädiatrischen Patienten bislang nicht beobachtet. In einer kurzen Literaturübersicht werden zwei Fälle manischer</p>
---	--

	Episoden, vier Fälle offensichtlich psychotischer Symptome mit Halluzinationen und ein Fall von Delirium beschrieben. Beruhigenderweise waren die bei Erwachsenen beobachteten Wirkungen von begrenzter Dauer und bei Reduzierung der Steroid-Substitutionsdosis reversibel.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Reaktionen treten am häufigsten zu Beginn oder bei Absetzen der Behandlung auf. Reaktionen wie Agitiertheit oder Euphorie treten häufig bei therapeutischer Anwendung auf und scheinen dosisabhängig zu sein. Gelegentlich wurden sie bei Erwachsenen auch bei Einleitung einer Substitutionstherapie beobachtet.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routine-Risikokommunikation: Angaben in SmPC Abschnitt 4.4 und in der PIL zum Risiko und zur Behebung; Abschnitt 4.8 enthält Angaben über spezifische Symptome

Wichtiges identifiziertes Risiko:	
Verminderte Knochendichte und Risiko für Knochenfrakturen	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	In Kohorten erwachsener Patienten mit angeborener Nebennierenhyperplasie wurde eine niedrigere Knochendichte als bei den Kontrollen entsprechenden Alters und Geschlechts nachgewiesen, wobei dies nicht für alle Kohorten gilt. Die Unterschiede sind vermutlich größenabhängig, auch wenn Studien an Patienten unter Hydrocortison-Substitutionstherapie keine eindeutige Korrelation mit der Steroiddosis zu belegen scheinen. Andere Faktoren wie etwa der Spiegel von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen. Insgesamt entwickelt sich unser Wissen über das Wesen der Knochendichteveränderungen bei CAH noch. Die Knochendichte sollte jedoch überwacht und die Glucocorticoid-Dosis auf die niedrigste erforderliche Menge begrenzt werden. Entsprechende Empfehlungen finden sich in der vorgeschlagenen SmPC. Die Pharmakovigilanz kann dazu beitragen, unser Verständnis der Wechselbeziehungen - sofern vorhanden - zwischen Steroidsubstitution und Knochendichte zu verbessern.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Bei Patienten mit CAH scheint das Risiko für eine verminderte Knochendichte höher zu sein als bei Patienten mit anderen Formen von Nebenniereninsuffizienz, was vielleicht die bei diesen Patientengruppen angewendeten relativen Glucocorticoid-Dosen widerspiegelt. Patientinnen scheinen ein höheres Frakturrisiko zu haben als Kontrollen; dieser Befund hat sich jedoch bei Patienten nicht bestätigt. Die Anwendung von Dexamethason kann das Risiko über andere Behandlungsregimes zur Glucocorticoid-Substitution hinaus erhöhen. Durch anderweitige anerkannte Ursachen einer verminderten Knochendichte, z. B. Immobilität, kann sich das Risiko weiter erhöhen.

Maßnahmen zur Risikominimierung	Routine-Risikokommunikation: Der Text in SmPC Abschnitt 4.2 beinhaltet Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie zur Dosierung und Überwachung, Abschnitt 4.4 und die PIL enthalten weitere Informationen über das Risiko.
---------------------------------	--

Wichtiges identifiziertes Risiko: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (mit CYP3A4-Enzyminduktoren und CYP3A4-Inhibitoren)	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Hydrocortison ist ein pharmazeutischer Wirkstoff, für dessen Anwendung am Menschen umfangreiche Erfahrungen vorliegen. Der Korpus wissenschaftlicher Daten basiert auf einer Kombination aus veröffentlichten pharmakologisch-toxikologischen Daten aus der Literatur, u. a. wissenschaftlich anerkannten Monographien und klinischen Studien, sowie den Erfahrungen nach der Zulassung durch die breite klinische Anwendung. Ein Großteil der beschriebenen Daten bezieht sich jedoch auf eine hoch dosierte Anwendung und ist für die Dosierung im Rahmen einer Substitutionstherapie nicht relevant. Bei einer Anwendung zur Substitution liegen nur wenige vereinzelte Fallberichte über Wechselwirkungen vor. Wechselwirkungen mit Phenytoin wurden bei einem Kind mit AI beschrieben; eine Erhöhung der Hydrocortison-Dosis war erforderlich. Wechselwirkungen mit Oxcarbazepin wurden bei einem Jugendlichen mit AI beschrieben; eine Erhöhung der Hydrocortison-Dosis war erforderlich. Bei Erwachsenen wurden Wechselwirkungen mit Rifampicin beschrieben, die zu einer verstärkten Verstoffwechslung von Hydrocortison und nachfolgend zu einer Krise führten. Und schließlich wurde festgestellt, dass bei Erwachsenen Grapefruitsaft und Lakritz die Verfügbarkeit von Cortisol über eine CYP3A4-Inhibition erhöhen. Auch wenn der Hauptbestandteil von Lakritz, Glycyrrhizin, keine Wirkung auf CYP3A4 hat, stellen andere Komponenten, insbesondere (3R)-Vestitol, 4-Hydroxyguaiaicol Apiogluosid und Liquiritigenin 7,4'-Digluosid, starke CYP3A4-Inhibitoren dar. Ausgehend von der Literatur ist daher zu erwarten, dass bekannte CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren auf den Hydrocortisonspiegel wirken und möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich machen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Im Gegensatz zu Erwachsenen leiden die meisten Kinder nicht unter Mehrfacherkrankungen und benötigen daher meist nur ein oder einige wenige Arzneimittel. Allerdings können bei manchen Kindern mit schweren angeborenen Erkrankungen, oder bei solchen mit Nebenniereninsuffizienz auf dem Boden eines Syndroms verschiedene Organsysteme betroffen sein, so dass bei diesen Kindern eine Behandlung mit mehreren Arzneimitteln wahrscheinlich ist.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routine-Risikokommunikation: Angaben in SmPC Abschnitt 4.5 und in der PIL zu Wechselwirkungen und konkreten Beispielen für Arzneimittel der jeweiligen Klasse.

Wichtiges potenzielles Risiko: Ersticken an der Kapsel	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Lediglich potenziell - keine tatsächlich beschriebenen Vorkommnisse. Es liegen keine Daten vor, die darauf schließen lassen, dass dies mit dem derzeit manuell zubereiteten Hydrocortison geschieht, das herkömmlicherweise in Kapseln zur Aufbewahrung abgegeben wird.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Kinder in der Obhut von Betreuungspersonen mit Lernschwierigkeiten oder begrenzter Lesefähigkeit bezüglich der in der Packungsbeilage verwendeten Sprache (z. B. Immigranten der ersten Generation).
Maßnahmen zur Risikominimierung	Erläuterung in SmPC Abschnitt 4.2 und in der PIL, dass die Kapsel lediglich als Behältnis zur Aufbewahrung dient und nicht zu verabreichen ist.

Wichtiges potenzielles Risiko: Versehentliche Unterdosierung	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Im Rahmen der Studien Infacort001 und 003 mit Erwachsenen und in der pädiatrischen Studie Infacort003 blieb Granulat zurück. In keinem der Fälle hatte dies signifikante Auswirkungen im Hinblick auf die Arzneimitteldosis (max. 0,04 mg). Es wurde eine Anweisung, die Kapsel abzuklopfen, aufgenommen, und in der laufenden Studie Infacort004 wurden bislang keine Vorfälle in Bezug auf in der Kapsel verbliebenes Granulat berichtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Kinder in der Obhut von Betreuungspersonen mit eingeschränktem Sehvermögen
Maßnahmen zur Risikominimierung	Erklärung in SmPC Abschnitt 4.2 und in der Packungsbeilage zur Verabreichung; Diagramm in der PIL zur Veranschaulichung der Verabreichung.

Wichtiges potenzielles Risiko: Aspiration von Granulat	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Es gibt keinerlei Hinweise für ein solches Risiko aus dem klinischen Entwicklungsprogramm oder klinischen Studien mit Neugeborenen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Frühgeborene, Säuglinge/Kleinkinder mit Dysphagie
Maßnahmen zur Risikominimierung	Erklärung in SmPC Abschnitt 4.2 und in der PIL zur Verabreichung, Angaben in SmPC Abschnitt 4.3 zur Kontraindikation bei Dysphagie und bei Frühgeborenen, die keine orale Nahrungsaufnahme tolerieren; Diagramm in der PIL zur Veranschaulichung der Verabreichung.

Wichtiges potenzielles Risiko: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln lediglich im Zusammenhang mit hoch dosiertem Hydrocortison beobachtet (mit Aspirin, Cumarinen, Diuretika, Antihypertonika, Wirkstoffen oder Substanzen, die eine Hypokaliämie induzieren, Hypoglykämika)	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Hydrocortison ist ein pharmazeutischer Wirkstoff, für dessen Anwendung am Menschen umfangreiche Erfahrungen vorliegen. Der Korpus wissenschaftlicher Daten basiert auf einer Kombination aus veröffentlichten pharmakologisch-toxikologischen Daten aus der Literatur, u. a. wissenschaftlich anerkannten Monographien und klinischen Studien, sowie den Erfahrungen nach der Zulassung durch die breite klinische Anwendung.</p> <p>Hiervon betroffene Arzneimittel sind u. a.</p> <p>Aspirin</p> <p>Cumarin-Antikoagulanzen, z. B. Warfarin</p> <p>Diuretika (z. B. Acetazolamid), Schleifendiuretika (z. B. Frusemid), Thiazide (z. B. Indapamid, Bendroflumethiazid, Chlortalidon, Xipamid, Metolazon)</p> <p>Antihypertonika, z. B. Betablocker (z. B. Propranolol, Oxprenolol, Sotalol, Labetalol), Alphablocker (z. B. Doxazosin, Indoramin, Prazosin, Terazosin), Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem, Amlodipin, Nifedipin), Clonidin, Diazoxid, Methyldopa, Moxonidin, Nitrate (z. B. Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat), Nitroprussid, Hydralazin, Minoxidil, Guanethidin, ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Enalaprilmaleat, Ramipril), Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Azilsartan medoxomil, Losartan-Kalium, Valsartan)</p> <p>Wirkstoffe oder Substanzen, die Hypokaliämie induzieren, z. B. Herzglykoside (z. B. Digoxin), Diuretika (z. B. Frusemid), Beta2-Sympathomimetika (z. B. Salbutamol), Amphotericin</p> <p>Hypoglykämika, z. B. Insulin (Humaninsulin sowie Schweine-/Rinderinsulin), Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid, Glipizid, Tolbutamid, Nateglinid, Repaglinid</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Patienten mit CAH auf dem Boden eines 11β-Hydroxylase-Mangels leiden häufig an Hypertonie und werden daher oft mit Blutdruck senkenden Mitteln behandelt. Allerdings wurden diese Wechselwirkungen bislang nicht bei Hydrocortison-Dosen im Rahmen einer Substitutionstherapie beschrieben.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p>Text in SmPC Abschnitt 4.1 "Alkindi ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis < 18 Jahre)".</p>

Wichtiges potenzielles Risiko: Risiko einer zentralen serösen Chorioretinopathie	
Belege für einen Zusammenhang des Risikos mit dem Arzneimittel	Pharmakovigilanz-Langzeitdaten zu Steroiden belegen einen Zusammenhang zwischen einer Steroidanwendung und einer seltenen Augenerkrankung, der Chorioretinopathie
Risikofaktoren und Risikogruppen	Dieser Zusammenhang wurde bei allen Arten von Steroiden, einschließlich inhalativen und topischen Darreichungsformen, beobachtet und tritt offenbar mit größerer Wahrscheinlichkeit unter hoch dosierter Steroidtherapie auf.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Text in SmPC Abschnitt 4.4 und Text in der PIL

Fehlende Informationen: Anwendung bei pädiatrischen Patienten	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Keine

Fehlende Informationen: Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Keine

Fehlende Informationen: Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen (Neugeborene und Kinder bis zum Alter von 8 Jahren) bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Einige nationale Behörden verpflichten die Verschreiber, ihren Patienten bei Einleitung einer Steroidtherapie einen Steroid-Notfallausweis auszuhändigen. Diese sollen dazu beitragen, Nebenwirkungen einer hoch dosierten Steroidtherapie zu verhindern und sind daher für Alkindi® weniger relevant. Da es für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz bereits spezielle Notfallausweise gibt, könnte ein neuartiger Ausweis für Alkindi® Verwirrung stiften. Gegebenenfalls sind die vor Ort erhältlichen Ausweise zu verwenden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen (Neugeborene und Kinder bis zum Alter von 8 Jahren) bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf dem *European Public Assessment Report* (EPAR) bzw. CHMP Assessment Report [2], dem *EU Risk Management Plan* (RMP) [3], der Fachinformation bzw. der aktuellen SmPC (Annex I) zu Alkindi® [1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Diurnal Ltd Europe (2017): Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Alkindi®.
2. European Medicines Agency. 2017. EPAR - CHMP Assessment Report 14.12.2017 (Alkindi®), mit Stand 01.03.2018.
3. Diurnal Ltd. European Union Patient Risk Management Plan (EU RMP) for Alkindi.